

REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

Año 54 / Volumen 47

Número 2 / Abril-Junio 2018



Año 54 / Volumen 47 / Número 2 / Abril-Junio 2018

[www.elsevier.es/rcp](http://www.elsevier.es/rcp)

[www.psiquiatria.org.co](http://www.psiquiatria.org.co)

ISSN: 0034-7450

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE  
PSIQUIATRÍA  
**ACCP**



# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA



Publicación trimestral de la Asociación  
Colombiana de Psiquiatría

Fundada en 1964

www.psiquiatria.org.co

© Copyright 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría

## La Revista Colombiana de Psiquiatría está indexada en:

PsycINFO, SciELO, DOAJ, REDALYC, PSICODOC, Pubindex (categoría A1), EBSCO, Banco Nacional de Datos en Salud y Ciencias Biomédicas, Periódica, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs), Latindex, Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (Imbiomed) y Catálogo BIBLOS.

## Correspondencia:

Cra. 18 No. 84-87, Of. 403  
Bogotá, Colombia  
Tels.: (571) 2561148, 8016691; fax: 2563549  
revista@psiquiatria.org.co



## Edición:

Elsevier España, S.L.U.  
Av. Josep Tarradellas, 20-30  
08029 Barcelona (España)  
Zurbano, 76  
28010 Madrid (España)

Miembro de la Asociación de Prensa Profesional. Sección Ciencias de la Salud

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ELSEVIER ESPAÑA, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Revista Colombiana de Psiquiatría con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

Ni Elsevier ni la Asociación Colombiana de Psiquiatría tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Disponible en internet: www.elsevier.es/rcp

**Tarifa de suscripción anual online** 73,11 € (IVA incluido).

## Atención al cliente

Elsevier España, S.L.U.  
Av. Josep Tarradellas, 20-30  
08029 Barcelona (España)  
Tel. 902 888 740

**Correo electrónico:** suscripciones@elsevier.com

**Protección de datos:** Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## Impresión

Editorial Kimpres Ltda.

Esta revista está hecha con papel sin ácido

ISSN: 0034-7450

## Director-Editor

Carlos A. Palacio A. (Universidad de Antioquia)

## Comité Editorial

César Augusto Arango Dávila, MD, PhD  
Rubén Ardila, PhD  
Jaime Eduardo Bernal, MD, PhD  
Antonio Bulbena Vilarrasa, MD, MSc España  
Gerardo Campo Cabal, MD, MMED  
Carlos Gómez-Restrepo, MD, MSc

María Isabel Gutiérrez, MD, MSc, PhD  
Carlos López Jaramillo, MD, MSc, PhD  
Iván Darío Montoya, MD, MSc Estados Unidos  
Carlos Palacio Acosta, MD, Maestría  
María Nelcy Rodríguez, Bioestadística, MPH  
Maritza Rodríguez Guarín, MD, Maestría

## Comité Científico Nacional

Gonzalo Arboleda (Universidad del Rosario)  
Ricardo De la Espriella Guerrero (Universidad Juan N. Corpas)  
Franklin Escobar Córdoba (Universidad Nacional)  
Carlos Filizzola Donado (Universidad Javeriana)  
Marco Fierro Urresta (Universidad del Rosario)  
Álvaro Franco Zuluaga (Universidad del Bosque)  
Jenny García Valencia (Universidad de Antioquia)  
José Antonio Garcandía Imaz (Universidad Javeriana)  
Luis Eduardo Jaramillo González (Universidad Nacional)  
Diana Matallana Eslava (Universidad Javeriana)  
Alexánder Pinzón Amado (Universidad Industrial de Santander)  
Hernán Rincón Hoyos (ICESI)  
Juan Carlos Rivas (Universidad del Valle)  
Germán Rueda Jaimes (Universidad Autónoma de Bucaramanga)  
Ricardo Sánchez Pedraza (Universidad Nacional)  
César Sánchez Vergara (Universidad de Cartagena)  
Miguel Uribe Restrepo (Universidad Javeriana)

## Comité Científico Internacional

Sergio Aguilar-Gaxiola (Estados Unidos)  
Renato Alarcón (Estados Unidos)  
Victoria Arango (Estados Unidos)  
Shrikant Bangdiwala (Estados Unidos)  
Germán Berríos (Reino Unido)  
Javier I. Escobar (Estados Unidos)  
José de León (Estados Unidos)  
Paola Leone Campo (España)  
Fernando Lolas (Chile)  
Manuel Martín (España)  
Juan Mezzich (Estados Unidos)  
Ricardo Millán-González (Costa Rica)  
Robert Schwartz (Estados Unidos)  
Mauricio Sierra-Siegerd (Reino Unido)  
Sergio Strejilevich (Argentina)  
Rebecca Syed (Reino Unido)  
Marta Torrens (España)  
Mark Underwood (Estados Unidos)  
Benjamín Vicente (Chile)  
Eduard Vieta (España)  
Milton Wainberg (Estados Unidos)

## Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Psiquiatría 2017-2018

**Presidente:** Juan Ángel Isaac Llanos

**Vicepresidente:** Henry García Moncaleano

**Tesorero:** Carlos López Jaramillo

**Tesorero suplente:** José Manuel Santacruz Escudero

**Secretaría:** Natalia Sánchez Díaz

**Vocales:** Germán Eduardo Rueda Jaimes, Jaider Barros, Carlos Molina,  
Hernán Rincón Hoyos, Juan Carlos Rojas

**Representante de programas de postgrados de psiquiatría:** Rodrigo N. Córdoba Rojas

**Representante nacional de residentes:** María Angélica Botero

**Revisor fiscal:** Jaime Calderón

**Suplente del revisor fiscal:** Alejandro Calderón

## Directores anteriores

Ricardo Azuero (1964-1965)

Humberto Rosselli (1966-1970; 1971-1979)

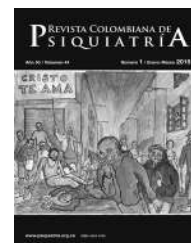
Alejandro Pinto (1970-1971)

Rafael Salamanca (1979-1983)

Roberto Chaskel (1983-1994)

Carlos Arteaga (1994-2002)

Carlos Gómez-Restrepo (2003-2012)



## Nuestra portada

**Título: Las formas de la noche**

**Fotografía captada en el Carmen de Viboral en el año 2016**

**Artista: J. David Bedoya Giraldo. Médico General, Universidad de Antioquia**

### Descripción:

*Iban siendo las 12 de la noche cuando se sintieron pisadas en la calle y mucha gente que repetía padre nuestro que estas en el cielo; yo estaba en la cama de mi bisabuela, mire a la otra cama que hay en la habitación y mi tía me dijo son las animas; no sé si fue por la sugestión, por todas las historias en mi mente o por la eficacia del hechizo que mi sangre se heló... no recuerdo más de esa noche.*

*En un municipio de Antioquia llamado Granada una tía tenía una finca en la que había caña de azúcar y palos de guayaba. Cerca de su finca hay un lugar en el que dos caballos dando vueltas preparaban una mezcla que luego se convertiría en panela (a propósito un día de vacaciones iba subiendo por un camino rural, cuando de pronto mi madre dijo cuidado que viene una bestia, yo pensé en un ser mitológico, me llene de miedo y corrí hacia una montaña para ver que la bestia no era más que un caballo que tiraba una carreta); fue en una madrugada no sé la razón por la que debíamos ir tan temprano al lugar de la panela cuando escuche que mis tíos conversaban acerca de brujas y de como ellos en las noches las veían pasar entre los árboles como ráfagas de colores generalmente rojas y si miraban con detalle veían mujeres sentadas en palos de guayaba, escuche también la escalofriante historia de como las bestias relinchaban en la noche y al otro día amanecían llenas de trenzas.*

*Otra tía me género un miedo a caminar en la oscuridad con una vela en la mano, esto porque en alguna ocasión una amiga la invitó a dormir en su casa en un segundo piso; también a media noche se les apareció a media un tipo alto, moreno y en el lugar donde se supone que queda el mediastino tenía una vela encendida, al otro día se enteró que en el primer piso funcionaba una funeraria. Mi mamá en las noches se sentía sin aire que no podía gritar, era una franca parálisis del sueño, pero ella me llegó a contar que uno de sus golpes fue certero y logró tumbar a su victimario y ver que era una enfermera que atendió el parto de mi hermana y cómo prueba de ello, cambio de cama con mi abuela y para sorpresa de todos la abuela en esa noche tuvo una parálisis del sueño.*

*Pero las historias más mágicas me las ha contado mi abuela "A la que perseguían era a la señora Dioselina, ella llegaba a la casa y se tumbaba en el suelo, gritaba ahí viene, ahí viene, perdía la conciencia y cuando la recuperaba decía que tenía que dar 100 vueltas alrededor de un palo de aguacate, mi hermana Elvia una vez con un garrote a tientas trataba de derribar el espíritu, pero yo cogí linaza y se la tiré; por la noche una mano intento quitarme la cobija y me dijo por qué no me tira todo el kilo?"; la señora Dioselina era una tía política de mi abuela y el hechizo le llegó a través de un plato de frijoles con coles y pezuña; para liberarla de este mal, la tuvieron que purgar con magia blanca, mi abuela asegura que vio la salida de tres ranas amarillas de la boca de la señora Dioselina; y refiere que una buena forma de deshacerse de todo este hechizo fue trasladando su vida a Medellín.*

*Todas estas historias han abierto mi imaginación y mi intriga por el mundo y por el mundo de la noche y de la oscuridad, sé que tenemos almas curiosas, espíritus indomables que no perdonan que en la noche el cuerpo los quiera dejar atados en una cama, por eso van y embellecen los caballos, se pasean por los aires tranquilos y libres de contaminación, le ayudan a mi madre en esos tránsitos de la vida, le coquetean a mi abuela, invaden los más deliciosos platos de comida y se plasman en la memoria de una cámara que solo esperaba hacer ruido en el oscuro silencio*

Revista Colombiana de Psiquiatría • Volumen 47 • Número 2 • 2018

## CONTENIDO

### Editorial

La salud mental como política de salud pública

Carlos Alberto Palacio Acosta . . . . . 71

### Artículos originales

Evaluación del estigma hacia personas con diagnóstico de esquizofrenia mediante una escala de conocimiento

Pamela Grandón, Alexis Vielma Aguilera, Claudio Bustos, Elvis Castro Alzate y Sandra Saldivia . . . . . 72

Sesgo atribucional en pacientes psiquiátricos, religiosos y un grupo control en el juicio de la experiencia alucinatoria: la tarea del White Christmas test

Alejandro Parra y Gianina Maschi . . . . . 82

Cambios en el EEG en reposo de exparticipantes en el conflicto armado colombiano con trastorno de personalidad antisocial

Claudia Ramos, Jon Duque-Grajales, Jorge Rendón, Alejandro Montoya-Betancur, Ana Baena, David Pineda y Carlos Tobón . . . . . 90

¿En qué medida las guías de práctica clínica responden a las necesidades y preferencias de los usuarios diagnosticados de trastorno obsesivo compulsivo?

Amelia Villena-Jimena, Clara Gómez-Ocaña, Gisela Amor-Mercado, Amanda Núñez-Vega, José Miguel Morales-Asencio y María Magdalena Hurtado . . . . . 98

### Artículos de revisión

Avances genéticos en el trastorno por estrés postraumático

Hernan Felipe Guillén-Burgos y Karol Gutiérrez-Ruiz . . . . . 108

Marcadores inflamatorios en la estadificación del trastorno bipolar: una revisión sistemática de la literatura

Oscar Mauricio Castaño-Ramírez, Juan C. Sepúlveda-Arias, Kelly Duica, Ana M. Díaz Zuluaga, Cristian Vargas y Carlos López-Jaramillo . . . . . 119

### Epistemología, filosofía de la mente y bioética

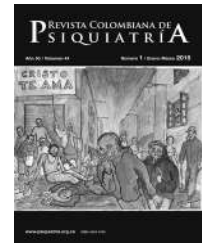
Comités de ética y salud mental

Carlos Enrique Yepes Delgado y Andrea Ocampo Montoya . . . . . 129

### Carta al Editor

Legalización para uso médico de la marihuana en México. Expediente abierto

José Luis Sandoval Gutiérrez . . . . . 137



Revista Colombiana de Psiquiatría • Volume 47 • Issue 2 • 2018

## CONTENTS

### Editorial

Mental health as a public health policy

*Carlos Alberto Palacio Acosta* . . . . . 71

### Original Articles

Evaluation of the stigma towards people with a diagnosis of Schizophrenia using a Knowledge Scale

*Pamela Grandón, Alexis Vielma Aguilera, Claudio Bustos, Elvis Castro Alzate and Sandra Saldivia* . . . . . 72

Attributional Biases in Psychiatric Patients, a Religious, and a Control Group in the Assessment of a Hallucinatory Experience: The “White Christmas Test”

*Alejandro Parra and Gianina Maschi* . . . . . 82

Changes in Resting EEG in Colombian Ex-combatants with Antisocial Personality Disorder

*Claudia Ramos, Jon Duque-Grajales, Jorge Rendón, Alejandro Montoya-Betancur, Ana Baena, David Pineda and Carlos Tobón* . . . . . 90

To What Extent do Clinical Practice Guidelines Respond to the Needs and Preferences of Patients Diagnosed with Obsessive-Compulsive Disorder?

*Amelia Villena-Jimena, Clara Gómez-Ocaña, Gisela Amor-Mercado, Amanda Núñez-Vega, José Miguel Morales-Asencio and María Magdalena Hurtado* . . . . . 98

### Review Articles

Genetic Advances in Post-traumatic Stress Disorder

*Hernan Felipe Guillén-Burgos and Karol Gutiérrez-Ruiz* . . . . . 108

Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature

*Oscar Mauricio Castaño-Ramírez, Juan C. Sepúlveda-Arias, Kelly Duica, Ana M. Díaz Zuluaga, Cristian Vargas and Carlos López-Jaramillo* . . . . . 119

### Epistemology, Philosophy of Mind and Bioethics

Ethics Committees and Mental Health

*Carlos Enrique Yepes Delgado and Andrea Ocampo Montoya* . . . . . 129

### Letter to the Editor

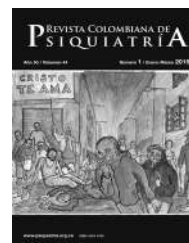
Legalization of Marijuana for Medical Use in Mexico. Open File

*José Luis Sandoval Gutiérrez* . . . . . 137



# REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



## Editorial

# La salud mental como política de salud pública

## Mental health as a public health policy



Existen académicos y expertos en salud pública que consideran un error el hecho de generar políticas exclusivas para salud mental. En la actualidad la dicotomía mente-cuerpo no tiene ya una solidez como paradigma que soporte el continuar dividiendo o fragmentando las acciones públicas en salud en estos dos frentes. Si esto fuera así, el análisis de las políticas públicas en salud mental desde una u otra perspectiva es igual de limitado.

Durante mucho tiempo hemos caído en la falla de generar una política pública en salud mental, sin que luego sean socializadas ni tampoco contempladas por los entes regionales para su aplicación o ejecución.

La acciones de promoción y de prevención como es bien conocido son escasas y muy pobres en Colombia, no tienen ni la coherencia ni la consistencia para llegar a impactar de manera contundente la calidad de vida de la población. Son pocas las capacidades de poder promover estilos de vida saludables en regiones alejadas y poblaciones de área rural, la situación de pobreza de un alto porcentaje de la población tampoco lo posibilita. Igual situación ocurre en términos de prevención, solo cabe mencionar que trastornos tan frecuentes como la depresión y la ansiedad no son contemplados en los programas de prevención de muchas ciudades y departamentos. Menos aún, son consideradas problemáticas como la violencia de género, el maltrato infantil, el abuso sexual, suicidio, dependencia a sustancias psicoactivas y otros. Tenemos la creencia errónea en pensar que la información mantiene o

modifica conductas en los seres humanos. La pregunta sigue tan vigente como hace 50 años, como hacemos educación de manera que los comportamientos saludables se mantengan y los de riesgo se modifiquen.

Si analizamos los asuntos de atención de los trastornos y alteraciones en indicadores como accesibilidad, oportunidad y calidad, la conclusión es que no existe mejoría en ellos. No tenemos un nivel de atención básico, ni un sistema de atención integrado con buena referencia y contra-referencia, seguimos concentrados en atender en los altos niveles de complejidad, con las consecuencias ya conocidas, poca optimización de los recursos disponibles y alto costo en la atención.

Por último, la rehabilitación tan necesaria en personas con secuelas importantes es casi inexistente.

Lejos estamos de tener unas políticas en salud mental que direccionen a nivel nacional, tampoco contamos con un sistema de atención que garantice en todos los niveles un impacto en nuestras condiciones de vida.

Carlos Alberto Palacio Acosta

Director of Revista Colombiana de Psiquiatría

Correo electrónico: cpalacio.palacio@gmail.com

0034-7450/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en

nombre de Asociación Colombiana de Psiquiatría.

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2018.04.001>



## Artículo original

# Evaluación del estigma hacia personas con diagnóstico de esquizofrenia mediante una escala de conocimiento



Pamela Grandón<sup>a,\*</sup>, Alexis Vielma Aguilera<sup>b</sup>, Claudio Bustos<sup>b</sup>, Elvis Castro Alzate<sup>c</sup> y Sandra Saldivia<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

<sup>b</sup> Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

<sup>c</sup> Escuela de Rehabilitación Humana, Universidad del Valle, Cali, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2016

Aceptado el 29 de enero de 2017

On-line el 7 de marzo de 2017

Palabras clave:

Estigma social

Esquizofrenia

Opinión pública

Actitudes

### R E S U M E N

**Introducción:** El estigma público es la adscripción de estereotipos negativos a las personas con diagnóstico de esquizofrenia. Se han utilizado distintos instrumentos para evaluarlo, entre los que destacan las escalas de conocimiento. El objetivo del estudio es evaluar el estigma público a través de una medida de conocimiento y relacionar el nivel de información con variables con demostrada influencia en el estigma que presenta la población.

**Métodos:** La muestra fue de 399 personas; el criterio de inclusión fue tener entre 18 y 65 años. Se aplicó el Cuestionario de conocimiento sobre la esquizofrenia y un instrumento para recolectar información sociodemográfica. Los participantes fueron reclutados en lugares de gran afluencia de público. Se realizaron análisis de correspondencias múltiples no paramétricos bivariantes y de conglomerados jerárquicos.

**Resultados:** El cuestionario presenta dos dimensiones: «Creencias sobre el conocimiento de la esquizofrenia» y «Actitudes hacia la esquizofrenia»; existen diferencias significativas entre estas y el contacto con personas con un trastorno mental grave. En el análisis por conglomerados, se encontraron 3 grupos diferenciados en función de la combinación de las 2 dimensiones del instrumento.

**Conclusiones:** Destaca que ninguna de las 2 dimensiones mide conocimiento veraz, y el cuestionario tiene una dimensión actitudinal. Más que el contacto en sí, es el tipo de interacción una variable relevante en el nivel de estigma, lo que cuestiona la hipótesis tradicional del contacto. Se requiere investigar mejor las características del instrumento y los aspectos del contacto que se asocian a un menor nivel de estigma en la población.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pgrandon@udec.cl](mailto:pgrandon@udec.cl) (P. Grandón).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.009>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



## Evaluation of the stigma towards people with a diagnosis of Schizophrenia using a Knowledge Scale

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Social stigma  
Schizophrenia  
Public opinion  
Attitude

*Introduction:* Social stigma is the assigning of negative stereotypes to people with schizophrenia. Different measurement tools have been used to evaluate this, including knowledge scales. The aim of this study was to evaluate the public stigma by measuring this knowledge and relate the degree of information with variables that have shown to influence on stigma presented by the affected population.

*Methods:* The sample was composed of 399 people and the inclusion criterion was being between 18 and 65 years of age. The "Questionnaire of knowledge on schizophrenia" was applied, as well as a questionnaire to collect sociodemographic information. Participants were recruited in places with large crowds. The following analyses were performed: multiple correlations, non-parametric bivariate and hierarchical clusters.

*Results:* The questionnaire had two dimensions: "Beliefs on the knowledge of schizophrenia" and "Attitudes towards schizophrenia". There are significant differences between them, and the contact with people with SMI. In the analysis of clusters, there was difference in the two groups according to the combination of the two dimensions of the tools.

*Conclusions:* It is highlighted that none of the dimensions measures true knowledge, and the questionnaire has an attitudinal dimension. More than contact itself, it is the type of interaction of a relevant variable at the level of stigma that questions the traditional hypothesis of contact. Further research is required on the characteristics of the tool and the aspects of the contact associated to a lower level of stigma in the population.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El estigma puede ser considerado como la principal causa de sufrimiento de las personas con diagnóstico de trastorno mental grave (TMG), fundamentalmente esquizofrenia, por el importante impacto psicosocial que genera<sup>1,2</sup>. El estigma alude al proceso de etiquetamiento, pérdida de estatus y discriminación de la que es objeto una persona que presenta una característica que el grupo social menosprecia<sup>3</sup>. Entre sus principales consecuencias está el deterioro de la autoimagen<sup>4</sup>, las dificultades en el acceso al empleo, vivienda y relaciones sociales<sup>5</sup>, y el efecto de barrera que genera en los servicios sanitarios<sup>6</sup>.

El estigma es un fenómeno complejo con distintos niveles; los investigadores distinguen entre estigma estructural, estigma público y autoestigma<sup>7</sup>.

En el estigma público, la población general adscribe estereotipos negativos a un grupo social con base en prejuicios, lo que se traduce en conductas discriminatorias<sup>8</sup>. A las personas que presentan un diagnóstico de esquizofrenia, se las suele ver como violentas, peligrosas, impredecibles e incompetentes para tomar sus propias decisiones<sup>9,10</sup>. Se ha encontrado que diversas variables influyen en las actitudes de la población; entre ellas destacan la edad, el nivel educativo y el contacto previo con estas personas<sup>11</sup>. Aunque en Latinoamérica y particularmente en Chile se ha estudiado poco el tema<sup>12,13</sup>, los resultados de las investigaciones van en la misma línea que lo encontrado en otros contextos; es decir,

existen prejuicios y actitudes negativas hacia personas con diagnóstico de esquizofrenia<sup>14,15</sup>.

El estigma público se ha estudiado a través de las creencias y las actitudes de la población hacia las personas con un diagnóstico psiquiátrico<sup>16</sup>. Se han utilizado distintos instrumentos para evaluarlo; destacan las escalas de distancia social, las medidas de diferencial semántico y las escalas de actitudes y conocimiento<sup>17,18</sup>. Respecto a estas últimas, algunos estudios muestran que el nivel de información que una persona tiene sobre un diagnóstico psiquiátrico está relacionado con las actitudes hacia esa población. Esta parece ser una relación dialéctica, pues se ha encontrado que los prejuicios hacia un determinado grupo social influyen en el nivel y el tipo de información que se apprehende sobre ese grupo<sup>18</sup>.

La información puede disminuir los prejuicios directamente a través del cuestionamiento de los mitos e indirectamente mediante el incremento de la conciencia sobre la situación de estas personas. La evaluación de la información se realiza fundamentalmente a través de cuestionarios de alternativas múltiples, verdadero y falso y cumplimentación breve. Estas medidas tienen la ventaja de ser relativamente fáciles de aplicar y puntuar, son sensibles al cambio, por lo que se usan en programas antiestigma y disminuyen la deseabilidad social<sup>18</sup>.

De estos instrumentos, la escala de información usada por la Organización Mundial de Psiquiatría para evaluar los componentes educativos de su programa «Puertas abiertas» es uno de los más utilizados<sup>10,19</sup>. Esta medida se adaptó y se usó en una investigación en Argentina<sup>13</sup>.

Los pocos estudios que han evaluado el estigma en Chile han utilizado, fundamentalmente, escalas de actitudes e instrumentos de elaboración propia, por lo que sería deseable contar con otras medidas que tengan respaldo en distintos contextos culturales; más aún, considerando que el estigma es un problema de salud pública, pues impacta directamente en las posibilidades de recuperación y, por lo tanto, de inclusión social de las personas que tienen un diagnóstico psiquiátrico grave como la esquizofrenia.

El objetivo de este estudio es evaluar el estigma público mediante una medida de conocimiento, y relacionar el nivel de información con variables que, en otros contextos culturales, han mostrado influencia en el estigma que la población atribuye a las personas con esquizofrenia.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal mediante encuestas.

### Participantes

Se tomó una muestra por conveniencia de población general perteneciente a la provincia de Concepción en Chile. El único criterio de inclusión fue tener entre 18 y 65 años. La muestra fue de 399 personas, con una media de edad de  $39,14 \pm 12,56$  (intervalo, 18-65) años. Respecto al nivel educativo, un 53% tiene educación superior (técnica o universitaria); un 38%, educación media, y solo un 8,8%, nivel básico. No hubo personas sin educación formal.

Otras características sociodemográficas y de antecedentes y conocimiento sobre la esquizofrenia se presentan en la tabla 1.

### Instrumentos

#### Cuestionario de conocimiento sobre la esquizofrenia

Instrumento usado por la OMS en la implementación del programa «Puertas abiertas»<sup>1,19</sup>. En este estudio se usó la versión adaptada en Argentina<sup>13</sup>, que consta de 10 ítems; 8 de ellos tienen un formato de respuesta del tipo sí/no/no sabe; el noveno, que indaga sobre causas de la esquizofrenia, muestra

**Tabla 1 – Datos sociodemográficos de la muestra**

Sujetos, n	399
Mujeres	55,4%
Ocupación	
Estudiante	11,5%
Jubilado	4,3%
Cesante	4,0%
Dueña de casa	11,0%
Trabajador/a	69,2%
¿Se le ha diagnosticado un trastorno mental?, sí	6,3%
¿Tiene algún pariente que sufra una enfermedad mental grave, por ejemplo esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis, etc.?, sí	19,0%
¿Mantiene relación con este familiar?, sí	69,7% (n = 76)
¿Tiene algún vecino con una enfermedad mental grave, por ejemplo esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis, etc.?, sí	25,6% (n = 102)
¿Mantiene relación con algún vecino o conocido con una enfermedad mental grave, por ejemplo esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis, etc.?, sí	69,3% (n = 102)
Número de integrantes de su familia	
1-3	31,8%
4-6	58,4%
7 o más	9,8%

las alternativas de respuesta: genéticas, ambientales o ambas; el último ítem, sobre conocimiento de tratamientos más efectivos, muestra las alternativas: medicamentos, psicoterapia y ambos.

Además, se agregó un ítem que pregunta «el tratamiento de salud permite que se mantengan estables», con alternativas de respuesta sí/no/no sabe, pregunta que permitiría evaluar la información que se maneja sobre la relación entre el trastorno y la atención sanitaria, lo que (en el contexto chileno) resulta relevante para valorar la consolidación de un modelo de salud mental comunitario (tabla 2). El instrumento entrega una puntuación total que puede llegar a 11 puntos.

#### Cuestionario de recolección de datos sociodemográficos

Incluyó preguntas sobre: edad, sexo, estado civil, nivel educativo, actividad laboral y número de integrantes de la familia del participante. Además, se consultó a los participantes si tenían algún diagnóstico de trastorno mental. Finalmente, se

**Tabla 2 – Frecuencias de respuestas por ítems**

Conocimiento de personas con esquizofrenia		Sí, %	No, %	No sabe, %
1	Sufren de personalidad dividida o múltiple	58,6	11,0*	30,3
2	Oyen voces que no existen	79,4*	4,3	16,3
3	Presentan tendencia al aislamiento social	67,7*	12,0	20,3
4	Pueden tener falta de voluntad	54,1*	15,5	30,3
5	Son retardados mentales	11,5	69,2*	19,3
6	La mayoría son peligrosos para otros o tienen conductas violentas	56,1	25,1*	18,8
7	Tienen conductas raras o inadecuadas	79,4*	8,0	12,5
8	La mayoría tienen cura	41,6	20,6*	37,8
9	El tratamiento de salud permite que se mantengan estables	83,0*	3,8	13,3
10	Las causas de la esquizofrenia son...	Genéticas 43,1	Ambientales 7,3	Ambas 49,6*
11	El tratamiento más adecuado es...	Medicación 12,8	Psicoterapia 7,8	Ambos 79,4*

\* Respuesta correcta.

preguntó por un trastorno mental grave tuvieran un pariente o un vecino y si mantenían contacto con ellos.

### Procedimiento

Los participantes fueron reclutados en lugares de gran afluencia de público: terminal de buses, municipios, salas de espera de recintos sanitarios, plazas, universidades y supermercados, y en distintos barrios del territorio seleccionado.

Aplicaron los instrumentos estudiantes de Psicología especialmente capacitados. Las personas que accedieron a participar firmaron un consentimiento informado donde se indicaba el carácter del estudio y los resguardos éticos que conllevaba este. La mayoría respondió a los cuestionarios autoaplicándose los. Cuando un sujeto presentaba dificultades para responder, un entrevistador dio apoyo a la aplicación. La toma de datos se llevó a cabo entre noviembre y diciembre de 2011.

### Análisis de los datos

La primera revisión de la base de datos mostró un porcentaje de pérdida < 5% en cada ítem, frente a lo cual se aplicó un método de imputación múltiple. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y, con base en las distribuciones de las respuestas, se realizó un análisis de consistencia interna. Dado que esta fue baja, se procedió a revisar la estructura del cuestionario utilizando un análisis de correspondencias múltiples, lo que arrojó 2 dimensiones en el instrumento.

Como la distribución de los datos no se ajustaba a una curva normal, se utilizaron análisis no paramétricos. Se realizaron análisis bivariantes entre las dimensiones y las variables sociodemográficas mediante la U de Mann-Whitney para variables dicotómicas, y la prueba de Kruskal-Wallis para variables poliotómicas.

Finalmente, se realizó un análisis de conglomerados jerárquicos utilizando las puntuaciones de las dimensiones, para clasificar a los participantes. Se utilizó como índice de distancia la métrica de Ward, que permite maximizar la homogeneidad dentro de los grupos. Se usó agrupamiento completo como método de agrupamiento. El análisis de resultados se realizó con el software SPSS versión 19.0

## Resultados

Una mayor puntuación en la escala de conocimiento indica mayor información sobre la esquizofrenia. La puntuación media de respuestas correctas fue  $6,19 \pm 1,898$ , lo que equivale al 56,2%; la mediana fue 6, con una asimetría de -0,441. El 8,8% de la muestra obtuvo entre 0 y 3; el 63,9% alcanzó entre 4 y 7, y el 27,3% tuvo puntuaciones > 7. El análisis detallado de las respuestas muestra que el 58,6% piensa que las personas con esquizofrenia poseen personalidad dividida; el 56,1% las ve como peligrosas y el 43,1% cree que las causas son solo genéticas (tabla 2).

Para analizar la estructura de la escala, se realizó un análisis de correspondencias múltiples. Un modelo de 2 dimensiones se adecuó a los datos. La primera dimensión se

llamó «Creencias sobre el conocimiento de la esquizofrenia» y considera 2 categorías. Las respuestas sí/no tendieron a agruparse como una categoría y las respuestas «no sabe», como otra. Estas 2 categorías fueron puntuadas con valores 1 y 0 respectivamente. Valores más altos en la dimensión indicarían una mayor creencia del encuestado sobre su conocimiento de la esquizofrenia, reflejado en una menor cantidad de respuestas «no sabe».

La segunda dimensión se refiere a la actitud de las personas basada en ese conocimiento. Las actitudes negativas se asociaron con puntuaciones altas y las positivas, con bajas. Sin embargo, hubo un grupo que obtuvo puntuaciones intermedias, por lo que las respuestas se puntuaron 0, 1 y 2 respectivamente. Esta dimensión se denominó «Actitudes hacia la esquizofrenia» y a ella aportaron los ítems 1 al 9. Sin embargo, los ítems 10 («causas de la esquizofrenia») y 11 («El tratamiento más adecuado es...») no aparecen asociados a ninguna dimensión, por lo que se excluyeron de los siguientes análisis.

El análisis de consistencia interna de la dimensión 1 («Creencias sobre el conocimiento de la esquizofrenia») arrojó un alfa de Cronbach de 0,721; mientras la dimensión 2 («Actitudes hacia la esquizofrenia») obtuvo  $\alpha = 0,523$ .

Los análisis bivariantes entre las dimensiones y las variables sociodemográficas no mostraron diferencias significativas en la dimensión 1, según sexo, nivel educativo, edad, ingreso familiar, tamaño de la familia y estado civil. Sí se observan diferencias significativas cuando las personas entrevistadas indican que tienen un diagnóstico de trastorno mental grave ( $U = 2,952$ ;  $p = 0,003$ ) o un familiar con TMG ( $U = 4,352$ ;  $p < 0,001$ ) o que conocen a un vecino con TMG ( $U = 3,061$ ;  $p = 0,002$ ). En estas situaciones, existe una mayor creencia sobre el nivel de conocimientos de la esquizofrenia. En el caso de la ocupación, si bien hay una diferencia significativa entre las distintas categorías de la variable, no es posible determinar entre cuáles ocurre (tabla 3).

El análisis de la dimensión 2 («Actitudes hacia la esquizofrenia»), no mostró diferencias significativas con sexo, edad, ingreso familiar, tener un pariente con TMG, conocer a un vecino con TMG y el estado civil de los encuestados. Sí se observan diferencias significativas con el tamaño del grupo familiar, la educación, mantener contacto con un vecino con TMG y la ocupación. Las familias numerosas presentan una actitud más favorable que las de tamaño medio ( $H = 7,260$ ;  $p = 0,028$ ); y las personas con formación universitaria presentaron una actitud más favorable que las que poseen estudios secundarios ( $H = 9,788$ ;  $p = 0,016$ ). También se observó una actitud más positiva entre las personas que mantienen contacto con un vecino diagnosticado de un TMG ( $U = 2,056$ ;  $p = 0,040$ ). Y, al igual que en la dimensión 1, en la variable ocupación no es posible determinar la tendencia de la diferencia significativa (tabla 4). Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, pues la consistencia interna de la dimensión es baja (tabla 4).

Al realizar el análisis de conglomerados jerárquico, se identificaron 3 grupos (fig. 1).

El primer grupo ( $n = 53$ ) corresponde a quienes tienen una actitud favorable hacia la esquizofrenia y una mayor creencia sobre conocimientos, y está compuesto principalmente por mujeres (66%) y personas que trabajan (74%); un 49% vive en

**Tabla 3 – Resultados por dimensiones. Dimensión 1. Tendencia de conocimiento sobre los trastornos mentales graves**

Variable	Media ± DE	Mediana (IC95%)	p
<b>Sexo</b>			
Varones	6,89 ± 2,112	7,0 (6,58 – 7,20)	0,375
Mujeres	7,11 ± 1,953	8,0 (6,85 – 7,37)	
<b>Educación</b>			
Básica	7,34 ± 1,846	8,0 (6,71-7,98)	0,084
Media	6,88 ± 2,151	7,5 (6,53-7,22)	
Técnica	6,69 ± 2,095	7,0 (6,26-7,12)	
Universitaria	7,34 ± 1,808	8,0 (7,01-7,67)	
<b>Edad</b>			
18-29 años	6,81 ± 2,162	7,0 (6,41-7,22)	0,296
30-41 años	7,05 ± 2,024	8,0 (6,66-7,43)	
42-53 años	6,97 ± 1,982	7,0 (6,60-7,33)	
54-65 años	7,39 ± 1,837	8,0 (6,92-7,86)	
<b>Ocupación</b>			
Estudiante	6,28 ± 2,437	7,0 (5,56-7,01)	0,045 <sup>a</sup>
Jubilado/a	7,65 ± 2,149	9,0 (6,54-8,75)	
Cesante	7,56 ± 2,065	8,5 (6,46-8,66)	
Dueña de casa	6,89 ± 2,233	7,0 (6,21-7,57)	
Trabajador/a	7,08 ± 1,884	8,0 (6,86-7,30)	
<b>Ingreso familiar (\$)</b>			
< 300.000	6,95 ± 2,067	7,5 (6,63-7,27)	0,756
300.001-500.000	6,96 ± 2,087	7,0 (6,54-7,38)	
≥ 500.001	7,11 ± 1,947	8,0 (6,79-7,43)	
<b>Número de miembros de la familia</b>			
1-3	7,20 ± 1,891	8,0 (6,87-7,54)	0,577
4-6	6,91 ± 2,105	7,0 (6,64-7,19)	
≥ 7	6,95 ± 1,973	8,0 (6,31-7,59)	
<b>Persona diagnosticada de trastorno mental</b>			
No	6,94 ± 2,052	7,0 (6,73-7,14)	0,003 <sup>b</sup>
Sí	8,12 ± 1,130	8,0 (7,65-8,59)	
<b>Pariente con trastorno mental</b>			
No	6,81 ± 2,074	7,0 (6,58-7,04)	< 0,001 <sup>b</sup>
Sí	7,86 ± 1,555	8,0 (7,50-8,21)	
<b>Contacto con pariente</b>			
No	7,57 ± 2,085	8,0 (6,66-8,47)	0,743
Sí	7,83 ± 1,673	8,0 (7,37-8,29)	
<b>Vecino con trastorno mental</b>			
No	6,79 ± 2,169	7,0 (6,54-7,04)	0,002 <sup>b</sup>
Sí	7,65 ± 1,354	8,0 (7,38-7,91)	
<b>Contacto con vecino</b>			
No	7,65 ± 1,355	8,0 (7,15-8,14)	0,927
Sí	7,66 ± 1,371	8,0 (7,33-7,98)	
<b>Estado civil</b>			
Soltero	6,94 ± 2,189	8,0 (6,59-7,29)	0,558
Casado o conviviente	7,01 ± 1,895	7,0 (6,76-7,27)	
Separado, viudo o divorciado	7,26 ± 2,075	8,0 (6,58-7,95)	

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

<sup>a</sup> p ≤ 0,05.

<sup>b</sup> p ≤ 0,01.

pareja. Destaca que un 36% tiene formación universitaria y un 40% se encuentra en el tramo de ingresos más alto. Este grupo tiene experiencias cercanas con el tema, ya sea por un diagnóstico propio (9%) o por familiares (28%) y vecinos (25%). En concordancia, es el grupo que mantiene mayor contacto con vecinos que sufren un TMG (92%).

El segundo grupo tiene una actitud negativa hacia la esquizofrenia y una baja creencia sobre los conocimientos (n = 231). Se caracteriza por una distribución similar entre varones y mujeres, aunque ellas tienen una leve ventaja (54,5%). Al igual que el grupo anterior, la mayoría vive en pareja (52%) y trabaja (70%). Un 32% posee educación universitaria y el 42% se ubica

**Tabla 4 – Resultados por dimensiones. Dimensión 2. Tendencia de valoración actitudinal sobre los trastornos mentales graves**

VARIABLES	Media ± DE	Mediana (IC95%)	p
<b>Sexo</b>			
Varones	13,46 ± 2,493	14,0 (13,09-13,82)	0,335
Mujeres	13,53 ± 2,986	14,0 (13,13-13,93)	
<b>Educación</b>			
Básica	13,83 ± 2,717	14,0 (12,90-14,76)	0,020 <sup>a</sup>
Media	13,76 ± 3,053	14,0 (13,27-14,25)	
Técnica	13,55 ± 2,547	14,0 (13,03-14,07)	
Universitaria	13,01 ± 2,544	14,0 (12,54-13,47)	
<b>Edad</b>			
18-29 años	13,48 ± 2,630	14,0 (12,99-13,97)	0,294
30-41 años	13,18 ± 3,228	14,0 (12,57-13,79)	
42-53 años	14,0 ± 2,482	14,0 (13,54-14,46)	
54-65 años	13,15 ± 2,574	14,0 (12,49-13,81)	
<b>Ocupación</b>			
Estudiante	13,91 ± 2,336	14,0 (13,22-14,61)	0,049 <sup>a</sup>
Jubilado/a	12,29 ± 3,077	14,0 (10,71-13,88)	
Cesante	13,25 ± 3,066	13,5 (11,62-14,88)	
Dueña de casa	14,32 ± 3,010	14,5 (13,40-15,23)	
Trabajador/a	13,38 ± 2,742	14,0 (13,06-13,71)	
<b>Ingreso familiar (\$)</b>			
< 300.000	13,62 ± 3,001	14,0 (13,15-14,09)	0,255
300.001-500.000	13,57 ± 2,440	14,0 (13,08-14,07)	
≥ 500.001	13,31 ± 2,728	14,0 (12,86-13,76)	
<b>Número de miembros de la familia</b>			
1-3	13,35 ± 2,739	14,0 (12,87-13,84)	0,028 <sup>a</sup>
4-6	13,76 ± 2,670	14,0 (13,42-14,11)	
≥ 7	12,36 ± 3,216	13,0 (11,32-13,40)	
<b>Persona diagnosticada de trastorno mental</b>			
No	13,51 ± 2,763	14,0 (13,23-13,79)	0,614
Sí	13,24 ± 2,976	14,0 (12,01-14,47)	
<b>Pariente con trastorno mental</b>			
No	13,55 ± 2,755	14,0 (13,25-13,85)	0,441
Sí	13,26 ± 2,858	14,0 (12,61-13,92)	
<b>Contacto con pariente con TMG</b>			
No	13,39 ± 3,201	14,0 (12,01-14,78)	0,94
Sí	13,28 ± 2,804	14,0 (12,51-14,06)	
<b>Vecino con trastorno mental</b>			
No	13,53 ± 2,865	14,0 (13,20-13,85)	0,415
Sí	13,41 ± 2,499	14,0 (12,92-13,90)	
<b>Contacto con vecino con TMG</b>			
No	14,06 ± 2,435	14,0 (13,17-14,96)	0,040 <sup>a</sup>
Sí	13,17 ± 2,479	14,0 (12,58-13,76)	
<b>Estado civil</b>			
Soltero	13,42 ± 2,480	14,0 (13,02-13,81)	0,465
Casado/conviviente	13,50 ± 2,994	14,0 (13,10-13,91)	
Separado, viudo o divorciado	13,76 ± 2,686	14,0 (12,88-14,65)	

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TMG: trastorno mental grave.

<sup>a</sup>  $p \leq 0,05$ .

<sup>b</sup>  $p \leq 0,01$ .

en el tramo con menores ingresos. Finalmente, tienen menos experiencia con personas con TMG que el grupo anterior, un 8% refiere un diagnóstico personal y un 23%, en familiares. Este grupo es el que tiene mayor porcentaje de vecinos con TMG; sin embargo, es el que tiene menor contacto con ellos (68%).

Por último, el tercer grupo (n=115) posee una actitud negativa hacia la esquizofrenia y una mayor creencia de conocimiento. En este hay proporciones similares de varones y mujeres (52,2%), la mayoría vive en pareja (55%) y trabaja (66%), aunque este porcentaje es menor que en los grupos anteriores. Destaca un alto porcentaje de personas con educación media

**Tabla 5 – Distribución de variables sociodemográficas en los 3 grupos, por sexo**

	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	Mujeres	Varones	Todos	Mujeres	Varones	Todos	Mujeres	Varones	Todos
Sujetos, n	35	18	53	126	105	231	60	55	115
Edad (años), media	37,7	41,7	39,1	39,7	39,4	39,6	36,1	40,5	38,2
Estado civil, %									
Soltero	46	33	42	37	39	38	35	40	37
Casado/conviviente	43	61	49	49	54	52	52	58	55
Separado, divorciado o viudo	11	6	9	13	7	10	13	2	8
Ocupación									
Estudiante	6	11	8	10	10	10	20	11	16
Jubilado/a	6	6	6	2	8	5	0	5	3
Cesante	0	11	4	5	4	4	0	7	3
Dueña de casa	14	0	9	20	0	11	23	0	12
Trabajador/a	74	72	74	63	78	70	57	76	66
Escolaridad									
Básica	9	6	8	13	8	10	5	7	6
Media	34	39	36	40	29	35	55	35	45
Técnica	26	11	21	17	28	22	23	33	28
Universitaria	31	44	36	29	36	32	17	25	21
Ingreso familiar (\$)									
< 300.000	34	33	34	46	36	42	40	40	40
300.000-499.000	26	28	26	26	18	23	35	16	26
≥ 500.000	40	39	40	28	46	36	25	44	34
Número de miembros de la familia									
1-3	26	28	26	33	39	35	37	16	27
4-6	49	56	51	60	57	59	55	67	61
≥ 7	26	17	23	7	4	6	8	16	12
A usted le han diagnosticado un trastorno mental									
No	91	89	91	90	94	92	97	100	98
Sí	9	11	9	10	6	8	3	0	2
Pariente con trastorno mental									
No	71	72	72	75	80	77	92	95	93
Sí	29	28	28	25	20	23	8	5	7
Mantiene contacto con pariente									
No	40	0	27	23	38	29	50	33	44
Sí	60	100	73	77	62	71	50	67	56
Vecino con trastorno mental									
No	71	83	75	67	70	68	88	87	88
Sí	29	17	25	33	30	32	12	13	12
Mantiene contacto con vecino									
No	10	0	8	31	34	32	57	29	43
Sí	90	100	92	69	66	68	43	71	57

Salvo otra indicación, los valores expresan porcentajes.

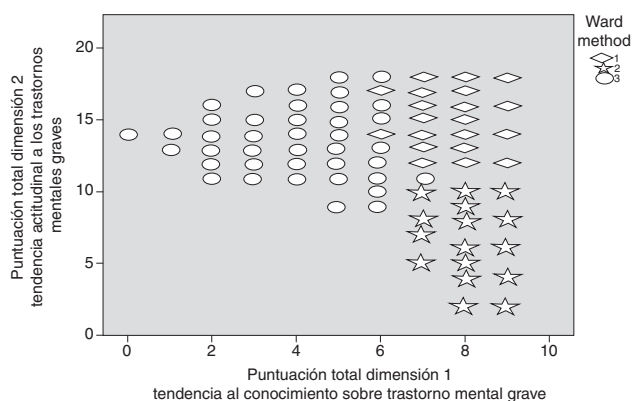
(45%) y la menor proporción de entrevistados con formación universitaria (21%) de los 3 grupos. Tienen menor contacto con personas con TMG, ya sea porque pocos tienen un diagnóstico psiquiátrico (2%) o un pariente (7%) o vecino en esta condición (12%) (tabla 5).

## Discusión

El propósito de esta investigación es evaluar el estigma público a través de una medida de conocimiento y relacionar el nivel de información con variables que, en otros contextos

culturales, han mostrado influencia en el estigma que atribuye la población<sup>1,2,19</sup>.

El 56,2% de las personas manejaba un nivel de información de al menos 6 respuestas correctas de un máximo de 11, porcentaje menor que el obtenido en estudios realizados en Norteamérica y Europa<sup>1,2,10,19,20</sup> y similar al resultado referido por Leiderman et al.<sup>13</sup> en Argentina; esta concordancia puede asociarse tanto a la semejanza entre ambos instrumentos y al método de aplicación (autoaplicado) como a los análogos contextos sociales, al tratarse de países vecinos que comparten lengua y costumbres. El deficiente nivel de información que la población tiene sobre la esquizofrenia también puede



**Figura 1 – Distribución de sujetos según análisis de conglomerados jerárquico.**

asociarse al menor desarrollo de los modelos de intervención de orientación comunitaria<sup>21</sup>.

Si se analizan los resultados por ítems, el 58,6% de los entrevistados aún consideran que las personas con esquizofrenia tienen personalidad dividida, resultado que coincide con estudios previos en los que se ha observado que esta condición se asocia con la esquizofrenia<sup>1,2,13,19,22</sup>, lo que alimenta mitos y prejuicios sobre este trastorno.

Por otra parte, el estudio confirma la relación que establece la población general entre esquizofrenia y peligrosidad. Aunque algunas investigaciones indican que no hay diferencias significativas en la violencia ejercida entre personas con y sin esquizofrenia, e incluso se ha encontrado que los sujetos con TMG son potencialmente más víctimas de actos violentos que la población general<sup>23</sup>, el público sigue considerándolos una amenaza<sup>20</sup>. Las descripciones negativas o las generalizaciones que hacen los medios de comunicación sobre eventos violentos contribuyen a la construcción de creencias, prejuicios y, en definitiva, estigma público<sup>24-26</sup>.

Un alto porcentaje de personas (43,1%) conciben la genética como única causa de la esquizofrenia, resultado que también han señalado otras investigaciones<sup>1,2,19</sup>, lo que muestra que los aspectos psicosociales asociados al inicio del trastorno son aún desconocidos para una parte importante de la población. Sin embargo, y contrastando con lo anterior, un 79% de los encuestados consideran que el mejor tratamiento es una combinación de medicación y psicoterapia y el 41,6% señala que la mayoría de las personas con esquizofrenia tienen cura, lo que muestra la incongruencia de la información manejada y refleja conocimientos contrapuestos que pueden influir en que se mantengan actitudes ambivalentes hacia estas personas. Esta visión más positiva podría estar relacionada con que en Chile, desde hace algunas décadas, se trabaja en un modelo de salud mental comunitario en el abordaje de los TMG<sup>27,28</sup>.

Respecto a la estructura de la escala, destaca que un instrumento que evalúa información presente 2 dimensiones, ninguna de las cuales se basa en su grado de veracidad. La primera dimensión recoge las creencias que tienen las personas sobre sus conocimientos en el tema, que se relacionan con el contacto directo con personas que sufren un TMG, lo que podría indicar que la experiencia directa influye en las ideas de las personas sobre su nivel de información. En el estudio

que Leiderman et al.<sup>13</sup> realizaron en Argentina, el contacto se relacionó con el nivel de información veraz, por lo que es plausible concluir que esta variable se asocia tanto al conocimiento real como a las creencias de conocimiento que las personas tienen sobre la esquizofrenia; lo cual es interesante, porque denota que el contacto, en algunas personas, podría influir en el nivel de información, mientras en otras solo incide en la creencia sobre este nivel. Esto último lleva a preguntarse si la experiencia real con personas con TMG puede reafirmar estereotipos existentes, en la medida que las personas adecuan la información nueva a sus creencias a través de sesgos<sup>29</sup>. Sin embargo, es necesario identificar qué factores contribuyen en este proceso.

Otro aspecto llamativo es que una escala de conocimiento tenga una dimensión que refleje actitudes. Como han señalado algunos autores, evaluar el nivel de información sobre un TMG es una forma indirecta de medir actitudes; lo que avala el uso de cuestionarios de información como medidas actitudinales, con la ventaja de tener menos sesgo de discapacidad social<sup>18</sup>.

El contacto con vecinos con TMG se asocia con una actitud más positiva, lo que reafirma la importancia del contacto, pero muestra que el tipo de relación que se establece es central. Cuando hay una interacción menos íntima, la actitud es más favorable, probablemente porque es un contacto con menor carga emocional negativa, lo que concuerda con investigaciones que señalan que los familiares de personas con esquizofrenia poseen una actitud más negativa hacia la enfermedad que otros grupos sociales, resultado que contrasta con la hipótesis de contacto tradicional<sup>30</sup>.

Por otra parte, familias con más integrantes presentan una actitud más positiva hacia la esquizofrenia. No conocemos estudios que relacionen directamente esta variable con las actitudes, pero el hallazgo hace necesario establecer más precisamente cuántas personas en el grupo familiar hacen la diferencia y qué características poseen estos grupos familiares. Finalmente, nuestro estudio corrobora que las personas con mayor nivel educativo presentan una actitud más favorable hacia los TMG<sup>31-33</sup>.

En el análisis por conglomerados, el grupo con mayor creencia de conocimiento y una actitud más positiva está compuesto mayoritariamente por mujeres, tiene un mayor nivel educativo y de ingresos y tiene contacto directo con personas con TMG. Esto coincide con otros estudios en los que se ha encontrado que las mujeres tienen una actitud más positiva hacia los TMG, lo que puede deberse a que las mujeres se interesan más por temas y aspectos relacionados con los cuidados en el ámbito de la salud<sup>1,19</sup>.

El segundo grupo identificado en el análisis por conglomerados tiene una baja creencia de conocimiento sobre la esquizofrenia y una actitud negativa. Este grupo, como el anterior, mantiene contacto con personas con TMG; sin embargo, al compararlos se observa que en el grupo con actitudes favorables hay más contacto con vecinos (el 92 frente al 68%), en tanto la interacción con parientes es similar (el 73 frente al 71%). Este resultado reafirma lo expresado anteriormente: el contacto en sí no haría la diferencia, sino que sería la calidad del contacto lo que podría estar influyendo en las actitudes hacia personas con esquizofrenia. En el futuro, sería necesario investigar qué aspectos distinguen al contacto entre

parientes y vecinos que facilita la adquisición de actitudes positivas hacia personas con TMG.

Finalmente, el tercer grupo presentó una creencia de conocimiento alta y una actitud negativa hacia los TMG. En este caso, las ideas sobre la información que poseen las personas permiten justificar o «racionalizar» su posición ante el tema<sup>34</sup>; la creencia de conocimiento, aunque esté errada, fundamenta la actitud negativa, en la medida que se entrega una explicación sobre los TMG. En este sentido, las personas reaccionan a los ítems según su actitud general y seleccionan la información que concuerda con esa actitud<sup>35</sup>. Mantener dicha concordancia y evitar la información discrepante es un sesgo que desde la psicología social se ha denominado sesgo de la congenialidad<sup>36,37</sup>. Este grupo es el que presenta un mayor desafío en la intervención pues, como creen saber sobre el tema, estarán menos dispuestos a recibir y buscar información alternativa que cuestione sus actitudes.

Una de las limitaciones del estudio es su muestreo no probabilístico, lo que obliga a tener cautela al generalizar los resultados. Por otro lado, la escala utilizada no refleja bien el conocimiento, por lo que se hace necesario seguir investigando respecto de la conformación de esta. Finalmente, es necesario continuar realizando investigaciones que indaguen y ahonden sobre cómo se presenta el estigma hacia personas con esquizofrenia entre la población nacional, ya que resulta relevante para el futuro desarrollo de intervenciones y cuidados por la relevancia de los aspectos psicosociales en la recuperación de las personas. Asimismo, la investigación en el medio nacional es escasa, por lo que este tipo de estudios amplía el conocimiento sobre el tema en Chile y Latinoamérica y permite dimensionar el real alcance del estigma hacia los TMG.

## Conclusiones

La población presenta un deficiente nivel de información y creencias estereotipadas sobre la esquizofrenia. El cuestionario sobre conocimiento de la esquizofrenia tiene 2 dimensiones: «Creencias sobre el conocimiento de la esquizofrenia» y «Actitudes hacia la esquizofrenia». Destaca, por una parte, que ninguna dimensión mida conocimiento veraz y, por la otra, que una escala de conocimiento evalúe actitudes, lo que avala el uso de cuestionarios de información como medidas actitudinales. Los resultados de este estudio reafirman la importancia del contacto, pero cuestionan la hipótesis tradicional, ya que, más que el contacto en sí, es la calidad de este una variable relevante en el nivel de estigma. Se requiere investigar mejor las características del instrumento y los aspectos del contacto que se asocian a un menor nivel de estigma en la población.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stuart H, Arboleda-Flórez J. Community attitudes toward people with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2001;46:245-52.
2. Arboleda-Flórez J. Stigma and discrimination: an overview. *World Psychiatry*. 2005;4:8-10.
3. Link BG, Phelan J. Conceptualizing stigma. *Ann Rev Soc*. 2001;27:363-85.
4. Karidi MV, Stefanis CN, Theleritis C, Tzedaki M, Rabavilas AD, Stefanis NC. Perceived social stigma, self-concept, and self-stigmatization of patient with schizophrenia. *Comprehen Psychiatry*. 2010;51:19-30.
5. Sharac J, Mccrone P, Clement S, Thornicroft G. The economic impact of mental health stigma and discrimination: A systematic review. *Int J Epidemiol Psychiatr Sci*. 2010;19:223-32.
6. Wahl O. Stigma as a barrier to recovery from mental illness. *Trend Cogn Sci*. 2012;16:9-10.
7. Corrigan PW, O'Shaughnessy JR. Changing mental illness stigma as it exists in the real world. *Aust Psychologist*. 2007;42:90-7.
8. Hinshaw S. Stigma and mental illness: Developmental issues and future prospects. En: Cicchetti, Cohen, editores. *Developmental psychopathology*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2006. p. 841-81.
9. Rose D, Thornicroft G, Pinfold V, Kassam A. 250 labels used to stigmatise people with mental illness. *Health Serv Res*. 2007;7:7-97.
10. Thompson AH, Stuart H, Bland RC, Arboleda-Flórez J, Warner R, Dickson RA. Attitudes about schizophrenia from the pilot site of the WPA worldwide campaign against the stigma of schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37:475-82.
11. Angermeyer MC, Dietrich S. Public beliefs about and attitudes towards people with mental illness: a review of population studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113:163-79.
12. Toledo E, Blay SL. Community perception of mental disorders. A systematic review of Latin American and Caribbean studies. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39:955-61.
13. Leiderman EA, Vazquez G, Berizzo C, Bonifacio A, Bruscoli N, Capria J, et al. Public knowledge, beliefs and attitudes towards patients with schizophrenia: Buenos Aires. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2011;46:281-90.
14. Chuaqui J, Esquizofrenia. estigma e inserción laboral. *Psiquiatría y Salud Mental*. 2002;1:4-11.
15. Zárate C, Ceballos M, Contardo M, Florenzano R. Influencia de dos factores en la percepción hacia los enfermos mentales; contacto cercano y educación en salud. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr*. 2006;44:205-14.
16. Jorm A, Kelly C. Improving the public's understanding and response to mental disorders. *Aust Psychologist*. 2007;42:81-9.
17. Link B, Yang L, Phelan J, Collins P. Measuring mental illness stigma. *Schizophr Bull*. 2004;30:511-41.



18. Corrigan PW, Shapiro JR. Measuring the impact of programs that challenge the public stigma of mental illness. *Clin Psychol Rev.* 2010;30:907-22.
19. Gaebel W, Baumann A, Witte A, Zaeske H. Public attitudes towards people with mental illness in six German cities. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252:278-87.
20. Ruiz MÁ, Montes JM, Lauffer JC, Álvarez C, Maurino J, De Dios Perrino C. Opiniones y creencias sobre las enfermedades mentales graves (esquizofrenia y trastorno bipolar) en la sociedad española. *Psiquiatría y Salud Mental.* 2012;5:98-106.
21. Caldas de Almeida J. Estrategias de cooperación técnica de la Organización Panamericana de la Salud en la nueva fase de la reforma de los servicios de salud mental en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica.* 2005;18:314-26.
22. Schomerus G, Kenzin D, Borsche J, Matschinger H, Angermeyer MC. The association of schizophrenia with split personality is not an ubiquitous phenomenon. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007;42:780-6.
23. Reavley NJ, Jorm AF, Morgan AJ. Beliefs about dangerousness of people with mental health problems: the role of media reports and personal exposure to threat or harm. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;50:1-8.
24. Möller-Leimkühler AM, Möller HJ, Maier W, Gaebel W, Falkai P. EPA guidance on improving the image of psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;266:139-54.
25. Aoki Y, Malcolm E, Yamaguchi S, Thornicroft G, Henderson C. Mental illness among journalists: A systematic review. *Int J Soc Psychiatry.* 2013;59:377-90.
26. Michaels PJ, Corrigan PW. Measuring mental illness stigma with diminished social desirability effects. *J Mental Health.* 2013;22:218-26.
27. Minoletti A, Narváez P, Sepúlveda R, Caprile A. Chile: Lecciones aprendidas en la implementación de un modelo comunitario de atención en salud mental Chile. En: Rodríguez J, editor. *Salud mental en la comunidad.* Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2009. p. 339-48.
28. Plan Nacional de Salud Mental y Psiquiatría. Santiago: Ministerio de Salud (MINSAL); 2001.
29. Barreto M. Experiencing and coping with social stigma. En: Mikulincer M, Shaver PR, editores. *APA Handbook of personality and social psychology: Vol II. Group Processes.* New York: The American Psychological Association Collier; 2015. p. 473-506.
30. Rose D, Willis R, Brohan E, Sartorius N, Villares C, Wahlbeck K, et al. Reported stigma and discrimination by people with a diagnosis of schizophrenia. *Epidemiol Psych Sci.* 2011;20:193-204.
31. Corrigan PW, Watson AC. The stigma of psychiatric disorders and the gender, ethnicity, and education of the perceiver. *Community Ment Health J.* 2007;43:439-58.
32. Girma E, Möller-Leimkühler AM, Müller N, Dehning S, Froeschl G, Tesfaye M. Public stigma against family members of people with mental illness: findings from the Gilgel Gibe Field Research Center (GGFRC), Southwest Ethiopia. *BMC Int Health Hum Rights.* 2014;14:1.
33. Stuber JP, Rocha A, Christian A, Link BG. Conceptions of mental illness: Attitudes of mental health professionals and the general public. *Psychiatr Serv.* 2014;65:490-7.
34. Valencia JF, Gil-De-Montes L, Elejabarrieta F. Creencias y actitudes hacia la inmigración: estereotipos, prejuicio y regulaciones normativas. *Int J Soc Psychol.* 2004;19:299-318.
35. Molero A. El estudio del prejuicio en psicología social: definición y causas. En: Morales F, Moya M, Gaviria E, Cuadrado I, editores. *Psicología social.* Madrid: McGraw-Hill; 2007. p. 591-616.
36. Eagly A, Chaiken S. Attitude research in the 21st century: The current state of knowledge. En: Albarracín D, Jonson B, Zanna M, editores. *The Handbook of Attitudes.* Mahwah: Lawrence Erlbaum; 2005. p. 743-67.
37. Oskamp S, Schultz PW. Attitudes and opinions. 3.<sup>a</sup> ed New York: Psychology Press; 2005.



## Artículo original

# Sesgo atribucional en pacientes psiquiátricos, religiosos y un grupo control en el juicio de la experiencia alucinatoria: la tarea del White Christmas test



Alejandro Parra\* y Gianina Maschi

Facultad de Psicología y Relaciones Humanas, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2016

Aceptado el 29 de enero de 2017

On-line el 11 de marzo de 2017

#### Palabras clave:

Alucinación

White Christmas Test

Esquizotipia

Religión

Experiencias perceptuales inusuales

### R E S U M E N

El objetivo de este estudio es evaluar la experiencia alucinatoria auditiva en una muestra clínica de pacientes con historial psiquiátrico (p. ej., esquizofrénicos), practicantes religiosos (p. ej., cristianos evangélicos devotos) y un grupo control (sin trastorno mental y no religiosos devotos). La muestra estuvo integrada por individuos de ambos sexos. La muestra de pacientes se reclutó en 2 hospitales psiquiátricos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, un grupo de practicantes religiosos (cristianos devotos) en un culto evangélico y un grupo de control no religioso y carente de síntomas psiquiátricos previos. Se aplicó el Cuestionario de Experiencias Alucinatorias y el *Oxford-Liverpool Inventory Feelings and Experiences*, y luego se administró el *White Christmas Test*, que evalúa el grado de la imaginación auditiva vívida con base en una versión del paradigma de detección de señal, en que el sujeto cree escuchar un tema musical en el trasfondo de un ruido blanco. Los pacientes mostraron mayor sesgo atribucional que los evangélicos y el grupo control, pero además los religiosos también tendieron a mostrar mayor sesgo (aunque en menor grado) que el grupo control. Además, los pacientes tendieron a mostrar más esquizotipia y experiencias alucinatorias que los evangélicos y el grupo control, pero sorprendentemente el grupo control mostró mayor esquizotipia negativa que el grupo religioso, lo cual indica que las prácticas religiosas podrían contribuir a disminuir los efectos negativos de la esquizotipia.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rapp@fibertel.com.ar](mailto:rapp@fibertel.com.ar) (A. Parra).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.010>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Attributional Biases in Psychiatric Patients, a Religious, and a Control Group in the Assessment of a Hallucinatory Experience: The “White Christmas Test”

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Hallucination  
White Christmas Test  
Schizotypy  
Religion  
Unusual perceptual experiences

The aim of this study was to evaluate the auditory hallucinatory experience in a clinical sample of patients with psychiatric symptoms (e.g. Schizophrenia), a religious group (eg. Christians) and a “control” group (with no mental disorder and non-religious). The sample consisted of individuals of both sexes. The patient sample was recruited in two psychiatric hospitals of Buenos Aires City, the religious from an evangelical cult, and people with no religious beliefs or previous psychiatric symptoms (control group). The Hallucinatory Experiences Questionnaire and the Oxford-Liverpool Inventory Feelings and Experiences were the measurement tools used. The White Christmas Test was also administered in order to assess the degree of vivid imagery hearing based on a version of signal detection paradigm in which the subjects think that they hear a song in the background of white noise. The results showed that patients showed greater attributional bias (compared with evangelicals and the control group), but the religious group also tended to show greater bias (although less) than the control group. In addition, patients tended to show greater schizotypal and hallucinatory experiences compared with the evangelicals and the control group, but surprisingly, the control group showed higher negative schizotypy than the religious group, which indicates that religious practices could help reduce the negative effects of schizotypy.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Podemos esperar que las alucinaciones se manifiesten no solo en individuos con trastornos, como experiencias perceptuales disfuncionales, sino también en la población general. Existen casos en que las personas, sin tener ningún trastorno, viven una clase de alucinación, por ejemplo, de estilo místico. La mayoría de la gente asume como una realidad la capacidad de discriminar entre pensamientos e imágenes, o las cosas que vemos y oímos. Sin embargo, no sabemos *a priori* si los eventos percibidos son internos y generados en nuestra mente o externos y generados por otros agentes aparte del ser<sup>1</sup>. El proceso de discriminación entre estos dos tipos de eventos se conoce con el nombre de monitoreo de fuente y fue estudiado por Johnson et al. en una serie de experiencias con población no clínica<sup>2</sup>. El trabajo de esos autores, que se ha centrado en la fuente de los recuerdos, demuestra que usamos una diversidad de indicios cuando discriminamos entre el recuerdo de pensamientos y el recuerdo de eventos reales<sup>3</sup>.

Por ejemplo, la información contextual del tiempo y la localización espacial pueden ayudar a una persona a determinar si un evento «realmente ocurrió», así como las cualidades sensoriales de la memoria, la vividez, el detalle y la complejidad. Además, las personas pueden hacer uso de los recuerdos de ciertas operaciones cognitivas. Por ejemplo, es más probable que una persona reconozca un evento evocado como una idea autogenerada si consigue recordar el esfuerzo cognitivo que conllevó generar la idea. Si una persona recuerda que realizó un acto que viola las leyes naturales o entra en conflicto con lo que conoce del mundo, se dará cuenta de que lo que recuerda probablemente sea una fantasía<sup>1</sup>.

Si los juicios en el monitoreo de fuente están influidos por la posibilidad inherente de percibir eventos, esto explica el papel de la cultura en el «moldeamiento» de las experiencias alucinatorias. Es más probable que un individuo integrado en un entorno que admite la existencia de fantasmas o valora las experiencias espirituales atribuya contenido de realidad a la imagen de un pariente fallecido, respecto a otro integrado en un entorno materialista y científico. El impacto del estímulo externo en las alucinaciones también se puede comprender en términos de la hipótesis del monitoreo de fuente. La habilidad para localizar los sonidos se evaluó empleando un tipo de test en el que se pedía a los participantes que, rodeados de pantallas, indicaran la localización de la voz del experimentador. Los pacientes esquizofrénicos reactivos que alucinaban mostraban peor habilidad para localizar sonidos en el espacio que los pacientes de control<sup>1,4</sup>.

Morrison et al.<sup>5</sup> argumentaron que probablemente se podrían detectar mejor las anomalías de monitoreo en pacientes que alucinan si se miden inmediatamente las atribuciones de la fuente, en lugar de medir las atribuciones basadas en los recuerdos de la información previamente presentada. Esto se pudo lograr por medio de la metodología que propone la teoría de detección de señal (TDS). La TDS es una teoría matemática de la percepción que propone que la detección del estímulo externo (o señal) es una función que depende de dos factores; el primero, la sensibilidad perceptual, que se refiere a la eficacia de los sistemas perceptuales; el segundo, la parcialidad de la respuesta, que se refiere al criterio individual para decidir si un evento percibido es un estímulo real o un ruido interno. La TDS propone varios métodos para medir de manera independiente la sensibilidad y la parcialidad, que involucran una serie de pruebas en las que un individuo otorga

un valor a una señal en un fondo ruidoso. El juicio de valor en estas circunstancias se puede dividir en cuatro categorías: aciertos (la señal se detecta correctamente); errores (la señal está presente, pero se la juzga ausente); rechazos correctos, y falsas alarmas (la señal se juzga como presente cuando no lo está)<sup>6</sup>.

En todas las culturas, la experiencia alucinatoria varía grandemente<sup>7,8</sup>. En la mayoría de las culturas occidentales, las alucinaciones tienden a ser consideradas como una amenaza, mientras que en las culturas no occidentales las alucinaciones pueden ser consideradas experiencias sagradas<sup>9</sup>. Esta distinción corresponde a la diferencia entre interpretaciones psicológicas y religiosas<sup>10</sup>. Mientras que en la literatura psicológica se considera que las alucinaciones son aflicciones patológicas, la literatura religiosa considera algunas experiencias alucinatorias como sagradas o trascendentales (aunque otras experiencias pueden ser lo opuesto, como la posesión demoniaca, por ejemplo<sup>11</sup>).

En consonancia con el enfoque cognitivo de las alucinaciones en términos de atribuciones y creencias, hay investigaciones que han puesto de relieve la importancia del estudio de la experiencia subjetiva de oír voces en lugar de simplemente su frecuencia o su contenido<sup>12</sup>. Por ejemplo, Chadwick et al.<sup>13</sup> encontraron en pacientes esquizofrénicos que las voces percibidas como malévolas provocaban emociones negativas, mientras que las voces percibidas como benevolentes provocaban emociones positivas. Las creencias acerca de las voces no siempre estaban vinculadas a la voz del contenido (en el 31% de los casos, las creencias eran incongruentes con el contenido) y se basaban más en la identidad y el sentido de las voces. Close et al.<sup>14</sup> encontraron que las creencias sobre la malevolencia/benevolencia siempre estaban relacionadas con el contenido de la voz en los pacientes esquizofrénicos). Aunque la investigación de las alucinaciones con pacientes psicóticos puede tener efectos positivos<sup>15</sup>, la percepción psicótica típica de las voces es la malevolencia y la reacción típica, de afecto negativo y angustia<sup>16</sup>.

El panorama es menos claro con respecto a los estudios en personas religiosas. Por un lado, algunos estudios han encontrado que los estados psicóticos y místicos muestran muchas similitudes en cuanto a delirios y alucinaciones. Por ejemplo, Jackson<sup>17</sup> no encontró una clara diferenciación entre experiencias psicóticas y espirituales. Por otro lado, parece que hay diferencias en cuanto al significado y la interpretación atribuida a las experiencias psicóticas respecto a las experiencias espirituales y también en las reacciones emocionales y conductuales a tales experiencias. Las experiencias espirituales pueden tener consecuencias adaptativas y mejoran la vida, mientras que las psicóticas conducen a consecuencias sociales y comportamiento negativos<sup>18</sup>.

En un estudio, Peters et al.<sup>19</sup> encontraron evidencia para apoyar este punto de vista. Encontraron que los individuos que pertenecen a sectas o neomovimientos religiosos (druidas o *Hare Krishna*) puntuaban significativamente más alto en la incidencia de la ideación delirante que grupos de control (no religioso y cristiano), pero no diferían significativamente de los pacientes psicóticos. Sin embargo, estas personas religiosas mostraban niveles de angustia asociados a sus delirios significativamente más bajos que los pacientes psicóticos ambulatorios y más próximos a los del grupo control.

La investigación comparativa sobre muestras de psicóticos, religiosos y «normales» relacionados con la psicosis y la esquizotipia se ha llevado a cabo hasta ahora principalmente con referencia a las creencias delirantes. El presente estudio se propone examinar la experiencia más específica de las alucinaciones auditivas en función de la vulnerabilidad a la psicosis y la religiosidad. En comparación con los controles «normales», se esperaba que los individuos psicóticos percibirían alucinaciones como más negativas porque la típica alucinación auditiva psicótica implica voces malévolas<sup>13,14</sup>. Sin embargo, se esperaba que las personas religiosas, específicamente cristianos evangélicos, vivirían las alucinaciones como más positivas que los controles, porque la experiencia evangélica típica de una alucinación auditiva se interpreta en términos benignos, incluso como la intervención divina<sup>17,20</sup>.

### White Christmas Test

La vividez de las imágenes mentales hace referencia a la cualidad de las imágenes que una persona puede o no formar ante estímulos verbales inductores. Marks<sup>21</sup> define la vividez en términos de «claridad y vivacidad». Una imagen tendrá mayor vividez cuanto más se parezca a una percepción real en diferentes características como, por ejemplo, su brillo o nitidez y su grado de dinamismo o fuerza. Un modo de evaluar la experiencia consciente cuasiperceptiva, en la que se manifiesta una imagen mental, son las verbalizaciones que un individuo emite sobre esa experiencia subjetiva<sup>22-24</sup>.

Algunos estudios parecen apuntar a una relación entre la intensidad de la imaginación (visual o auditiva) y la experiencia alucinatoria, y proponen que las alucinaciones quizá sean el resultado de una imaginación mental vívida anormal<sup>25</sup>. Una teoría también desarrollada por Mintz et al.<sup>26</sup> argumenta que las alucinaciones ocurren como consecuencia de un testeo defectuoso de la realidad. Horowitz<sup>27</sup> propuso que los alucinadores padecen un déficit de imaginación y producen imágenes vívidas de una fuente externa. En un intento por probar esta teoría, se emplearon varios tipos de pruebas para comparar a pacientes psiquiátricos «con» y «sin» alucinaciones, pero los resultados fueron contradictorios<sup>28,29</sup>. Mintz et al.<sup>26</sup> utilizaron el *White Christmas Test* (WTC) de Barber et al.<sup>30</sup>, y encontraron diferencias entre alucinadores y no alucinadores, pero no está claro si este resultado es producto de las diferencias en la imaginación como opuesta, por ejemplo, a la sugestionabilidad.

En la literatura sobre la psicopatología experimental de las alucinaciones, se cita a menudo el WTC de Barber et al.<sup>1,30</sup>. Es un test experimental que permite obtener alucinaciones artificiales<sup>30,31</sup>. Este test fue diseñado para evaluar la imaginación vívida y se solicitaba a los participantes que cerraran sus ojos e imaginaran la canción *White Christmas* de Bing Crosby. Transcurridos 30 s se les pedía que indicasen la intensidad de su imaginación. En esta prueba se dice a los sujetos que en el trasfondo de un ruido blanco (un bufido suave similar a la estática de la radio fuera de sintonía) se había grabado este tema musical, pero en realidad no se había grabado nada allí. Se pide a los participantes que cierren los ojos e intenten escuchar el tema. Luego de cierto tiempo, se interrumpe la escucha y se les pide que puntúen la calidad de su escucha de «nada clara» a «nítida».

Con este test se encontró que un considerable número de participantes indicaban haber oído la canción, aunque la mayoría también dijo que no creía que la canción estuviese grabada en la cinta. Cuando los pacientes psiquiátricos alucinadores estaban bajo el estímulo del ruido blanco, no solo indicaron haber oído la canción en comparación con un grupo de control (individuos sanos), sino que mostraron la firme convicción de que la canción estaba realmente grabada. Como consecuencia, se llegó a la conclusión de que es necesaria cierta habilidad de imaginación mental de los individuos, aunque no es condición necesaria para que ocurran alucinaciones genuinas. Solo la combinación de dos factores, una fuerte imaginación mental y una escasa capacidad de prueba de realidad, producen alucinaciones patológicas. Barber et al.<sup>30</sup> encontraron que aproximadamente el 5% de la muestra de individuos saludables dijo haber oído el tema musical (replicado por otros investigadores<sup>32,33</sup>) en un fondo de ruido blanco.

En ese estudio, los sujetos reciben instrucciones de cerrar sus ojos e imaginar que escuchan la famosa canción de Bing Crosby. Después de 30 s, se pide a los participantes que califiquen la intensidad de su imaginación de la canción *White Christmas*. Curiosamente, más de la mitad de los sujetos declararon que oyeron claramente el tema musical (p. 16). Mientras Barber et al.<sup>30</sup> interpretan este resultado como evidencia de la facilidad con que las población no clínica termina aceptando las alucinaciones sugeridas, estudios posteriores emplearon el WTC como paradigma para examinar la categoría más amplia de experiencias alucinatorias normales y anormales.

Barber et al.<sup>30</sup> encontraron que la gran mayoría de los pacientes que alucinan (85%) «oyeron» el tema musical durante la prueba. Sin embargo, una minoría (40%) de pacientes de control también la oyeron. Los autores concluyeron que la imaginación auditiva es una condición necesaria, pero no suficiente, para que las alucinaciones patológicas se produzcan, y argumentaron que solo en combinación con una alteración de la prueba de realidad la vividez de la imaginación va a producir alucinaciones.

Usando diseños más sofisticados (p. ej., series de ensayos con señales y/o ruidos) que el WTC, algunos estudios han puesto en duda la contribución de la imaginación auditiva vívida en la experiencia alucinatoria. Por ejemplo, Bentall et al.<sup>4</sup> sostienen que, si las personas con experiencias alucinatorias tienen una vividez inusual de su imaginación, sería esperable que funcionaran mal en una tarea de detección de la señal auditiva debido a su baja sensibilidad a señales externas. Sin embargo, esto no es lo que se encontró, es decir, en comparación con los participantes de control, las personas que puntúan alto en la Escala Launay-Slade de Alucinación<sup>34</sup> y pacientes esquizofrénicos con alucinaciones muestran mayor predisposición a creer que una señal auditiva estuvo presente (es decir, un juicio sesgado) en lugar de una sensibilidad perceptual reducida, lo cual hace creer a Bentall<sup>1</sup> que «los que alucinan hacen juicios rápidos y confían en exceso en la naturaleza de sus percepciones».

El punto crucial del WTC es que algunas personas tienden a tener eventos auditivos cuando se los indican, pero en realidad nunca se los presentan realmente. Como los pacientes que alucinan y los participantes normales puntúan alto en la Escala de Alucinación de Launay-Slade y suelen reportar

imágenes auditivas vívidas en el WTC, la relevancia de este fenómeno para los alucinadores clínicos y no clínicos se da por sentado<sup>26,31</sup>. Si bien es cierto que en estudios previos<sup>31</sup> se ha descartado la posibilidad de que la experiencia alucinatoria durante el WTC esté relacionada con la sugestión hipnótica, bien podría ocurrir que tales informes no tengan nada que ver con la predisposición a las alucinaciones, sino que más bien refleja mayor sensibilidad a satisfacer las expectativas del experimentador (es decir, mayor deseabilidad social).

Por otra parte, la alucinación durante el WTC también podría reflejar la tendencia general a refrendar temas raros o extraños, una tendencia que es típica de las personas propensas a la fantasía<sup>35</sup>. La propensión a la fantasía se refiere a una implicación profunda e intensa en fantasías e imaginación<sup>36</sup>. A pesar de que no es un rasgo inherentemente patológico, las personas que puntúan alto en este rasgo son susceptibles a falsos recuerdos y muestran un sesgo de respuesta positiva en cuestionarios que piden triviales pero detallados acontecimientos autobiográficos<sup>36</sup>, tienden a tener experiencias paranormales<sup>37</sup> y son buenos estimulando la amnesia disociativa<sup>36</sup>.

Existen varias versiones del WTC. En antiguos estudios<sup>26,30</sup>, los participantes recibían la instrucción de cerrar sus ojos e imaginar que oían el tema *White Christmas*. Después de esto, se les preguntaba si habían tenido imaginación convincente del tema musical. Aparte del hecho de que esta versión procura generar alucinaciones, se trata de un ejercicio de memoria a corto plazo, en lugar de una tarea percepción auditiva. Por ello, este estudio está basado en una versión más neutral que es similar al paradigma de detección de señal<sup>4</sup>. Se decía a las personas que el tema musical *White Christmas* podía ser oído y que indicaran en qué medida creían oír la canción. Más específicamente, se llevaba a los participantes a una sala del laboratorio con aislamiento acústico. Mientras entraban a la sala, sonaba la canción *White Christmas* de Bing Crosby y se preguntaba a los participantes si estaban familiarizados con la canción. A continuación, se les decía que iban a oír por sus auriculares una cinta con ruido blanco durante 3 min. También se les decía que «la canción *White Christmas* que acaba de escuchar puede estar mezclada en el ruido blanco. Si piensa o cree escuchar la canción con claridad, por favor, presione el botón delante de usted. Por supuesto, usted puede presionar el botón varias veces si piensa que oyó fragmentos de la canción».

Como, de hecho, el tema *White Christmas* nunca se emitió durante los 3 min de ruido blanco, se evaluó la frecuencia con que los participantes presionaron el botón. Después de ese periodo, se les pidió que completaran una escala acerca del grado de confianza con que habían oído en realidad la canción (0=no oí absolutamente nada la canción; 100=he oído la canción alto y claro). En una reciente versión de Merckelbach et al.<sup>36</sup>, se añade una segunda parte a la tarea del *White Christmas*, de manera similar al paradigma de detección de señal. Los sujetos escuchan un fragmento de la canción antes de iniciar esta segunda parte, y a continuación se les dice que oirán por auriculares un sonido de ruido blanco en el que se han insertado fragmentos de la melodía. El sujeto debe presionar un botón cuando cree oír alguno de estos fragmentos. En la primera parte de la tarea, se pide al sujeto que imagine la melodía de la canción durante 30 s y posteriormente puntúe

en una escala de 0 a 10 (donde 0 corresponde a «no oí nada» y 10 a «la melodía parecía muy clara») la intensidad con que había imaginado la canción. Luego se hace escuchar la melodía a todos los sujetos por igual con el fin de establecer una línea de base. Mientras la canción continúa, se le explican las instrucciones de la segunda parte de la tarea, idéntica a la aplicada por Merckelbach et al. Entonces, el sujeto oye ruido blanco por auriculares durante 3 min y debe apretar la barra espaciadora del teclado cada vez que cree oír un fragmento de la canción, mientras el programa graba la frecuencia de respuesta de cada participante. Al finalizar, se le pide que indique la claridad, el volumen y la duración de los fragmentos que ha escuchado en una escala de 0 a 10. También se le pregunta de dónde proviene la música que ha escuchado, ya que el individuo puede atribuir a una fuente externa (cree haberla oído fuera de su cabeza) o interna (cree haber generado él mismo la melodía)<sup>33</sup>.

Frente a lo expuesto, se intentara dilucidar sobre la experiencia alucinatoria auditiva, de modo que las preguntas que guían la presente investigación son: ¿cuál es la etiología de las experiencias auditivas en los grupos religiosos?, ¿en qué medida los pacientes esquizofrénicos y cristianos devotos experimentan sesgos atribucionales frente a un estímulo indeterminado? El objetivo general de este estudio es evaluar la experiencia alucinatoria auditiva en una muestra clínica de pacientes con historial psiquiátrico (p. ej., esquizofrénicos), religiosos (p. ej., cristianos evangélicos devotos) y un grupo de control (sin trastorno mental y no religiosos devotos). Se hipotetiza que (H1) los pacientes esquizofrénicos puntuarán alto en el WTC en comparación con los evangélicos y el grupo de control, (H2) los pacientes esquizofrénicos puntuarán alto en esquizotipia y alucinación en comparación con los evangélicos y el grupo de control y (H3) el grupo evangélico puntuará alto en el WTC, la esquizotipia y la alucinación en comparación con el grupo de control.

## Métodos

### Participantes

Se conformaron 3 grupos de ambos sexos (8 varones y 8 mujeres cada uno) seleccionados por sexo y edad, a semejanza de los pacientes psiquiátricos (religiosos y de control). Los pacientes tenían 18-55 (media, 36,06 ± 9,56) años; los cristianos devotos, 24-70 (44,13 ± 14,40) años, y el grupo de control, 20-71 (30,50 ± 7,82) años. Se reclutó a los pacientes varones en el Hospital Nacional J.T. Borda y a las pacientes, en el Hospital Nacional B. Moyano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Todos los pacientes ambulatorios estaban en condiciones cognitivas óptimas para responder a los cuestionarios autoaplicados y puntuar el WCT. Los cristianos devotos son miembros de la congregación cristiana Evangélica «Dios Hace Milagros», en su mayor parte con una antigüedad mínima de 5 años en la comunidad de la ciudad de Quilmes, en el conurbano bonaerense. El grupo de control se seleccionó entre amigos y familiares, compañeros de universidad y profesionales en general, con buen nivel intelectual, con el criterio de inclusión de no fueran religiosos devotos (aunque todos eran católicos no practicantes) ni tuvieran historia psiquiátrica.

### Procedimiento

Se distribuyeron ambos instrumentos (CEA y O-LIFE) en un sobre cerrado entregado en mano y se dieron instrucciones para completarlos. En el caso de los pacientes esquizofrénicos, cada uno firmó un consentimiento firmado, y quien los aplicó también apuntó las respuestas verbales dadas y/o las reacciones al WCT. Los datos se trataron con confidencialidad y anonimato de sus respuestas. El WCT y ambos instrumentos se aplicaron individualmente a cada participante.

### Instrumentos

#### White Christmas Test

Es un test experimental creado por Barber et al.<sup>30,31</sup> que evalúa la imaginación auditiva vívida. El procedimiento consta de los siguientes pasos: se empleó un reproductor de MP3 portátil con un auricular estéreo que cubre ambos oídos completamente. Se solicitó a los participantes que cerraran los ojos mientras se reproducía el tema musical. Barber et al. emplearon la versión de la canción *White Christmas*, pero por razones culturales se decidió cambiar el tema musical de Bing Cosby de 1942 por la *Sinfonía 9 en re menor (Opus 125)*, compuesta por el músico alemán Ludwig van Beethoven (conocida como «*Himno a la Alegría*»). Una vez escuchado el tema musical durante 60 s, se pedía inmediatamente después a cada participante oír un ruido blanco (un bufido suave similar a la estática de la radio fuera de sintonía) y se le informaba de que en el trasfondo se podía oír ese tema musical, pero realmente no se había grabado nada. Transcurridos otros 60 s de oír el ruido blanco, se le pedía que indicara la intensidad de su imaginación puntuando la calidad de su escucha en una escala Likert de «no oí nada» (0) a «oí muy claramente» (4) con la pregunta: ¿En qué medida usted escuchó el tema musical «*Himno a la Alegría*»?

#### Cuestionario de Experiencias Alucinatorias (CEA)<sup>38</sup>

Inspirado en los cuestionarios creados por Barrett<sup>34,39,40</sup>, la versión que se empleó en este estudio mide la propensión a alucinar en 6 modalidades sensoriales identificadas en 38 reactivos. El CEA incluye las modalidades auditiva, visual, gustativa, táctil, olfativa e hipnagógico/hipnopómpica (H/H). La H/H es una subescala que representa la suma de los reactivos correspondientes a cada modalidad sensorial, pero no distingue entre hipnagógica (pasaje de la vigilia al sueño) e hipnopómpica (pasaje del sueño a la vigilia). Cada ítem se responde mediante una escala Likert de 5 puntos, de 0 (nunca) a 4 (muy frecuente). La consistencia interna de la escala es alta y la confiabilidad estimada para las subescalas también fueron altas ( $\alpha$  de Cronbach = 0,75).

#### Oxford-Liverpool Inventory Feelings and Experiences (O-LIFE)<sup>40,41</sup>

Es un cuestionario autoaplicable de 40 reactivos de valor dicotómico (sí/no) que se puede aplicar a adolescentes y adultos, tanto en población sana como en población clínica. El O-LIFE evalúa cuatro subescalas:

1. Experiencias inusuales.
2. Desorganización cognitiva.
3. Anhedonia introvertida

**Tabla 1 – Comparación entre religiosos, pacientes y controles en la medida del White Christmas test**

	Religiosos	Pacientes	Controles	F	p
White Christmas test, media ± desviación estándar	1,80 ± 1,03	2,31 ± 1,30	1,09 ± 1,21	6,51	0,003

**Tabla 2 – Comparación entre religiosos, pacientes y controles en esquizotipia**

	Religiosos	Pacientes	Controles	F	p
1. Experiencias inusuales	3,00 ± 2,22	5,88 ± 2,21	0,75 ± 1,00	29,19	< 0,001
2. Desorganización cognitiva	1,44 ± 1,78	5,69 ± 3,13	2,94 ± 2,69	10,99	< 0,001
3. Anhedonia introvertida	4,56 ± 0,96	5,75 ± 1,77	5,38 ± 0,88	3,65	0,034
4. Disconformidad impulsiva	1,50 ± 0,89	4,44 ± 2,87	4,19 ± 2,34	8,74	0,001
F1. Esquizotipia positiva	4,44 ± 2,92	11,56 ± 4,42	3,69 ± 2,77	25,31	< 0,001
F2. Esquizotipia negativa	6,06 ± 1,43	10,19 ± 3,43	9,56 ± 2,65	11,35	< 0,001
Esquizotipia (total)	10,50 ± 3,68	21,75 ± 5,97	13,25 ± 5,11	21,87	< 0,001

**Tabla 3 – Comparación entre religiosos, pacientes y controles en cuanto a propensión a la alucinación**

	Religiosos	Pacientes	Controles	F	p
Auditiva	7,19 ± 5,76	21,50 ± 11,13	1,38 ± 1,25	32,20	< 0,001
Visual	6,06 ± 3,71	13,56 ± 7,43	1,44 ± 1,78	24,85	< 0,001
Gustativa	2,94 ± 2,04	5,75 ± 4,37	1,31 ± 2,02	8,82	0,001
Táctil	3,06 ± 1,94	8,94 ± 5,02	1,69 ± 1,49	22,74	< 0,001
Olfativa	4,19 ± 2,13	9,19 ± 5,83	2,31 ± 2,35	13,73	< 0,001
HG-HP	2,88 ± 1,70	9,75 ± 4,81	0,94 ± 0,85	38,44	< 0,001
Alucinación (total)	24,00 ± 12,44	59,88 ± 29,67	8,19 ± 4,63	31,85	< 0,001

#### 4. Disconformidad impulsiva

Estas subescalas además tienen alta consistencia interna. Una combinación de las cuatro subescalas permite evaluar 2 tipos o «factores» de esquizotipia, e incluso una puntuación total ( $\alpha=0,90$ ), que derivan de la suma de las puntuaciones brutas de las subescalas: experiencias inusuales/desorganización cognitiva (esquizotipia positiva) y anhedonia introvertida/disconformidad impulsiva (esquizotipia negativa). O-LIFE contiene 2 dimensiones de esquizotipia: a) dimensión positiva, conocida como

experiencias perceptuales no convencionales/anómalas o cognitivo-perceptual, se refiere a un funcionamiento excesivo o distorsionado de un proceso normal e incluye varias formas de alucinaciones, ideación paranoide, ideas de referencia y trastornos del pensamiento, y b) dimensión negativa, conocida como anhedonia o déficit interpersonal, que se refiere a la disminución o el déficit en la conducta normal del individuo que tiene dificultades para sentir placer en el nivel físico y social, aplanamiento afectivo, ausencia de confidentes íntimos y dificultades en sus relaciones interpersonales.

**Tabla 4 – Comparación entre religiosos, pacientes y control en esquizotipia, propensión a la alucinación y White Christmas test**

	Religiosos		Control		t	p
	Media	DS	Media	DS		
Experiencias inusuales	3,00	2,22	0,75	1,00	3,69	0,001
Desorganización cognitiva	1,44	1,78	2,94	2,69	1,85	n.s.
Anhedonia introvertida	4,56	0,96	5,38	0,88	2,48	0,019
Disconformidad impulsiva	1,50	0,84	4,19	2,34	4,28	< 0,001
Esquizotipia positiva	4,44	2,92	3,69	2,77	0,74	n.s.
Esquizotipia negativa	6,06	1,43	9,56	2,65	4,63	< 0,001
Esquizotipia (total)	10,50	3,68	13,25	5,11	1,74	n.s.
Auditiva	7,19	5,76	1,38	1,25	3,94	< 0,001
Visual	6,06	3,71	1,44	1,78	4,48	< 0,001
Gustativa	2,94	2,04	1,31	2,02	2,25	0,031
Táctil	3,06	1,94	1,69	1,49	2,24	0,033
Olfativa	4,19	2,13	2,31	2,35	2,35	0,025
HG-HP	2,88	1,70	0,94	0,85	4,05	< 0,001
Alucinación	24,00	12,42	8,19	4,63	4,76	< 0,001
White Christmas test	1,80	1,03	1,09	1,21	2,10	0,035

---

## Resultados

Se llevó a cabo un contraste de hipótesis sobre la normalidad de las variables mediante un análisis de Shapiro-Wilks. A partir de los valores obtenidos, se decidió emplear para los análisis estadísticos un ANOVA para comparar las puntuaciones entre religiosos, pacientes y controles en WCT, esquizotipia y alucinación.

La H1 era que los pacientes puntuarían alto en el WCT en comparación con los evangélicos y el grupo de control, lo cual se confirmó — $F(2,31) = 6,51$  ( $p = 0,003$ )— (tabla 1).

La H2 era que los pacientes puntuarían alto en esquizotipia y alucinación en comparación con los evangélicos y el grupo de control, lo cual se confirmó con la esquizotipia — $F(21,75) = 21,87$  ( $p < 0,001$ )— (tabla 2) y con la alucinación — $F(59,88) = 31,85$  ( $p < 0,001$ )—. Además, se encontró que puntuaron alto en esquizotipia positiva (EI + DC) y negativa (AI + DI) (ambas  $p < 0,001$ ) (tabla 2 y tabla 3).

La H3 era que el grupo religioso puntuará más alto en esquizotipia, alucinación y WCT en comparación con el grupo control. Esto se confirmó con la esquizotipia; de hecho, el grupo religioso puntó significativamente más bajo en esquizotipia negativa (AI + DI) que el grupo de control ( $p < 0,001$ ), pero no puntuó más alto en esquizotipia positiva (sin diferencias significativas). Respecto a propensión a la alucinación, el grupo religioso puntuó significativamente alto en comparación con el grupo no religioso de control ( $p < 0,001$ ) y todas sus modalidades sensoriales. Finalmente, el grupo religioso puntuó más alto en WCT que el grupo de control ( $p = 0,035$ ) (tabla 4).

---

## Conclusiones

El objetivo general de este estudio es evaluar la experiencia alucinatoria auditiva en una muestra clínica de pacientes con historial psiquiátrico (como los esquizofrénicos), religiosos (como los cristianos evangélicos devotos) y un grupo de control (sin trastorno mental y no religiosos devotos). Más específicamente, evaluar el sesgo atribucional asociado a alucinaciones auditivas evaluado con WCT, comparar las puntuaciones del WCT, esquizotipia positiva/negativa y propensión a alucinar en 3 grupos (pacientes, religiosos y de control), y relacionar la puntuación de WCT y la esquizotipia y la propensión a alucinar. Los resultados mostraron que los pacientes no solo puntuaron alto en el WCT en comparación con los evangélicos como estaba predicho, sino que también los evangélicos puntuaron más alto que el grupo de control.

Los resultados mostraron que los pacientes mostraron claramente mayor sesgo atribucional (usando el WCT) en comparación con los evangélicos y el grupo de control, pero que además los religiosos también tendieron a mostrar mayor sesgo (aunque en menor grado) que el grupo de control. Esto indica que el grupo religioso, que a menudo se caracteriza por experimentar estados místicos en su culto, tiende moderadamente más a atribuir un origen externo a sus experiencias auditivas.

Además, los pacientes tendieron a mostrar mayor esquizotipia y más experiencias alucinatorias que los evangélicos

y el grupo de control; sorprendentemente el grupo de control tendió a mostrar mayor esquizotipia negativa que el grupo religioso (aunque no se encontraron diferencias en su dimensión positiva), lo cual indica que las prácticas religiosas podrían contribuir a disminuir los efectos negativos (agresividad, aislamiento social, etc.) de la esquizotipia. Por ejemplo, el grupo religioso mostró mayor frecuencia de experiencias perceptuales inusuales (oir voces, ver apariciones, etc.) y particularmente, mayor modalidad multisensorial de experiencias alucinatorias (auditiva, visual, táctil, gustativa, e hipnagógico-hipnopómpica) en comparación con quienes no practican un culto religioso.

En general, es posible argumentar que los grupos religiosos tienden a mostrar mayor frecuencia de experiencias perceptuales positivas que el grupo control, y que los pacientes muestran mayor sesgo atribucional de sus experiencias auditivas (y probablemente también visuales). Los principales resultados de este estudio pueden ser catalogados de la siguiente manera. Para empezar, según estudios anteriores<sup>26,30</sup>, el 43% de los participantes de control indicaron haber oído el tema musical (Mintz y Alpert indicaron el 32%). Además, las experiencias alucinatorias no se relacionaron a mayor percepción auditiva del WCT. Este hallazgo refuerza aún más la conclusión de Young et al.<sup>31</sup> de que la experiencia del WCT no es simplemente sugestión o cumplir con las expectativas del experimentador, ya que los sujetos ignoraban que el tema musical no había sido grabado. Esta cuestión es importante por la siguiente razón: el WCT mostró que los controles normales a menudo interpretan positivamente que hay un estímulo realmente presente, en el sentido de una predisposición a tener experiencias alucinatorias que están presentes en una proporción significativa de individuos normales<sup>31</sup>.

También se puede concluir que la relativamente alta prevalencia de alucinaciones que se encuentra en la población general no necesariamente demuestra que los síntomas esquizofrénicos presentan formas persistentes menos intensas debilitantes en la gente normal, sino que al menos un gran número de personas tiende a sobredimensionar sus experiencias perceptuales inusuales. Es evidente que este tema merece mayor estudio. Por ejemplo, sería interesante en futuros estudios examinar los vínculos entre la experiencia alucinatoria, el sesgo atribucional utilizando tareas para evaluar otras modalidades sensoriales (p. ej., visuales o táctiles) que podrían tener implicaciones importantes en la construcción del pensamiento mágico, la creatividad y otras experiencias perceptuales inusuales, como las experiencias paranormales.

---

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.



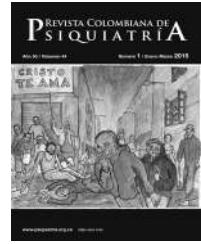
**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- Bentall RP. *Madness explained: Psychosis and human nature*. London: Penguin; 2003.
- Johnson MH, Hashtroudi S, Lindsay DS. Source monitoring. *Psychol Bull.* 1993;114:3-28.
- López Frutos JM, Ruiz Vargas JM. Presencia de alucinaciones y déficit en monitorización de las fuentes de los recuerdos en la esquizofrenia. *Arch Neurobiol.* 1998;62:313-26.
- Bentall RP, Slade PD. Reality testing and auditory hallucinations: A signal-detection analysis. *Br J Clin Psychol.* 1985;24:159-69.
- Morrison AP, Haddock G. Cognitive factors in source monitoring and auditory hallucinations. *Psychol Med.* 1997;27:669-79.
- McNichol D. *A primer of signal detection theory*. London: Allen y Unwin; 1972.
- Al Issa I. The illusion of reality or the reality of an illusion: Hallucinations and culture. *Br J Psychiatry.* 1995;166:368-73.
- Andrade C. True hallucinations as a culturally sanctioned experience. *Br J Psychiatry.* 1988;152:838-9.
- Prince RH. Religious experience and psychopathology: Cross-cultural perspectives. En: Schumaker JF, editor. *Religion and mental health*. New York: Oxford University Press; 1992.
- Bhugra D. *Psychiatry and religion*. London: Routledge; 1996.
- Hood RW. The construction and preliminary validation of a measure of reported mystical experience. *J Sci Study Religion.* 1975;14:29-41.
- Jackson MC, Fulford KWM. Spiritual experience and psychopathology. *PPP.* 1997;4:41-65.
- Chadwick P, Birchwood M. The omnipotence of voices: A cognitive approach to auditory hallucinations. *Br J Psychiatry.* 1994;164:190-201.
- Close H, Garety PA. Cognitive assessment of voices: further developments in understanding the emotional impact of voices. *Br J Clin Psychol.* 1998;37:173-88.
- Miller LJ, O'Connor F, DePasquale T. Patients' attitudes to hallucinations. *Am J Psychiatry.* 1993;150:584-8.
- Garety PA, Hemsley DR. *Delusions Investigations into the psychology of delusional reasoning*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
- Jackson MC. Benign schizotypy? The case of spiritual experience. En: Claridge GS, editor. *Schizotypy: Relations to illness and health*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
- Fulford KWM. *Moral theory and medical practice*. Cambridge: Cambridge University Press; 1989.
- Peters E, Day S, McKenna J, Orbach G. Delusional ideation in religious and psychotic populations. *Br J Clin Psychol.* 1999;38:83-96.
- Buckley P, Galanter M. Mystical experience, spiritual knowledge and a contemporary ecstatic religion. *Br J Med Psychol.* 1979;52:281-9.
- Marks DF. New directions for imagery research. *J Ment Imag.* 1995;19:153-67.
- Hiscock M. Imagery assessment through self-report: What do imagery questionnaires measure? *J Consult Clin Psychol.* 1978;46:223-30.
- Richardson A. *Individual differences in imaging: Their measurement, origins and consequence*. Baywood; 1994.
- Sheehan PW. A shortened form of Betts' Questionnaire upon Mental Imagery. *J Clin Psychol.* 1967;23:386-9.
- Sietz EE, Malholm HB. Relation of mental imagery to hallucinations. *Arch Neurol Psychiatry.* 1947;57:469-80.
- Mintz S, Alpert M. Imagery vividness, reality testing, and schizophrenic hallucinations. *J Abn Psychol.* 1982;79:310-6.
- Horowitz M. Hallucinations An information processing approach. En: Siegel RK, West LJ, editores. *Hallucinations: behaviour, experience and theory*. New York: Wiley; 1975. p. 163-93.
- Cohen LH. Imagery and its relations to schizophrenic symptoms. *J Mental Sci.* 1938;84:284-346.
- Brett EA, Starker S. Auditory imagery and hallucinations. *J Nerv Ment Dis.* 1977;164:394-400.
- Barber TX, Calverley DS. An experimental study of hypnotic (auditory and visual) hallucinations. *J Abn Soc Psychol.* 1964;63:13-20.
- Young HE, Bentall RP, Slade PD, Dewey ME. The role of brief instructions and suggestibility in the elicitation of auditory and visual hallucinations in normal and psychiatric subjects. *J Nerv Ment Dis.* 1987;175:41-8.
- Lynn SJ, Rhue JW. Fantasy proneness: Hypnosis, developmental antecedents, and psychopathology. *Am Psychologist.* 1988;43:35-44.
- Alvarez López E. *Personalidad esquizotípica y marcadores cognitivos: Correlatos cognitivos en la esquizotipia psicométrica [tesis doctoral]*. Barcelona: Departament de Personalitat, Avaluació i Tractament Psicològic, Universitat de Barcelona; 2005.
- Launay G, Slade PD. The measurement of hallucinatory predisposition in male and female prisoners. *Personality and Individual Differences.* 1981;2:221-34.
- Merckelbach H, Muris P, Horselenberg R, Stougie S. Dissociative experiences, response bias, and fantasy proneness in college students. *Personality and Individual Differences.* 2000;28:49-58.
- Merckelbach H, Van de Ven V. Another White Christmas: fantasy proneness and reports of hallucinatory experiences in undergraduate students. *J Behav Ther Exper Psychiatry.* 2001;32:137-44.
- Irwin HJ. Extrasensory experiences and the need for absorption. *Parapsychol Rev.* 1989;20:9-10.
- Parra A. Testeando el modelo disociacional de las experiencias alucinatorias en individuos saludables: Relación con la personalidad y la propensión a la fantasía. *Rev Latinoam Psicol.* 2009;41:571-86.
- Barrett TR, Etheridge JB. Verbal hallucinations in normals, 1: People who hear voices. *App Cogn Psychol.* 1992;6:379-87.
- Barrett TR, Etheridge JB. Verbal hallucinations in normals, 3: Dysfunctional personality correlates. *Personality and Individual Differences.* 1994;16:57-62.
- Mason O, Claridge G, Jackson M. New scales for the assessment of schizotypy. *Personality and Individual Differences.* 1995;18:7-13.



## Artículo original

# Cambios en el EEG en reposo de exparticipantes en el conflicto armado colombiano con trastorno de personalidad antisocial



Claudia Ramos<sup>a</sup>, Jon Duque-Grajales<sup>a,b,\*</sup>, Jorge Rendón<sup>a,c</sup>,  
Alejandro Montoya-Betancur<sup>a</sup>, Ana Baena<sup>a</sup>, David Pineda<sup>c</sup> y Carlos Tobón<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Neurociencias de Antioquia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Grupo de Neuropsicología y Conducta, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2016

Aceptado el 9 de febrero de 2017

On-line el 22 de marzo de 2017

Palabras clave:

Conflicto armado colombiano

EEG

Trastorno de personalidad antisocial

### R E S U M E N

**Introducción:** El conflicto armado colombiano, además de secuelas sociales y económicas en la población civil, ha implicado otras consecuencias. Los excombatientes, como la otra cara del conflicto, han sido objeto de interrogación sobre su estructura de personalidad y predisposición a conductas violentas. Se ha encontrado en parte de la población asociada al conflicto armado rasgos característicos del trastorno de personalidad antisocial (TPA) que se relacionarían con los comportamientos en contra de las convenciones sociales.

**Métodos:** Mediante registros electrocardiográficos cuantitativos (qEEG), se evaluaron las diferencias en los patrones de actividad cortical entre un grupo de excombatientes, algunos de ellos con diagnóstico de TPA, y un grupo de control ajeno al conflicto armado y sin alteraciones psiquiátricas. Se empleó la Lista de Chequeo de Psicopatía Revisada (PCL-R) para determinar la presencia de criterios diagnósticos de TPA, así como la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS) para clasificar la presencia de otros trastornos mentales incluidos en el CIE-10.

**Resultados:** Se encontraron diferencias significativas en los niveles de psicopatía evaluados mediante la PCL-R. Con respecto al análisis de la potencia espectral, se observaron diferencias entre grupos en las ondas alfa-2 y beta, en regiones frontal y temporal izquierda y temporocentral izquierda respectivamente.

**Conclusiones:** La técnica de qEEG permite evidenciar las diferencias entre grupos en el potencial espectral en reposo, las cuales se relacionan con comportamientos desadaptativos característicos del TPA.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jon.duque@udea.edu.co, jonduque13@gmail.com (J. Duque-Grajales).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.02.001>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Changes in Resting EEG in Colombian Ex-combatants with Antisocial Personality Disorder

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Colombian conflict  
EEG  
Antisocial personality disorder

**Introduction:** Although the social and economic consequences of Colombian internal conflicts mainly affected the civilian population, they also had other implications. The ex-combatants, the other side of the conflict, have been the subject of many studies that question their personality structures and antisocial features. Results suggest that ex-combatants usually have characteristics of an antisocial personality disorder (ASPD) that is related with their behaviour.

**Methods:** Quantitative EEG (qEEG) was used to evaluate differences in cortical activity patterns between an ex-combatants group and a control group. The Psychopathy Checklist-Revised (PCL-R) was used to assess the presence of ASPD in the ex-combatants group, as well as the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) for other mental disorders classified in the DCI-10.

**Results:** There are significant differences in psychopathy levels between groups, as well as in alpha-2 and beta waves, especially in left temporal and frontal areas for alpha-2 waves and left temporal-central regions for beta waves.

**Conclusions:** qEEG measurements allow spectral resting potential to be differentiated between groups that are related with features typically involved in antisocial personality disorder, and to correlate them with patterns in the questionnaires and clinical interview.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trastorno de personalidad antisocial (TPA) consiste en un patrón generalizado de desconsideración y violación de los derechos de los demás<sup>1,2</sup>. Los individuos con este trastorno se caracterizan por exhibir comportamientos como impulsividad, irritabilidad, baja expresividad emocional, violación de los derechos de los demás, respuestas violentas e incumplimiento de normas sociales<sup>3-5</sup>. Aunque la prevalencia de TPA en población general es relativamente baja (el 3% de los varones y el 1% de las mujeres), es significativamente alto en población forense y carcelaria (del 50 al 80%)<sup>6</sup>. Las características clínicas del trastorno afectan no solo a la dinámica personal, sino también al ámbito social y familiar de los individuos, por lo cual se ha prestado especial importancia a estudiar los mecanismos que influyen en esta afección<sup>2,7,8</sup>.

Estudios recientes indican que los sujetos con TPA tienen mayor probabilidad de consumir drogas e involucrarse en pandillas o grupos armados ilegales; esto implica, además de los altos costos en las políticas de salud mental, un gran gasto en respuesta al crimen, robo, daño a la propiedad y seguridad<sup>9,10</sup>. Simultáneamente, la exposición a contextos violentos aumenta considerablemente el riesgo de las personas sanas de sufrir TPA, sociopatía y trastorno sádico de la personalidad<sup>11,12</sup>. Este fenómeno se ha explicado como un mecanismo de adaptación biológica y psicológica a condiciones estresantes de guerra<sup>13</sup>. En este punto, el conflicto armado colombiano no solo ha causado daños sociales, económicos y políticos al país, sino también alteraciones en la salud mental de los combatientes<sup>14,15</sup>, como niveles altos de agresión, ansiedad, depresión y TPA<sup>16,17</sup>. Las características de este

conflicto y el gran número de desmovilizados lo convierten en un escenario único para estudiar las características del TPA de los excombatientes.

Entre las herramientas clásicas para el estudio del TPA, se encuentran diferentes pruebas neuropsicológicas y entrevistas psiquiátricas que buscan evaluar al paciente según perfiles sociales. Uno de los instrumentos que se ha convertido en el patrón de referencia para evaluar psicopatía (máxima expresión del trastorno de personalidad antisocial) es la Lista de Chequeo de Psicopatía Revisada (PCL-R, por sus siglas en inglés), por su sensibilidad a las perturbaciones en las funciones afectivas y sociales<sup>18</sup>. Como complemento a los instrumentos de papel y lápiz, en los últimos años el uso de técnicas de neurofisiología, como el registro de actividad eléctrica cortical (electroencefalografía [EEG]) y las imágenes de resonancia magnética funcional, ha contribuido al estudio de este tipo de trastornos al permitir una mayor discriminación de los procesos cognitivos y una mejor resolución temporal y espacial de sus mecanismos neurobiológicos<sup>2,7,19</sup>.

Entre los estudios mediante EEG, han sido pocos los que han trabajado con TPA y se han centrado en los potenciales relacionados con evento. Se ha encontrado que, respecto a las personas normales, la población con TPA presentan alteraciones en la onda P300 al ejecutar tareas de atención<sup>20,21</sup>, en la negatividad de la onda MMN en tareas de discriminación visual y auditiva<sup>22</sup> y en la onda N170 ante la percepción de rostros<sup>23</sup>. Algunos estudios han cuantificado las señales EEG (EEG cuantitativo [qEEG]), y han encontrado decrementos en la actividad de la banda alfa y aumentos en las bandas teta y gamma en áreas frontotemporales y temporooccipitales, los cuales han mostrado relación con ítems de la entrevista PCL-R<sup>2,7,9,19</sup>.

Particularmente en excombatientes del conflicto armado colombiano, solo un estudio ha trabajado con EEG al relacionar los niveles de empatía con la actividad cerebral. Ante la presentación de estímulos con contenido afectivo, se encontró que los excombatientes presentan alteraciones en la onda LPP, lo que indica cambios en estados tardíos de procesamiento emocional<sup>13</sup>. No obstante, este estudio no ofrece información sobre posibles trastornos de personalidad presentes en la población y su relación con medidas del EEG. En vista de lo anterior, el presente trabajo pretende avanzar en el estudio de la neurofisiología de los excombatientes del conflicto armado colombiano con TPA y caracterizar el qEEG de un grupo de esta población frente a un grupo de control. Se esperan diferencias en las medidas del EEG de la población con TPA frente a los controles que se correlacionen con las puntuaciones de la PCL-R.

## Métodos

### Población

Conformaron la muestra inicial 20 varones seleccionados de manera aleatoria entre un grupo de excombatientes pertenecientes al programa de Reinserción de la Alta Consejería para la Reinserción de la Presidencia de la República, zona Antioquia. Los participantes eran mayores de 18 años, con capacidad de leer y escribir. Además, se seleccionó a 20 sujetos de control apareados por edad, sexo y escolaridad, sin antecedentes de pertenencia a un grupo armado ilegal o legal. Los criterios de exclusión de ambos grupos fueron tener antecedentes de enfermedad psiquiátrica o neurológica y déficit auditivos o visuales.

Luego de aplicar la prueba PCL-R y analizar el cumplimiento de criterios de trastorno disocial de la personalidad según la décima versión del sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), se identificó TPA en 13 sujetos del grupo de excombatientes, quienes conformaron el grupo ExTPA (edad promedio,  $37,30 \pm 8,44$  años). En el grupo control nadie cumplía criterios de TPA, y solo se descartó a 1 sujeto por haber pertenecido a una pandilla urbana en su adolescencia, con lo cual resultó un total de 19 integrantes de este grupo (edad promedio,  $35,75 \pm 6,97$  años).

El consentimiento informado fue aprobado por el comité de bioética de la Sede de Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia. La base de datos del proyecto se generó de acuerdo con las normas éticas expresadas en la Declaración de Helsinki. Se informó a los participantes acerca de los beneficios y posibles riesgos de la investigación, la cual fue catalogada como no invasiva con mínimo riesgo. La información obtenida solo fue conocida por el investigador principal y sus colaboradores, según lo mencionado en la Resolución N. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano. Se consideraron los aspectos éticos relacionados con la investigación en humanos, expresada en los artículos 49 a 56 de la ley 1090 de 2006 del Ministerio de la Protección Social.

### Evaluación psiquiátrica

#### Lista de Chequeo de Psicopatía Revisada

La PCL-R es una escala de 20 ítems para medición de psicopatía, desarrollada por Robert Hare. Cada ítem puede ser calificado como ausente (peso 0), posiblemente presente (peso 1) y definitivamente presente (peso 2), y puede tener una puntuación total entre 0 y 40<sup>24</sup>. La escala ya ha sido validada para población colombiana demostrando que las propiedades psicométricas son repetibles<sup>25</sup>.

Se evaluó a los participantes en un consultorio a puerta cerrada, donde se les explicó que iban a plantearse algunas preguntas sobre sus experiencias en diferentes etapas de la vida. Se les pidió autorización para grabar la entrevista mediante una grabadora de voz. La prueba, durante la cual se ratificó la confidencialidad de los datos suministrados, la posibilidad de no responder a las preguntas e incluso la interrupción de la entrevista de manera voluntaria en cualquier momento, tuvo una duración aproximada de 45-60 min.

Luego de calificar cada ítem, se clasificó a los participantes según la suma total de la PCL-R; así: sujetos normales, con  $PCL-R \leq 20$ ; con rasgos que indican TPA,  $PCL-R 21-30$ , y psicópatas,  $PCL-R \geq 31$ . Esta clasificación obedece a la realizada por Riquelme et al. en 2004<sup>25</sup>.

Además, se aplicó la entrevista diagnóstica para estudios genéticos (DIGS), que permite hacer un diagnóstico categórico de las alteraciones mentales incluidas en la CIE-10<sup>26</sup>. Se usó esta entrevista con el fin de establecer si los participantes cumplían criterios diagnósticos de trastorno disocial de la personalidad y contrastar con la calificación de la PCL-R.

#### Registro EEG

Las señales EEG se registraron con un amplificador Neuroscan (Neuroscan Medical System, Neurosoft Inc.; Sterling, Virginia, Estados Unidos) ( $0,1 \pm 200$  Hz pasabanda) de 64 canales ubicados según el sistema internacional 10-10. Se utilizó como referencia un electrodo ubicado en la línea media, entre los canales CZ y CPZ (posteriormente recalculado al promedio de todos los canales) y una frecuencia de muestreo de 1.000 Hz. Simultáneamente se registró la señal ocular horizontal y vertical en un montaje bipolar ( $0,1 \pm 100$  Hz pasabanda).

Los registros se realizaron en una jaula de Faraday, y se instruyó a los participantes para que permanecieran 5 min en reposo, sentados en posición cómoda. Durante el registro se monitorizó que el participante no se quedase dormido.

La señal se segmentó en periodos de 1 s de duración (1.000 muestras). Se eliminaron los periodos con artefactos oculares, musculares o de otro tipo con un procedimiento automatizado basado en la línea de tendencia, probabilidad conjunta y curtosis<sup>27</sup>. Luego, se utilizó el análisis de componentes independientes para identificar señales de origen ocular, muscular y exógena (visualmente detectada por un experto [C.T.]). Estas fuentes artefactuales de la señal original se corrigieron. Finalmente, se repitió la aproximación automática de eliminación de periodos para sustraer aquellas con artefactos remanentes.

#### Cálculo de la energía espectral

Para el análisis cuantitativo de la señal, se utilizó la transformada de Fourier mediante la metodología Welch para

el cálculo de la potencia espectral relativa en 6 bandas de frecuencia: delta (0,5-4,0 Hz), theta (4,0-8,0 Hz), alfa-1 (8,0-10,0 Hz), alfa-2 (10,0-13,0 Hz), beta (13,0-25,0 Hz) y gamma (25,0-50,0 Hz). Las medidas de potencia se normalizaron dividiendo el valor de una banda por la suma de la potencia de todas las bandas. Se seleccionaron aleatoriamente 50 periodos en cada registro para el cálculo de la potencia. Posteriormente, debido a la distribución no normal de los datos, los valores de potencia se log-normalizaron. Como resultado, se obtuvo una matriz de valores de potencia de dimensión  $64 \times 6 \times 50$  por cada registro, siendo 64 el número de canales; 6, las bandas de frecuencia y 50, el número de periodos seleccionados. La matriz original se redujo a  $64 \times 6$  al promediar la potencia espectral en los 50 periodos.

### Análisis estadístico

Se estableció la significación estadística en el 5% para todas las pruebas. El criterio de normalidad de todos los parámetros se verificó utilizando la prueba de Jarque-Bera<sup>28</sup> con valores críticos calculados por simulaciones de Montecarlo. Para medidas con distribución normal, se utilizó la prueba de la *t* de 2 muestras no apareadas para comparar las características espectrales de ambos grupos (ExTPA y controles) en una banda y una región específicas. Cuando no se cumplía el supuesto de normalidad, se utilizó la prueba no paramétrica de la *U* de Mann-Whitney-Wilcoxon. Para las regiones y bandas donde se encontraron diferencias entre los grupos, se calculó la relación entre los valores espectrales y la puntuación PCL-R total y para cada ítem mediante el análisis de correlación de Pearson.

## Resultados

### PCL-R y DIGS

Al comparar la información demográfica, no se encontraron diferencias de edad ( $p=0,5679$ ;  $t=-0,568$ ; intervalo de confianza del 95% [IC95%, -7,06 a 3,95] o escolaridad ( $p=0,3120$ ;  $t=-1,028$ ; IC95%, -3,134 a 1,034) entre los grupos ExTPA y de control. Como es de esperarse, hubo diferencias significativas en los niveles de psicopatía según los resultados de la PCL-R al comparar los 2 grupos (tabla 1). Las diferencias fueron significativas en todos los ítems menos egocentrismo, mentira patológica, promiscuidad sexual y relaciones maritales breves.

Respecto al DIGS, ningún participante presentó alteraciones psiquiátricas como depresión mayor, manía o hipomanía, distimia o ciclotimia, psicosis o trastornos de ansiedad. La entrevista reveló que 13 de los 20 excombatientes evaluados tenían trastorno disocial o antisocial de la personalidad según criterios de la CIE-10, lo que coincidió con las puntuaciones de la PCL-R establecidos para TPA.

### qEEG

Al comparar la potencia espectral entre ExTPA y control se encontraron diferencias principalmente en alfa-2 —región frontal y temporal izquierda— y beta —región temporo-central izquierda— (tabla 2). En todos los casos la potencia espectral

fue mayor en el grupo de ExTPA. La figura 1 ilustra las regiones con diferencias en la magnitud de la potencia espectral entre ambos grupos.

Para determinar la relación que pudiera haber entre los cambios espectrales encontrados y la PCL-R, se realizó un análisis de correlación lineal mediante la prueba de Pearson. Para la energía espectral en alfa-2, se encontró una relación positiva entre los electrodos T7 y TP7 y la PCL-R. Es decir, a medida que aumenta la energía espectral en esta banda, también lo hace la puntuación PCL-R. Igualmente se encontró una relación positiva para la energía espectral en beta para los electrodos F5, F3 y FC3. La tabla 1 resume los valores de correlación en que fue significativa.

## Discusión

En el presente trabajo se encontraron diferencias en el qEEG en reposo de un grupo de excombatientes del conflicto armado colombiano con TPA frente a un grupo de control. Específicamente, encontramos que la potencia espectral del EEG en las bandas de frecuencia alfa-2 y beta es superior en ExTPA. Estas diferencias se correlacionan de manera directa con 16 de los 20 ítems de la entrevista estructurada PCL-R con la cual se clasificó a los participantes con TPA. Los resultados refuerzan la hipótesis de que en el TPA hay cambios de la actividad eléctrica cerebral que pueden evidenciarse a través del EEG. Además, estos hallazgos constituyen un avance en el estudio de la neurofisiología de los excombatientes del conflicto armado colombiano.

En este estudio la prevalencia del trastorno de personalidad antisocial fue del 68,4% (13 de los 19 excombatientes participantes), clasificados según la escala PCL-R  $\geq 21$  y cumpliendo los criterios diagnósticos de TPA según la CIE-10. Otros estudios en población similar también encontraron prevalencias altas del trastorno. Espriella et al.<sup>29</sup> evaluaron a 76 excombatientes y encontraron que 20 de ellos padecían algún tipo de trastorno de la personalidad: 4 cumplían criterios diagnósticos de trastorno límite de la personalidad; 15, de TPA (11,25%) y 1 participante, de trastorno esquizoide. Sin embargo, el objetivo de este último estudio era evaluar prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas, y el hallazgo de TPA fue secundario y diagnosticado según criterios del DSM-IV. Aun así, la muestra de ambos estudios es muy corta para hablar de una prevalencia poblacional.

Según varios autores, el TPA podría explicarse por la presencia de trastorno de estrés postraumático (TEPT) en población excombatiente<sup>12,30-32</sup>. Sin embargo, en una investigación realizada por Baldovino-Pérez, evaluaron a 192 desmovilizados de las guerrillas colombianas y encontraron que el TEPT y el TPA no eran comórbidos<sup>33</sup>. En nuestra población, de características similares a las de Baldovino-Pérez, solo 1 de los participantes reunía los criterios de TEPT del modelo de entrevista DIGS, por lo que se presume que las conductas agresivas y los actos violentos no se explican por dicha comorbilidad.

De los hallazgos en el qEEG, el aumento de la potencia espectral en beta ya lo habían reportado varios autores que trabajaron con población similar. Los estudios de Calzada-Reyes et al. son los que más se han acercado a nuestra población,

**Tabla 1 – Puntuaciones de PCL-R de los 2 grupos y correlación con el qEEG**

Ítem	PCL-R					Correlación				
	ExTPA	Control	ExTPA frente a Control			Alfa-2		Beta		
			p	IC95%		T7-TP7	p	F5-F3-FC3	p	
1	Locuacidad/encanto superficial	0,8 ± 0,7	0,1 ± 0,2	< 0,001	0,355	1,078	0,45	0,0110	0,36	0,0470
2	Egocentrismo	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,4							
3	Tendencia al aburrimiento	2,0 ± 0,0	0,7 ± 0,7	< 0,001	0,889	1,742	0,53	0,0020		
4	Mentira patológica	0,8 ± 0,6	0,4 ± 0,5							
5	Manipulación y engaño	1,2 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,001	0,366	1,254	0,42	0,0186		
6	Falta de culpa y/o remordimiento	1,8 ± 0,4	0,3 ± 0,6	< 0,001	1,064	1,843	0,43	0,0156	0,49	0,0054
7	Superficialidad afectiva	1,0 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,006	0,217	1,151	0,55	0,0015	0,48	0,0059
8	Crueldad/falta de empatía	1,2 ± 0,5	0,3 ± 0,4	< 0,001	0,526	1,255	0,49	0,0057		
9	Parasitismo	1,2 ± 0,4	0,2 ± 0,4	< 0,001	0,778	1,368	0,45	0,0103		
10	Mal control conductual	1,8 ± 0,6	0,2 ± 0,5	< 0,001	1,146	1,972	0,38	0,0353		
11	Promiscuidad sexual	1,0 ± 0,6	0,8 ± 0,4							
12	Problemas conductuales precoces	1,5 ± 0,8	0,3 ± 0,4	< 0,001	0,716	1,681	0,36	0,0472	0,44	0,0123
13	Falta de metas realistas a largo plazo	1,1 ± 0,8	0,3 ± 0,4	0,002	0,337	1,290	0,37	0,0384		
14	Impulsividad	1,8 ± 0,4	0,6 ± 0,7	< 0,001	0,659	1,617				
15	Irresponsabilidad	1,6 ± 0,5	0,6 ± 0,5	< 0,001	0,664	1,409				
16	Incapacidad de asumir responsabilidad por los propios actos	1,1 ± 0,7	0,4 ± 0,5	0,003	0,257	1,161	0,44	0,0128	0,36	0,0451
17	Relaciones maritales breves	0,5 ± 0,7	0,1 ± 0,2							
18	Delincuencia juvenil	1,7 ± 0,7	0,3 ± 0,5	< 0,001	0,956	1,903				
19	Revocación de beneficios	0,8 ± 0,5	0,0 ± 0,0	< 0,001	0,588	1,104				
20	Versatilidad criminal	2,0 ± 0,0	0,1 ± 0,3	< 0,001	1,715	2,074	0,44	0,0131		
	Total PCL-R	25,2 ± 3,0	6,4 ± 4,1	< 0,001	16,064	21,661	0,51	0,0034	0,40	0,0262

Solo se muestran los valores con significación estadística.

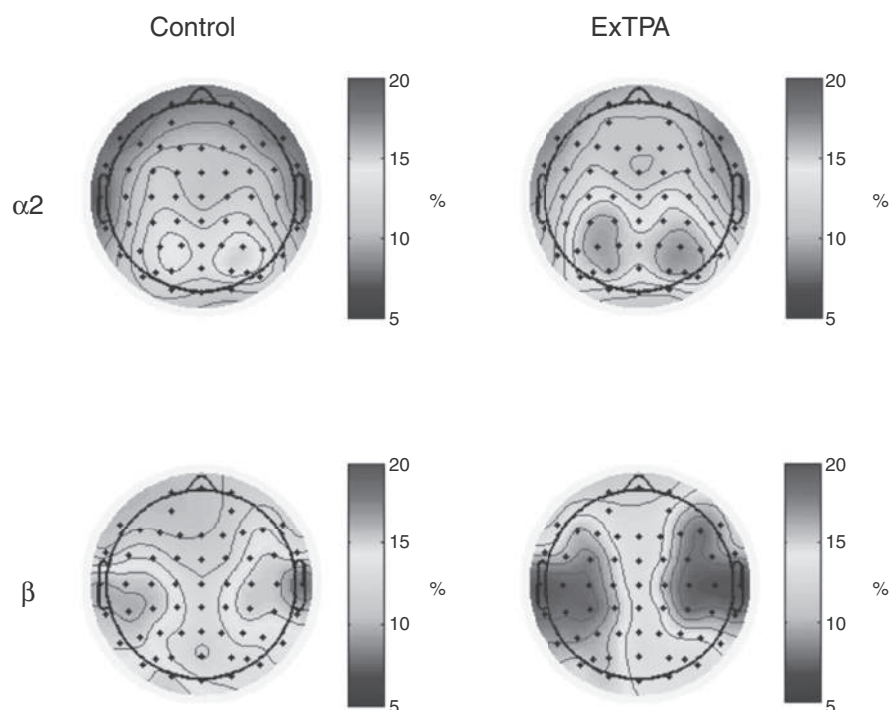
**Tabla 2 – Comparación de la potencia espectral entre el grupo de ExTPA y de control**

Región	Alfa-2			Beta		
	p	IC95%		p	IC95%	
FP1	0,019	-0,060	-0,007			
FPZ	0,014	-0,061	-0,007			
FP2	0,022	-0,058	-0,005			
AF3	0,019	-0,060	-0,011			
AF4	0,031	-0,060	-0,002			
F7	0,009	-0,046	-0,011			
F5	0,022	-0,054	-0,005	0,021	-0,337	-0,030
F3				0,045	-0,274	-0,003
F6	0,024	-0,049	-0,003	0,033	-0,329	-0,015
FT7	0,044	-0,048	-0,002			
FC3				0,048	-0,273	-0,002
T7	0,022	-0,050	-0,004			
TP7	0,044	-0,054	-0,001			

Solo se muestran los resultados con diferencia significativa.

ya que trabajaron con reclusos cubanos con antecedentes violentos<sup>8</sup>. Ellos comunicaron un aumento en beta en las regiones parietal-temporal izquierda, lo que concuerda con nuestros hallazgos, además de un aumento en esta misma banda para las áreas occipitales bilaterales, en las cuales no obtuvimos diferencias significativas. Lindberg et al. también reportan aumento de potencia espectral en beta para regiones occipitales al comparar a personas con antecedentes

violentos clasificados con TPA frente a controles<sup>2</sup>. Sin embargo, los resultados de los anteriores estudios no son directamente comparables debido a las diferencias en la metodología. En los estudios mencionados registran el EEG en reposo con los ojos cerrados, mientras que nosotros lo hacemos con ojos abiertos. La diferencia de la activación en el área occipital puede deberse precisamente a este hecho, ya que afecta al área visual primaria.



**Figura 1 – Mapas topográficos que ilustran las diferencias en la potencia espectral entre excombatientes con trastorno de personalidad antisocial (ExTPA) y los controles en alfa-2 y beta. Las regiones azules indican una potencia relativa del 5%, que va aumentando hasta un 20%, que corresponde a las zonas rojas. En general se encuentra una mayor potencia espectral en los ExTPA que en los controles.**

Por otro lado, también encontramos un aumento de la potencia en alfa-2 (10,0-13,0 Hz) en las regiones frontal y temporal izquierda. Para esta misma banda de frecuencias, Lindberg et al. reportan una disminución de potencia en áreas occipitales y temporales<sup>2</sup>. Nuevamente, estas diferencias pueden deberse a variaciones en la metodología de registro. Se ha reportado que en registros con ojos cerrados es difícil controlar que el participante no entre en una fase temprana de sueño, en la que hay modulación de las bandas de frecuencia. Particularmente, se ha demostrado que la banda alfa se incrementa en ambientes con poca luminosidad o al cerrar los ojos, lo que se acompaña de una disminución de la banda beta<sup>34</sup>.

Al relacionar la PCL-R con el qEEG, entre el 25 y el 60% de los ítems de la entrevista mostraron correlación significativa con la potencia espectral en las bandas de frecuencia alfa-2 y beta (tabla 1). En la banda alfa-2, 6 de los 8 ítems de la variable F1 de la escala (que corresponde a las facetas «relaciones interpersonales» y «emocionalidad») y 6 de los 10 ítems de la variable F2 («estilo de vida» y «antisocial») tuvieron correlación directamente en regiones frontales y temporales del hemisferio izquierdo. Otro grupo de ítems más pequeño tuvo correlación con la banda beta (4/8 ítems de F1 y 1/5 ítems de F2) en las mismas regiones, en concordancia con lo encontrado por Calzada-Reyes et al.<sup>8</sup> Es llamativo que la correlación más fuerte se presente con la variable F1, que tiene mejor evidencia de asociación con psicopatía y TPA cuando se compara con la relación entre trastorno de personalidad psicopática y F2.

Estos hallazgos evidencian que el grupo de excombatientes con TPA presenta diferencias en la actividad eléctrica

cerebral espontánea de varias regiones cerebrales y que además se relacionan con algunas características conductuales del trastorno. La modulación encontrada en alfa podría ser correlato de la regulación cortical alterada y la manifestación de respuestas a impulsos conductuales maladaptativos<sup>35</sup>. La actividad EEG en la banda beta se considera un índice del nivel de activación cerebral, por lo que se podría interpretar las diferencias encontradas en esta banda como evidencia de falta de inhibición del sistema nervioso central (hiperexcitabilidad) en el grupo de personas con TPA<sup>19,36</sup>. Cabe destacar que las zonas donde hubo correlaciones entre el qEEG y las medidas conductuales, áreas frontales y temporales, se han relacionado con alteraciones en el control de impulsos, la selección y el control de comportamientos sociales, la producción de juicios morales, el comportamiento sexual, la regulación afectiva y el incremento de comportamientos agresivos y violentos<sup>37,38</sup>. Estas alteraciones son características propias del TPA, de modo que indica que las bandas de frecuencia alfa-2 y beta podrían guardar relación con los comportamientos disfuncionales del trastorno. De igual modo, las correlaciones podrían estar conectadas con reacciones emocionales superficiales y el desarrollo de conductas socialmente inapropiadas.

En la etapa de procesamiento de las señales EEG, se incluyeron técnicas que buscaban filtrar interferencias de la actividad eléctrica cerebral, lo que respalda nuestros resultados al garantizar que las diferencias reportadas se deben a cambios de esta medida fisiológica entre ExTPA y controles, más que a posibles artefactos registrados. Se incluyó una etapa de corrección de movimientos oculares utilizando el análisis de componentes independientes, técnica ampliamente utilizada

en los últimos años por su sensibilidad para extraer y eliminar la interferencia de este y otro tipo de artefactos de la señal cerebral<sup>27</sup>. Además, el registro se realizó en una cámara de Faraday, lo cual elimina el aporte de cualquier fuente externa como el sistema eléctrico u otros aparatos electrónicos<sup>39</sup>.

Es de rescatar que este trabajo es el primer estudio de qEEG en reposo en ExTPA reportado en la literatura, lo que constituye una guía inicial para entender la neurofisiología subyacente a los trastornos de personalidad de los participantes de un conflicto bélico. Específicamente, la descripción de posibles modificaciones en el procesamiento de la información, que sería una de las características generadoras de las conductas antisociales, se convierte en una herramienta útil en el desarrollo de estrategias de intervención para la población excombatiente, e incluso para personas con el trastorno por fuera del entorno de guerra. Esto tiene mayor relevancia en un contexto de negociación de la paz en Colombia, donde hay un interés por la desmovilización y la reintegración a la sociedad de los excombatientes. Estudios de este tipo pueden apoyar estrategias para programas de reintegración.

La principal limitación del presente estudio es el número de participantes involucrado. Se necesita una muestra mayor para controlar variables como antecedentes de consumo de licor, cigarrillo y sustancias psicoactivas como la cocaína y el tetrahidrocannabinol. Estas sustancias se han relacionado con alteraciones electrofisiológicas en el cerebro<sup>40,41</sup>. Asimismo una muestra mayor permitirá concluir con mayor certeza las características neurofisiológicas de esta población.

## Conclusiones

El presente estudio muestra un aumento en la potencia espectral del EEG en reposo de excombatientes del conflicto armado colombiano en las zonas frontales y temporales izquierdas de las bandas alfa-2 y beta que están relacionados con comportamientos disfuncionales propios del TPA. Estos resultados refuerzan la hipótesis de la modulación en la actividad eléctrica cerebral de base en el TPA y constituyen un primer paso para el estudio del trastorno en esta población.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflicto de intereses relacionados con el contenido del artículo.

## Agradecimientos

Proyecto CODI «Control inhibitorio emocional en las conductas agresivas y violentas de excombatientes de los grupos armados ilegales en Colombia», con código 2566 de la Universidad de Antioquia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. APA. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Lindberg N, Tani P, Virkkunen M, Porkka-Heiskanen T, Appelberg B, Naukkarinen H, et al. Quantitative electroencephalographic measures in homicidal men with antisocial personality disorder. *Psychiatry Res.* 2005;136:7-15.
3. Domes G, Mense J, Vohs K, Habermeyer E, Association AP, Arntz A, et al. Offenders with antisocial personality disorder show attentional bias for violence-related stimuli. *Psychiatry Res.* 2013;209:78-84.
4. Fitzgerald KL, Demakis GJ. The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Dis Mon.* 2007;53:177-83.
5. Müller JL, Sommer M, Wagner V, Lange K, Taschler H, Röder CH, et al. Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths: evidence from a functional magnetic resonance imaging study using pictures with emotional content. *Biol Psychiatry.* 2003;54:152-62.
6. Dolan M, Fullam R. Memory for emotional events in violent offenders with antisocial personality disorder. *Pers Individ Dif.* 2005;38:1657-67.
7. Calzada-Reyes A, Alvarez-Amador A. Qualitative and quantitative EEG abnormalities in violent offenders with antisocial personality disorder. *J Forensic Leg Med.* 2009;16:59-63.
8. Calzada-Reyes A, Alvarez-Amador A, Galán-García L, Valdés-Sosa M. Electroencephalographic abnormalities in antisocial personality disorder. *J Forensic Leg Med.* 2012;19:29-34.
9. Cullen FT, Jonson CL, Nagin DS. Prisons do not reduce recidivism: the high cost of ignoring science. *Prison J.* 2011;91 3 Suppl:48S-65S.
10. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Antisocial personality disorder. Leicester: British Psychological Society; 2010.
11. Taft CT, Monson CM, Hebenstreit CL, King DW, King LA. Examining the correlates of aggression among male and female Vietnam veterans. *Violence Vict.* 2009;24:639-52.
12. Reich J. Antisocial traits in psychiatrically ill veterans without antisocial personality disorder: Relationship to Axis I disorders and effects on functioning. *Psychiatry Res.* 1997;71:77-82.
13. Tobón C, Aguirre-Acevedo DC, Velilla L, Duque J, Ramos CP, Pineda D. Psychiatric, cognitive and emotional profile in ex-combatants of illegal armed groups in Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2016;45:28-36.
14. Álvarez S, Rettberg A. Cuantificando los efectos económicos del conflicto: una exploración de los costos y los estudios sobre los costos del conflicto armado colombiano. *Colomb Int.* 2008;67:14-37.



15. Bell V, Méndez F, Martínez C, Palma PP, Bosch M, Jong F de, et al. Characteristics of the Colombian armed conflict and the mental health of civilians living in active conflict zones. *Confl Health*. 2012;6:10.
16. Leguizamón L, Correché MS, Gómez L, Martínez V. Un estudio exploratorio de los efectos psicósomáticos en ex combatientes de Malvinas y su relación con dimensiones de personalidad. *Rev Diálogos*. 2012;3:45-57.
17. Botero García C. Efectividad de una intervención cognitivo-conductual para el trastorno por estrés postraumático en excombatientes colombianos. *Univ Psychol*. 2005;4:205-19.
18. Brazil IA, Verkes RJ, Brouns BHJ, Buitelaar JK, Bulten BH, de Bruijn ERA, et al. Differentiating psychopathy from general antisociality using the P3 as a psychophysiological correlate of attentional allocation. *PLoS One*. 2012;7:e50339.
19. Calzada-Reyes A, Alvarez-Amador A, Galán-García L, Valdés-Sosa M. EEG abnormalities in psychopath and non-psychopath violent offenders. *J Forensic Leg Med*. 2013;20:19-26.
20. Gao Y, Raine A. P3 event-related potential impairments in antisocial and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Biol Psychol*. 2009;82:199-210.
21. Costa L, Bauer L, Kuperman S, Porjesz B, O'Connor S, Hesselbrock V, et al. Frontal P300 decrements, alcohol dependence, and antisocial personality disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1064-71.
22. Liu Y, Shen X, Zhu Y, Xu Y, Cai W, Shen M, et al. Mismatch negativity in paranoid, schizotypal, and antisocial personality disorders. *Neurophysiol Clin*;37:89-96.
23. Howard R, McCullagh P. Neuroaffective processing in criminal psychopaths: brain event-related potentials reveal task-specific anomalies. *J Pers Disord*. 2007;21:322-39.
24. Vien A, Beech AR. Psychopathy: theory, measurement, and treatment. *Trauma Violence Abuse*. 2006;7:155-74.
25. Abalos Riquelme C, Esquivel Pérez N, Gallardo Muñoz C. Adaptación de la Escala de Calificación de la Psicopatía Revisada (PCL-R) de Robert Hare en población reclusa del Centro de Detención Preventiva de San Miguel. Santiago de Chile: Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile; 2004.
26. Mosquera CAM, Montoya GJM, Pérez AF, Agudelo VH, Acosta CAP. Análisis de asociación entre el trastorno de personalidad antisocial y los trastornos por consumo de sustancias. Estudio de corte transversal. *Iatreia*. 2008;21:S19-20.
27. Delorme A, Sejnowski T, Makeig S. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*. 2007;34:1443-9.
28. Jarque CM, Bera AK. A test for normality of observations and regression residuals. *Int Stat Rev*. 1987;55:163.
29. Espriella R, Falla JV. Reflexiones sobre la atención en salud mental de desmovilizados de grupos armados en Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2009;38:230-47.
30. Ben-Zur H, Zeidner M. Threat to life and risk-taking behaviors: a review of empirical findings and explanatory models. *Pers Soc Psychol Rev*. 2009;13:109-28.
31. Stetz MC, Thomas ML, Russo MB, Stetz TA, Wildzunans RM, McDonald JJ, et al. Stress, mental health, and cognition: a brief review of relationships and countermeasures. *Aviat Space Environ Med*. 2007;78 5 Suppl:B252-60.
32. Fontana A, Rosenheck R. The role of war-zone trauma and PTSD in the etiology of antisocial behavior. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193:203-9.
33. Baldovino Pérez MC. Prevalencia de estrés postraumático y trastorno antisocial de la personalidad en la población desmovilizada de las guerrillas colombianas en Bogotá, D.C. [tesis de maestría]. Bogotá: Universidad Católica de Colombia; 2014.
34. Panzeri S, Brunel N, Logothetis NK, Kayser C, Ferster D, Spruston N, et al. Sensory neural codes using multiplexed temporal scales. *Trends Neurosci*. 2010;33:111-20.
35. Patrick CJ. Psychophysiological correlates of aggression and violence: an integrative review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363:2543-55.
36. Morihisa JM, Duffy FH, Wyatt RJ. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:719-28.
37. Glenn AL, Raine A. The neurobiology of psychopathy. *Psychiatr Clin North Am*. 2008;31:463-75, vii.
38. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Res*. 2006;142:107-28.
39. Zandi AS, Dumont GA, Yedlin MJ, Lapeyrie P, Sudre C, Gaffet S. Scalp EEG acquisition in a low-noise environment: a quantitative assessment. *Biomed Eng IEEE Trans*. 2011;58:2407-17.
40. Pritchep LS, Alper KR, Kowalik S, Kayser C, Ferster D, Spruston N, et al. Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 1996;40:986-93.
41. Herning RI, Better W, Cadet JL. EEG of chronic marijuana users during abstinence: relationship to years of marijuana use, cerebral blood flow and thyroid function. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:321-31.



## Artículo original

# ¿En qué medida las guías de práctica clínica responden a las necesidades y preferencias de los usuarios diagnosticados de trastorno obsesivo compulsivo?



Amelia Villena-Jimena<sup>a</sup>, Clara Gómez-Ocaña<sup>a</sup>, Gisela Amor-Mercado<sup>a</sup>,  
Amanda Núñez-Vega<sup>a,\*</sup>, José Miguel Morales-Asencio<sup>b</sup>  
y María Magdalena Hurtado<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Regional de Málaga, Málaga, España

<sup>b</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Málaga, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 12 de septiembre de 2016

Aceptado el 20 de febrero de 2017

On-line el 30 de marzo de 2017

#### Palabras clave:

Guía de práctica clínica  
Trastorno obsesivo compulsivo  
Participación del paciente  
Investigación cualitativa

### R E S U M E N

**Introducción:** Para facilitar la toma de decisiones clínicas, están proliferando las guías de práctica clínica (GPC). Sin embargo, actualmente se carece de GPC para el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en las que se incluyan los requerimientos y las expectativas de los usuarios.

**Objetivos:** El objetivo del presente trabajo es conocer si las recomendaciones de la guía «Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder» del National Institute for Clinical Excellence (NICE) se corresponden con las necesidades y preferencias de un grupo de usuarios diagnosticados de TOC.

**Métodos:** Para ello, se conformaron 2 grupos focales con un total de 12 pacientes, a los que se preguntó sobre el impacto del TOC en sus vidas, su experiencia con los servicios de salud mental, la satisfacción con los tratamientos recibidos y los recursos personales de afrontamiento. Las preferencias y necesidades de los usuarios se compararon con las recomendaciones de la guía y, para facilitar su accesibilidad, se agruparon en 4 grandes áreas temáticas: información, accesibilidad, abordaje terapéutico y relación terapéutica.

**Resultados:** Se observó una alta correspondencia entre las recomendaciones y las preferencias de los usuarios; por ejemplo, respecto a las intervenciones psicológicas de alta intensidad. La escasez de intervenciones psicológicas de baja intensidad antes de acudir al servicio de salud mental o la dificultad para acceder a los profesionales son algunas de las experiencias narradas que discreparon con las recomendaciones de la guía y de las necesidades expresadas por este grupo de usuarios.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amanda.avn88@hotmail.com (A. Núñez-Vega).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.02.002>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Hay coincidencia entre las recomendaciones y las preferencias y necesidades de los usuarios; sin embargo, los servicios sanitarios responden a ellas parcialmente.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## To What Extent do Clinical Practice Guidelines Respond to the Needs and Preferences of Patients Diagnosed with Obsessive-Compulsive Disorder?

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Practice guideline  
Obsessive-compulsive disorder  
Patient participation  
Qualitative research

*Introduction:* The number of Clinical Practice Guidelines (CPG) to help in making clinical decisions is increasing. However, there is currently a lack of CPG for Obsessive-Compulsive Disorder that take into account the requirements and expectations of the patients.

*Objective:* The aim of the present study was to determine whether recommendations of the NICE guideline, "Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder" agrees with the needs and preferences of patients diagnosed with OCD in the mental health service.

*Material and method:* Two focal groups were formed with a total of 12 participants. They were asked about the impact of the disorder in their lives, their experiences with the mental health services, their satisfaction with treatments, and about their psychological resources. Preferences and needs were compared with the recommendations of the guidelines, and to facilitate their analysis, they were classified into four topics: information, accessibility, treatments, and therapeutic relationship.

*Results:* The results showed a high agreement between recommendations and patients preferences, particularly as regards high-intensity psychological interventions. Some discrepancies included the lack of prior low-intensity psychological interventions in mental health service, and the difficulty of rapid access the professionals.

*Conclusions:* There is significant concordance between recommendations and patients preferences and demands, which are only partially responded to by the health services.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se caracteriza principalmente por 2 elementos. Uno de ellos es las obsesiones, es decir, pensamientos o imágenes recurrentes y persistentes que generan gran malestar; el otro es las compulsiones, definidas como los intentos que la persona lleva a cabo para deshacerse de estas obsesiones o neutralizarlas y que pueden ser de diverso tipo. Además, dichas obsesiones y compulsiones generan gran interferencia en más de un área de la vida de la persona<sup>1</sup>.

La prevalencia de este trastorno oscila entre el 1 y el 2% de la población, sin grandes variaciones entre países<sup>2,3</sup>. Suele iniciarse antes de los 25 años, normalmente en la preadolescencia<sup>4</sup>.

El abordaje del TOC entraña varias dificultades. Una de ellas es la variabilidad de síntomas de unas personas a otras, lo que hace difícil el diagnóstico a los médicos de atención primaria. Además, suelen darse comorbilidades que, con mucha frecuencia, enmascaran el problema principal<sup>3</sup>. Por otro lado, es frecuente que estas personas sientan vergüenza por sus síntomas y tiendan a ocultarlo a personas de su entorno<sup>5,6</sup>. Todo

esto contribuye a un retraso en el diagnóstico y, por lo tanto, a un aumento de la intensidad del cuadro. No es de extrañar, pues, que se considere un trastorno mental que puede llegar a ser de los más incapacitantes.

Para este y otros problemas de salud que por su gravedad o prevalencia necesitan un abordaje más específico, la comunidad científica sanitaria elabora guías de práctica clínica (GPC) que incluyen, entre otros aspectos, una serie de recomendaciones basadas en la evidencia empírica disponible. Para garantizar que los profesionales y los usuarios sigan y acepten las recomendaciones, en los últimos 20 años ha ido creciendo el interés por fomentar la participación de usuarios que sufren el problema clínico en su elaboración<sup>7,8</sup>. La participación de los usuarios en el diseño de servicios de salud para problemas crónicos puede suponer una contribución esencial, pues aporta información sobre qué aspectos son imprescindibles para comprender nuevos mecanismos para reducir la complejidad o afianzar la implicación de los pacientes en el cuidado de su salud<sup>9,10</sup>. De hecho, actualmente la calidad y el rigor de una guía también se valoran en función de la participación de los implicados en su elaboración<sup>11</sup>. A este respecto, el grupo de trabajo del presente estudio ha elaborado una GPC, en este caso dirigida al trastorno de ansiedad generalizada, en la que ha introducido la novedad de vincular las recomendaciones

de la guía con los testimonios de los pacientes sobre sus experiencias con el sistema sanitario, recogidas a partir de un estudio cualitativo<sup>12</sup>. También otras guías de salud mental del sistema nacional de salud se han realizado implicando a los pacientes en su elaboración<sup>13</sup>.

Hasta ahora, las guías sobre el TOC no han recogido la participación de los usuarios en su elaboración<sup>14,15</sup> o lo hacen de manera escasa<sup>5</sup>. Concretamente, la GPC del NICE incluye un capítulo en el que se recogen testimonios de personas diagnosticadas de TOC. Sin embargo, hay escasa asociación entre estos testimonios y las recomendaciones de la guía. La complejidad anteriormente comentada, que entraña el abordaje del TOC y su relevancia sociosanitaria, hacen necesario que la implicación de los usuarios en la elaboración de las GPC sea mayor.

Por ello el objetivo de este estudio es conocer en qué medida las recomendaciones recogidas en las GPC para el TOC se ajustan a las necesidades y preferencias de un grupo de usuarios con este problema clínico.

## Método

### Diseño

Se llevó a cabo un estudio cualitativo descriptivo, con enfoque fenomenológico eidético, seguido de un panel de expertos para adecuar los resultados a las recomendaciones de una GPC sobre el TOC.

### Contexto del estudio

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental del Hospital Regional Universitario de Málaga, concretamente en la Unidad de Salud Mental Comunitaria de El Limonar. Este dispositivo atiende habitualmente a una población de 165.000 habitantes, y ofrece atención psiquiátrica y psicológica a personas con distintos trastornos mentales, así como terapias grupales dirigidas específicamente a distintos perfiles psicopatológicos. Esta unidad atiende cada año aproximadamente a unos 150 usuarios con diagnóstico de TOC.

### Sujetos de estudio

La selección de los pacientes se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de TOC según el DSM-5<sup>1</sup>.
- Seguimiento en la Unidad de Salud Mental Comunitaria de al menos 2 citas. Este criterio aseguraba que el usuario tuviera experiencia suficiente tanto en atención primaria como en salud mental para poder opinar sobre las cuestiones planteadas.

Los criterios de exclusión fueron:

- Minoría de edad.
- Diagnóstico de un trastorno mental grave (trastornos psicóticos o bipolares) o una adicción comórbida (alcohol o alguna droga ilegal).

- Retraso mental, cociente intelectual límite o deterioro funcional importante.
- Abandono del seguimiento sanitario sin recibir el alta del facultativo.
- Situación social marginal o analfabetismo.

La inclusión de los participantes se realizó mediante un muestreo intencional a partir de la lista completa de usuarios diagnosticados de TOC. Se revisó la historia clínica informatizada de cada usuario y se seleccionó a los que cumplían los criterios de inclusión y no cumplían los de exclusión. Se contactó por teléfono con los seleccionados, se les explicó el objetivo de la investigación y se les solicitó su participación. Se citó a los que aceptaron participar para la entrevista grupal. Antes de comenzar las entrevistas, los participantes pudieron leer la hoja de información sobre el estudio y formular las preguntas que estimaron oportunas antes de firmar el consentimiento informado. No se utilizaron otros criterios de segmentación de los grupos.

El tamaño muestral fue sometido al principio de saturación de la información durante el proceso de recogida de datos y análisis.

Finalmente, la muestra obtenida estuvo formada por 12 participantes que aceptaron participar en la investigación y acudieron a la entrevista. En la tabla 1 se recogen las principales características de la muestra.

### Recolección de datos

La técnica empleada para la obtención de los datos es la entrevista grupal mediante grupos focales. Se llevaron a cabo 2 entrevistas grupales conducidas por un moderador neutro con experiencia en entrevistas cualitativas y en presencia de un observador. Tuvieron una duración entre 90 y 120 min.

La entrevista consistió en un guion de preguntas abiertas acerca de la experiencia personal y sanitaria, basadas en aspectos identificados en la literatura, entrevistas con expertos y, particularmente, en preguntas de la encuesta llevada a cabo por el grupo desarrollador de la guía del NICE para el trastorno de ansiedad generalizada<sup>12,16</sup>. Los temas abordados fueron: impacto del TOC en la vida cotidiana y las relaciones interpersonales; valoración de los profesionales implicados (atención primaria y salud mental) y del proceso asistencial; tipos de abordajes ofrecidos en el sistema sanitario público

**Tabla 1 – Características de los participantes**

Edad (años), media (intervalo)	43,16 (23-70)
Sexo, n	
Varones	5
Mujeres	7
Estado civil, n	
Solteros	3
Con pareja	8
Separados	1
Tiempo de seguimiento en salud mental, n	
≤ 1 año	2
2-5 años	4
> 6 años	4

**Tabla 2 – Porcentaje sobre la puntuación máxima posible en cada dominio de las GPC de la APA y el NICE**

	GPC APA	GPC NICE
Alcance y objetivo	47	89
Participación de los implicados	40	80
Rigor en la elaboración	50	93
Claridad en la presentación	67	83
Aplicabilidad	17	70
Independencia editorial	80	77
Evaluación general	Recomendada	Muy recomendada

APA: American Psychiatric Association; NICE: National Institute for Clinical Excellence.

Nota: puntuación calculada siguiendo la fórmula:  $[(\text{puntuación obtenida} - \text{puntuación mínima}) / (\text{puntuación máxima} - \text{puntuación mínima})] \times 100$ .

(psicológicos y farmacológicos) y su utilidad percibida, y recursos personales de afrontamiento de la ansiedad. Las preguntas eran de carácter abierto y la entrevista se llevó a cabo en un estilo flexible, de manera que pudieran emerger temas no propuestos inicialmente.

### Análisis de datos

Las sesiones se grabaron en audio, se transcribieron y se incorporaron a un software de análisis cualitativo (ATLAS Ti 7.0). Se realizó un análisis de contenido según los principios de Taylor y Bodgan<sup>17</sup>.

Se identificaron temas emergentes tras varias lecturas sucesivas de las entrevistas por 3 investigadores independientes. Posteriormente, cada uno de los investigadores codificó las citas significativas. Los 3 investigadores revisaron estos códigos en común. Las divergencias en los códigos propuestos se discutieron entre los investigadores hasta que se obtuvo un consenso final. Los códigos se agruparon en categorías y subcategorías y se analizaron teniendo en cuenta la potencial influencia derivada de los investigadores.

Paralelamente, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva de las GPC sobre el TOC, y se identificaron 3, las realizadas por el NICE<sup>5</sup>, la *Psychiatric Association*<sup>14</sup> y el sistema sanitario canadiense<sup>15</sup>. Se sometieron a la evaluación de la calidad las primeras 2, ya que la tercera contaba con un espacio muy reducido dedicado al TOC por tratarse de una guía general para distintos trastornos de ansiedad. Llevaron a cabo la evaluación 5 expertos independientes mediante el instrumento AGREE II. Finalmente se seleccionó la guía del NICE<sup>5</sup>, por ser la que obtuvo mejor puntuación (tabla 2). Tras revisar todas las recomendaciones, se seleccionaron las más significativas de las distintas etapas de la atención sanitaria y se pusieron en relación con las categorías temáticas resultantes del análisis cualitativo de los grupos focales. Estos emparejamientos iniciales posteriormente se distribuyeron entre 6 expertos, entre los que se encontraban 3 psicólogas clínicas, 2 psiquiatras y 1 enfermero. Las discrepancias se resolvieron por acuerdo.

Este procedimiento implica que no todos los relatos de los usuarios estaban incluidos como resultados del estudio, sino solo los relacionados con las áreas de incertidumbre de la GPC.

### Credibilidad y validez

Para garantizar la credibilidad y validez de los resultados, se tuvieron en cuenta los criterios de Lincoln y Guba<sup>18</sup>: credibilidad, transferibilidad, consistencia y confirmabilidad. Para garantizar la credibilidad en el proceso de análisis, se procedió a la triangulación de códigos y categorías. La transferibilidad se afianzó mediante una recogida exhaustiva de los datos, la descripción pormenorizada de los participantes y la cantidad de información recogida en cada grupo, de manera que quedase garantizada la disponibilidad de información suficiente. El criterio de consistencia y repetibilidad de los datos se siguió a través de un proceso detallado y documentado de la estrategia de análisis, así como del contexto en el que tuvo lugar la recogida de datos.

Desde el punto de vista de la confirmabilidad y la reflexividad antes del inicio del estudio, los investigadores llevaron a cabo un análisis de ideas preconcebidas y expectativas propias con respecto a los resultados del estudio para poder comparar posteriormente en qué medida pudieron influir a lo largo del proceso. Además, se utilizó un moderador/entrevistador neutro (no perteneciente al equipo de investigación) y con experiencia en entrevistas cualitativas.

### Aspectos éticos

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga. Todos los participantes fueron informados por escrito y verbalmente con antelación a la solicitud de su consentimiento para participar en el estudio. En todo momento se mantuvieron los principios de buena práctica y los preceptos de la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores. Los datos se trataron de manera confidencial y se anonimizaron para su tratamiento durante el análisis.

## Resultados

### Resultados de los grupos focales

Como resultado del análisis cualitativo, se identificaron 3 categorías generales: a) evolución del trastorno y búsqueda de ayuda; b) interferencia y afrontamiento del problema, y c) atención sanitaria. En la tabla 3 se recoge cada una de ellas junto a la información obtenida al respecto, así como algunos fragmentos relacionados que se han obtenido del discurso de los participantes.

### Resultados de la vinculación

Las recomendaciones que resultaron vinculadas con las preferencias y necesidades de los usuarios se agruparon en 4 grandes áreas temáticas, algunas divididas en subáreas: a) información (ocultamiento de síntomas e información al usuario y familiares; normalización de las obsesiones); b) accesibilidad; c) abordaje terapéutico (intervenciones de baja intensidad; intervenciones de alta intensidad), y d) relación terapéutica (continuidad de los cuidados; toma de decisiones compartida).

**Tabla 3 – Resultados por categoría y fragmentos de ejemplo****Inicio y curso del trastorno**

La mayoría de los participantes refieren síntomas obsesivos desde la infancia, que pueden incluir rigidez mental, intolerancia a la incertidumbre e hiperreflexibilidad. Normalmente se acompaña de un marcado sentimiento de inadecuación al que se responde ocultando los síntomas. Casi todos señalan empeoramiento de los síntomas asociado a eventos vitales estresantes, pero no describen factores precipitantes. La búsqueda de ayuda suele venir de la mano de algún familiar y puede demorarse desde unos meses hasta muchos años. Una vez que acuden, reciben el diagnóstico rápidamente. Todos coinciden en que la tendencia a padecer obsesiones es crónica. Algunos refieren haber aprendido a no desarrollar las obsesiones a pesar de su tendencia a hacerlo y estar curados; otros describen un curso más incapacitante, acompañado de tendencia al aislamiento social y a la inactividad, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad como la agorafobia. La búsqueda de información sobre el trastorno es frecuente en el inicio, ya que es cuando refieren que genera más incertidumbre

«Yo con 9 o 10 años ya sabía que yo no estaba bien y yo me consideraba como un bicho raro, porque yo veía a la gente hacer cosas que yo no puedo, y entonces yo me decía “no estoy bien, ¿a mí qué me pasa?”, pero no se lo contaba a nadie» (mujer, 70 años)

«Porque tuve problemas cuando nació [mi hija], tragó líquido, los médicos me dijeron que se iba a morir y desde ahí ya fue en picado. Todo lo que llevé al hospital lo tiré, toda la ropita que le había comprado la tiré sin estrenar, ya empecé a desvariar mucho» (mujer, 50 años)

«Eso me cuesta a mí en un trabajo, me ha costado 40 años ir al médico» (varón, 42 años)

**Interferencia y afrontamiento del problema**

La mayoría de los participantes lleva una vida bastante normalizada. Sin embargo, también refiere la interferencia del trastorno en las áreas laboral, social y de la vida cotidiana. En el caso de una de las participantes, ha sido incapacitada como consecuencia del trastorno. En las primeras fases la mayoría de los participantes realizaban conductas de evitación y de neutralización. Los temas más referidos son el orden, la limpieza y la comprobación, así como los bloqueos obsesivos. En cuanto al papel de la familia, la mayoría refiere que, aunque se sienten apoyados, no se sienten comprendidos. Algunos de ellos han recurrido a que el profesional sanitario explique a sus familiares sus dificultades, y se muestran muy satisfechos. Una chica mencionó una experiencia de un grupo de apoyo por internet de personas diagnosticadas de TOC como algo positivo. Las personas con una evolución más favorable del cuadro refieren como estrategias más útiles la aceptación y desdramatización, así como mantenerse activo haciendo las cosas importantes para uno mismo a pesar de la desganancia y los síntomas

«Y yo estaba allí en el trabajo y me dejaban las llaves: “cuando termines, cierra”. ¿Cuándo termines, cierra? Estaba más en ver si la puerta estaba cerrada que en la jornada laboral. Y con cámaras. Me está viendo el vigilante y dirá: “¿qué hace el chalao este allí abajo, tanto mirar la puerta?”. Yo lo pensaba. Si yo he echado la llave, ¿qué es lo que me hace a mí estar: “¿está la puerta cerrada?, ¿está la puerta cerrada?”. Pues un día, y otro y otro, y lo que quieres es quedarte en tu casa, encerrado» (varón, 42 años)

«Las manos, yo qué sé, yo tengo que cambiar la toalla de las manos a cada instante, porque nada más que de lavarme yo solo, la dejo chorreando y así todo. O lo que llevo en los bolsillos. Yo pierdo la mayoría del día pensando en lo que llevo en los bolsillos, cuando yo sé realmente lo que llevo. Es que yo, por tal de no hacer eso [comprobar reiteradamente si la puerta del coche está cerrada], se tira el coche aparcado tres meses, por evitar eso. Vamos, es que no voy ni a arrancarlo siquiera, y yo, que cualquier día la batería hay que cambiarla. Y se tira tres meses en el mismo sitio» (varón, 42 años)

«Mi experiencia en internet, desde el año 2010, creamos un grupo de personas de toda España que tenemos problemas de lo mismo, obsesivos, y ahí hablamos, y tal no sé qué, y el que ya le dan el alta y se cura, pues, digamos, va siendo líder de ese grupo, y va ayudando a los demás» (mujer, 33 años)

**Atención sanitaria**

Casi todos los pacientes consultaron en primer lugar con su médico de familia. Tras una primera cita, fueron derivados a salud mental, donde fueron atendidos por un psiquiatra que prescribió tratamiento farmacológico. En otros casos se acudió primero a psicólogos privados. En general muestran descontento con los primeros tratamientos farmacológicos, no así con los prescritos en momentos posteriores. La terapia específica para el TOC solo se ofreció en un segundo momento, y a algunos de los participantes. Algunos opinan que el orden de las intervenciones debería ser primero tratamiento psicológico y después farmacológico. Con respecto al tipo de terapia, la mayoría hace alusión al procedimiento y las tareas de la terapia de exposición con prevención de respuesta. Solo a algunos se les ofreció varias alternativas de tratamiento. En general encuentran de mucha utilidad la psicoeducación, y algunos se quejan de que no se les explicó en un primer momento lo que les ocurría. Varias personas relatan con pesar cómo se les anunció que se trataba de un trastorno crónico al inicio del proceso sanitario, lo cual vivieron de manera muy negativa. La principal queja de la atención sanitaria recibida se refiere a los problemas de accesibilidad y la baja frecuencia de las citas. Todos refieren buenas relaciones con el personal sanitario y muchos de ellos hacen alusión a la importancia de la relación terapéutica en el proceso de recuperación

«A mí en principio [el psiquiatra] no me ofertó, me mandó sertralina, anafranil y también tomé para la ansiedad lorazepam... y no me ofertó. Sí me dijo más adelante lo de la terapia cognitivo-conductual con una psicóloga, pero que primero me tomara la medicación hasta que estuviera un poco mejor y después ya fui yo la que se lo pedí, le pedí que me mandara a la psicóloga» (mujer, 44 años)

«La primera vez que fui, la doctora a la que fui me dijo directamente que no fuera a pensar que se me iba a quitar... así que salí peor del médico, salí llorando» (mujer, 48 años)

«Yo pienso que si a mí al principio me hubiesen dado una terapia, en vez de medicación, y lo hubiesen enfocado de otra manera, yo creo que las cosas hubieran ido de otra manera, creo que, en mi caso, si me hubieran enseñado a desdramatizar, si me hubieran explicado las cosas de otra manera...» (mujer, 43 años)

Dichas áreas temáticas sirven de estructura a la tabla 4, donde se muestran las recomendaciones de la GPC, junto a un resumen de la opinión de los usuarios al respecto y un testimonio a modo de ejemplo. Dado que los testimonios de los usuarios no recogen los matices que diferencian algunas recomendaciones de otras, se ha seleccionado 1 o 2 de las que hacían referencia a los mismos aspectos. Algunas recomendaciones no se han recogido, ya que los usuarios no comentaron nada al respecto.

**Discusión**

El presente estudio tiene como objetivo conocer en qué medida las recomendaciones establecidas por la guía del NICE sobre TOC se ajustan a las preferencias y experiencias de un grupo de usuarios con este problema clínico. Esta vinculación entre las recomendaciones basadas en la evidencia y la experiencia relatada por los usuarios supone una novedad respecto

**Tabla 4 – Vinculación de las recomendaciones de la guía para el TOC del NICE con los testimonios de los usuarios, clasificados por áreas de incertidumbre****Información**

## Ocultamiento de síntomas e información a usuario y familiares

Recomendación 1.1.1.1. *People with OCD or BDD are often ashamed and embarrassed by their condition and may find it very difficult to discuss their symptoms with healthcare professionals, friends, family or careers. Healthcare professionals should help patients, and their families or careers where appropriate, to understand the involuntary nature of the symptoms by providing accurate information in an appropriate format on current understanding of the disorders from psychological and/or biological perspectives*

Opinión de los usuarios Casi todos los pacientes comentaron que sienten vergüenza al hablar de sus síntomas y en muchas ocasiones los ocultan. Refirieron también diferentes explicaciones que han recibido, algunas muy biologicistas, que comparaban el trastorno con enfermedades físicas crónicas como la diabetes. Algunos hablaron de la utilidad de haber incluido a algún familiar en el proceso terapéutico. Por otro lado, refirieron una gran necesidad de información acerca de su trastorno, y algunos de ellos alegaron no haber recibido la suficiente durante la atención recibida. Todos habían utilizado internet en algún momento como fuente complementaria de obtención de información

Testimonio ejemplo «Esto no lo saben mi mujer ni mi madre, nadie» (varón, 42 años)  
 «Yo ese problema lo tuve con mi hermana mayor, que nos llevamos 9 años, y mi hermana siempre decía “tú estás zumbá, tú estás zumbá”, le dije un día, “me tienes que acompañar, porque es que no puedo ir sola, estoy mareada, no me encuentro bien”. Mentira, estaba perfecta. Cuando llegamos a la consulta, le digo a la psiquiatra “mira, yo tengo un problema de obsesión compulsiva, de todo revuelto, y a mi hermana le falta un hervor”. La psiquiatra se quedó así. Como no sabe lo que me pasa, yo quiero que usted le explique lo que me pasa, por qué reacciono así, y por qué tengo esta obsesión, porque es que yo esto no lo hago porque quiero. Y la psiquiatra le explicó todo todo a mi hermana, que mi hermana salió de ahí y se echó a llorar. “Si es que yo no sabía que estabas tan mal...” (mujer, 33 años)  
 «... Yo lavaba mi ropa y la colocaba y mi madre la quitaba, y eso era una pelea, y mi madre no podía entender [...]. Yo creo que sí es conveniente que ellos tengan por lo menos unas pautas, porque además no saben si lo están haciendo bien, si te están ayudando, o no» (mujer, 44 años)  
 «Me lo dijo la psicóloga, la primera a la que fui. Que tenía un trastorno obsesivo-compulsivo... Pero después del diagnóstico, yo por ejemplo tenía tanta necesidad de saber qué me pasaba... Porque yo no sabía lo que me pasaba, yo veía cosas que no eran normales, era consciente, pero tenía necesidad de información. Porque tú me dices: sí, tienes un TOC. Pero, yo necesitaba saber realmente qué era» (mujer, 44 años)  
 «Yo he buscado, y la verdad es que desde mi punto de vista no es aconsejable buscar información en internet si previamente no has tenido cita con un profesional porque, si no, es que tú quieres autodiagnosticarte y si no tienes conocimientos psicológicos o médicos lo que puedes hacer es empeorar» (varón, 23 años)

## Normalización de las obsesiones

Recomendación 1.1.1.2. *When assessing people with OCD or BDD, healthcare professionals should sensitively explore the hidden distress and disability commonly associated with the disorders, providing explanation and information wherever necessary. In particular, people with OCD who are distressed by their obsessive thoughts should be informed that such thoughts are occasionally experienced by almost everybody, and when frequent and distressing are a typical feature of OCD*

Opinión de los usuarios Varios de los usuarios refirieron que una explicación desdramatizadora acerca del trastorno les ayudó a disminuir la preocupación acerca del padecimiento

Testimonio ejemplo «Una cosa que me gustó que me dijo del trastorno obsesivo-compulsivo es que tampoco me preocupara tanto, que dentro de las enfermedades mentales, es muy común. Entonces, es como que te quita... le quitó leña al fuego, como diciéndote “de esto va a haber salida” o al menos, se puede tener una vida normal...» (varón, 32 años)

**Accesibilidad**

## Recomendaciones

1.5.7. *Health and social care providers should ensure that crisis resolution and home treatment teams are accessible 24 hours a day, 7 days a week, and available to service users in crisis regardless of their diagnosis*

## Opinión de los usuarios

## Testimonio ejemplo

Muchos hicieron referencia a la dificultad de acceso al profesional de manera rápida o inmediata  
 «Yo creo que al principio, cuando estás empezando, y estás mal mal, necesitarías las citas no tan a largo tiempo. Necesitarías... no te voy a decir de cada 15 días... Entonces, yo creo que debería haber para las personas que tenemos un diagnóstico ya, del principio o cuando estamos ya en una recaída fuerte, de cada 15 días o una vez al mes» (mujer, 33 años)  
 «A mí la medicación se me acabó el día 1, yo me llegué aquí y dije “mira, necesito el medicamento porque tengo para hoy nada más”, me telearon y me dijeron “a lo largo del día lo van a llamar para decirle que ya está”. Y por la tarde fui y saqué mi tratamiento, porque no tengo cita con la doctora hasta el día 17 de febrero. Tenía ese pequeño problema, díganos, y me lo solucionaron» (varón, 42 años)

**Abordaje terapéutico**

## Intervenciones de baja intensidad

## Recomendación

1.5.1.1. *In the initial treatment of adults with OCD, low intensity psychological treatments (including ERP) (up to 10 therapist hours per patient) should be offered if the patient's degree of functional impairment is mild and/or the patient expresses a preference for a low intensity approach. Low intensity treatments include: brief individual CBT (including ERP) using structured self-help materials; brief individual CBT (including ERP) by telephone; group CBT (including ERP) (note, the patient may be receiving more than 10 hours of therapy in this format)*

Tabla 4 – (continuación)

Opinión de los usuarios	Los usuarios no hicieron referencia a terapias breves, número de sesiones concretas o seguimiento por contacto telefónico. Apareció un testimonio acerca de alguna experiencia grupal, pero no era específica de los síntomas obsesivos y tuvo lugar en el circuito sanitario. Tan solo una persona refirió que se recomendó material de autoayuda
Testimonios ejemplo	«He ido a varios grupos y, la verdad, muy bien, es donde yo he aprendido a hablar y a comprender que realmente tengo un problema, cómo afrontarlo y no tener miedo. Yo pienso, psicológicamente cuando tú ya te das cuenta que tienes un problema es cuando pierdes la vergüenza, la timidez de decir me pasa esto, esto y esto [...]. Mi experiencia en internet, desde el año 2010, creamos un grupo de personas de toda España» (mujer, 33 años) «Yo al principio pensaba que era un bicho raro, pero cuando ves que hay una asociación de TOC, tú dices “no soy tan rara...”. Es que yo creía que me pasaba a mí nada más» (mujer, 44 años)
Intervenciones de alta intensidad	
Recomendaciones	1.5.1.3. Adults with OCD with moderate functional impairment should be offered the choice of either a course of an SSRI or more intensive CBT (including ERP) (more than 10 therapist hours per patient), because these treatments appear to be comparably efficacious 1.5.1.4. Adults with OCD with severe functional impairment should be offered combined treatment with an SSRI and CBT (including ERP)
Opinión de los usuarios	La mayoría de los pacientes refirieron un abordaje farmacológico desde el principio, y después el psicoterapéutico. Comentaron haber sido ayudados por ambos tipos de tratamiento. Varios de los participantes en los grupos focales de TOC refirieron que les ayudó tener un tratamiento que incluyera psicólogos clínicos y psiquiatras de manera complementaria. También aparecieron algunas referencias a técnicas terapéuticas basadas en la exposición con prevención de respuesta (ERP)
Testimonios ejemplo	«Yo de hecho todos los días me tomo la pastilla, el anafanil, no creo que me la quite nunca, me va muy bien con eso, yo llevo una vida muy normal, tengo mi trabajo, mis hijos, mi familia» (mujer, 43 años) «A mí me pasaba eso con la simetría. Yo me he obligado, ahora ya lo tengo todo asimétrico. Me ha costado... También con la limpieza. Pero me he ido quitando cosas, porque me he dado cuenta de que cuanto más te vas liberando, y una cosa te lleva a la otra y a la otra... De verdad, eso te ayuda a liberarte de todo este lastre, porque esto es un lastre» (mujer, 43 años) «Me atendió una doctora y después me derivaron a psicología, me fueron llevando los dos y fue un servicio bastante bueno» (varón, 23 años) «Lo que mejor me ha funcionado ha sido la terapia (...), tengo ya mis truquillos, o me voy al coche y lo he cerrado, lo que tengo para no ir 40 veces a mirar si lo he cerrado, qué va, lo cierro, solamente la primera vez abres la manilla y dices “está cerrado”, pero es que yo me puedo ir 10 días de viaje, que ya no voy a pensar más en el coche» (mujer, 33 años)
Relación terapéutica	
Continuidad de los cuidados	
Recomendación	1.1.2.1. OCD and BDD are frequently recurring or chronic conditions that often affect some of the most intimate aspects of a person's life. Healthcare professionals should therefore ensure continuity of care and minimise the need for multiple assessments by different healthcare professionals
Opinión de los usuarios	Los pacientes se quejaron de múltiples cambios de profesional y de cómo esto les afectó incluso a la confianza en ellos mismos, lo que llegó a ser en algunos casos motivo de abandono
Testimonio ejemplo	«La confianza en el profesional es muy importante. Te encuentras en ese momento que no tienes consuelo, que no sabes qué hacer. Entonces, no sé, cuando encuentras una solución o algo, que alguien te entiende y que tú vas por buen camino con ese alguien, y de buenas a primeras se te rompe esa comunicación con él, pues se te rompe también la confianza que tú tienes en ti mismo, no solo en ese alguien» (varón, 50 años)
Toma de decisiones compartida	
Recomendación	1.1.3.1. Treatment and care should take into account the individual needs and preferences of people with OCD or BDD. Patients should have the opportunity to make informed decisions about their care and treatment. Where patients do not have the capacity to make decisions, or children or young people are not old enough to do so, healthcare professionals should follow the Department of Health guidelines (Reference guide to consent for examination or treatment [2001])
Opiniones de los usuarios	Fue inusual entre los usuarios que el profesional ofreciera elegir entre distintas opciones de tratamiento. Solo uno refirió que se le ofrecieron varias alternativas. La mayoría de los participantes informó de que fueron derivados también al psicólogo, aunque varía el momento dentro del proceso de tratamiento. Varios usuarios comentaron que habría sido más satisfactorio recibir un abordaje psicoterapéutico desde el principio del proceso. Refirieron que las explicaciones sobre el tratamiento fueron adecuadas y que la resolución de ciertas necesidades se hizo de manera eficaz
Testimonios ejemplo	«La verdad que ha cambiado la dinámica de los médicos a no imponer, sino a ofrecer» (varón, 50 años) «Yo pienso que si a mí al principio me hubiesen dado una terapia, en vez de medicación, y lo hubiesen enfocado de otra manera, yo creo que las cosas hubieran ido de otra manera, creo que, en mi caso, si me hubieran enseñado a desdramatizar, si me hubiera explicado las cosas de otra manera» (mujer, 43 años)

a cómo se venía realizando hasta ahora en las guías de práctica clínica de mayor relevancia. El equipo de investigación del presente trabajo ha empleado dicho método también en la adaptación española de la guía del NICE sobre trastorno de ansiedad generalizada<sup>12</sup>. En general, se puede decir que hay una alta correspondencia entre las recomendaciones y

las preferencias de los usuarios como, por ejemplo, respecto a las intervenciones de alta intensidad. Sin embargo, algunas experiencias referidas por muchos usuarios no se corresponden con las recomendaciones y, por lo tanto, tampoco con sus preferencias, sobre todo en lo que concierne a la accesibilidad del profesional, la continuidad de este, la información que



se recibe sobre el diagnóstico y la oferta de intervenciones psicológicas. Algunas de estas discrepancias se refieren a la escasez de intervenciones de baja intensidad antes de acudir al servicio de salud mental, la baja o nula implicación de los usuarios en la toma de decisiones o la dificultad para acceder a los profesionales de una manera rápida e inmediata.

Este trabajo responde a la necesidad de tener en cuenta la experiencia de los usuarios a la hora de establecer recomendaciones de práctica clínica. Ya son muchos los autores y movimientos que abogan por esta idea. El empoderamiento de los pacientes y la puesta en práctica de la toma de decisiones compartidas, muy en consonancia con el modelo de recuperación y la participación democrática, son algunas de las ventajas de esta implicación<sup>19</sup>. Algunos autores refieren que, en el caso de salud mental, la implicación de los usuarios se hace más útil, ya que los costes y beneficios, tanto de los tratamientos farmacológicos como de las intervenciones psicológicas, no están tan claros<sup>19</sup>. Sin embargo, otros autores, aunque muestran su acuerdo con que las guías deben estar centradas en los usuarios, abogan por ser precavidos en este tema, pues aún no se cuenta con suficiente evidencia de que esta implicación mejore la calidad de la GPC<sup>8,20</sup> y se necesitan más estudios de implantación de GPC que cuenten con una participación más extensa de usuarios en su elaboración y aporten evidencia al respecto en los próximos años. Recientemente, se ha publicado un estudio que ha mostrado el impacto a 4 años de la implicación de usuarios en la configuración de un servicio de salud mental noruego en las prácticas profesionales en cuanto a facilitación de información a usuarios y familiares, así como en su conocimiento sobre la participación y la implicación de usuarios. Estos resultados también evidencian que los cambios en los profesionales se produjeron a largo plazo, mientras que a corto plazo no se detectaron modificaciones, aspecto que tiene una importancia crucial a la hora de evaluar este tipo de estrategias<sup>21</sup>.

Tampoco hay consenso sobre cómo se debe implicar a los usuarios, aunque se han publicado algunos procedimientos y experiencias<sup>13</sup>. Algunas de las desventajas que podrían derivarse de la implicación de los usuarios en el desarrollo de la guía son que pueden resultar en guías muy individualizadas, ya que las preferencias varían de unos usuarios a otros, o que el escaso conocimiento de los usuarios sobre la terminología médica o conceptos como coste-efectividad también puede estar entorpeciendo los objetivos de la guía<sup>8</sup>.

Aunque hoy la mayoría de las GPC se desarrollan con la metodología GRADE, que incluye la participación de los pacientes en la valoración de la importancia clínica de los resultados<sup>22</sup> y en la gradación de la fortaleza de las recomendaciones<sup>23</sup>, los estudios al respecto indican que los pacientes se sienten «incómodos» con la estructura formal de desarrollo de la GPC y que incluso los pacientes que adquieren competencia en estos aspectos pierden «credibilidad» en su condición de «verdaderos» pacientes<sup>24</sup>.

Con respecto al abordaje, las intervenciones de baja intensidad fueron poco referidas por los usuarios que participaron; en cambio, las recomendaciones acerca de las intervenciones de alta intensidad parecen ajustarse a la experiencia de la mayoría de los usuarios. Este enfoque se sitúa en el contexto del modelo de atención por pasos, el cual pretende ofrecer al

usuario la intervención eficaz y menos intrusiva al problema que se presenta. Por lo tanto, esto requiere que se ofrezcan tratamientos de baja intensidad antes que otros que requieran mayor intervención del profesional sanitario<sup>25</sup>. Este modelo, cuyos principales objetivos son la desmedicalización y la despsicologización, proviene del sistema sanitario británico y es de reciente incorporación en otros países como España, por lo que es esperable que intervenciones de este tipo no estén incorporadas en el sistema sanitario nacional español.

En cuanto a la accesibilidad de los profesionales sanitarios, la mayoría refirió cierto descontento y echar de menos una atención más rápida y ajustada a los momentos de agravamiento del trastorno. Otra queja de los pacientes hace referencia a los frecuentes cambios de los profesionales, y se resalta la importancia de la relación terapéutica. En un estudio cualitativo previo, se halló también que los propios pacientes resaltaron como uno de los elementos más útiles del tratamiento la relación terapéutica y señalaron el papel motivador y el apoyo que prestan los profesionales en el proceso terapéutico<sup>26</sup>. Este aspecto debe estar garantizado, sobre todo, por los sistemas organizativos de los servicios de salud, ya que su cumplimiento trasciende la labor del clínico.

Con respecto a la toma de decisiones compartidas, escasean este tipo de experiencias de los usuarios, sobre todo en lo que concierne a la oferta de intervenciones psicológicas. Estudios previos ponen de manifiesto también la preferencia de los usuarios a ser derivados a los servicios de salud mental y concretamente a psicólogos clínicos<sup>27</sup> e intervenciones psicológicas<sup>28</sup>, así como la preferencia por las opciones con que los usuarios habían tenido experiencias previas<sup>29</sup>. La mayoría comenta que el abordaje inicial fue farmacológico. Algún usuario sí reconoció cierta tendencia de los profesionales de la salud a hacer al paciente partícipe de la toma de decisiones respecto a las opciones terapéuticas.

Todos los pacientes expresaron sentimientos de vergüenza sobre los síntomas y el consiguiente ocultamiento. El estigma que sufren estas personas se ha evidenciado en algunos estudios<sup>6</sup>. Intervenciones como la desdramatización, valorada como muy útil por muchos de los participantes del presente estudio, pueden contribuir a la disminución del ocultamiento y la vergüenza y, consecuentemente, a una mejora de sus relaciones interpersonales. Con respecto a las relaciones familiares, los participantes valoraron muy positivamente que los profesionales informaran a familiares allegados de sus dificultades. Estudios previos ponen de manifiesto también que las relaciones familiares mejoraron después de conocer la condición<sup>6</sup>.

La búsqueda de información en internet sobre el trastorno también fue una regla en este grupo de pacientes, lo que en muchas ocasiones responde a la necesidad de saber más al respecto. La mayoría de los pacientes, además, recibió una explicación a lo que le ocurría, aunque en diferentes términos, algunas más biologicistas y otras más conductuales. La adecuada psicoeducación del paciente sobre lo que le ocurre permite que este pueda generar estrategias de afrontamiento más ajustadas a la dificultad que tiene, lo cual genera un mayor empoderamiento de los pacientes.

La guía del NICE sobre TOC no vincula las recomendaciones con las preferencias y necesidades de los usuarios, pero

extrae de los testimonios de algunos usuarios ciertas necesidades de estos. Se observa una alta concordancia entre las señaladas en la guía del NICE y las identificadas en el presente estudio. Concretamente, ambos grupos de usuarios confieren mucha importancia a la relación terapéutica que abogue por un clima de respeto y confianza hacia el paciente con TOC y el acceso a los tratamientos y a la toma de decisiones compartida. Los usuarios de la guía del NICE señalan además otros aspectos no mencionados por los participantes de este estudio, como son los grupos de autoayuda y las terapias de grupo específicas para el TOC, así como una mayor sensibilización de la población hacia el trastorno.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar que se realiza sobre una GPC ya existente, es decir, los usuarios no participaron en la concepción, la definición de áreas de incertidumbre, los objetivos, las recomendaciones, etc., sino que se ha limitado a contrastar las percepciones y vivencias de usuarios de servicios de salud frente a recomendaciones de una GPC. Otra limitación tiene que ver con el autosegno. De este modo, la decisión de participar podría haber estado influida por su satisfacción con el servicio sanitario y por la gravedad de los síntomas en el momento de solicitar su participación.

## Conclusiones

Tener en cuenta la opinión de los usuarios en la organización de los servicios puede favorecer que los profesionales tengan en cuenta las recomendaciones. En el abordaje de un problema tan complejo como es el TOC, que las recomendaciones recojan las preferencias y necesidades de los usuarios podría mejorar la adherencia y, consecuentemente, la eficacia y la efectividad de las intervenciones. En este estudio se ha seleccionado la guía del NICE para conocer si las preferencias y experiencias de un grupo de usuarios de los servicios de salud mental se ajustan a las recomendaciones recogidas. Se observa una alta correspondencia entre las recomendaciones y las preferencias. Sin embargo, algunas experiencias relatadas no se corresponden con las recomendaciones y, por lo tanto, tampoco con sus preferencias, sobre todo en lo que concierne a la accesibilidad del profesional, la continuidad de este, la información que se da sobre el diagnóstico y la oferta de tratamiento psicológico.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los

pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

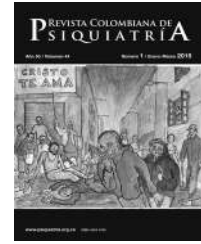
## Conflicto de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. DSM 5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M. The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:327-37.
3. Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry*. 2010;15:53-63.
4. Balán-Torre A. Prevalencia y comorbilidad psiquiátrica del TOC en Tabasco. *Salud Tab*. 2012;18:79-86.
5. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. NICE Clinical Guidelines, No. 31. Leicester: British Psychological Society; 2006.
6. Rodríguez-Acevedo A, Toro-Alfonso J, Martínez-Taboas A. El trastorno obsesivo-compulsivo: escuchando las voces ocultas. *Rev Puertorriqueña Psicol*. 2009;20:7-32.
7. Grupo de trabajo de implicación de pacientes en el desarrollo de GPC. Implicación de pacientes en el desarrollo de guías de práctica clínica. Manual metodológico. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N°2010/01. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS; 2013.
8. Van de Bovenkamp HM, Trappenburg MJ. Reconsidering patient participation in guideline development. *Health Care An*. 2009;17:198-216.
9. Morris RL, Sanders C, Kennedy AP, Rogers A. Shifting priorities in multimorbidity: a longitudinal qualitative study of patient's prioritization of multiple conditions. *Chronic Illn*. 2011;7:147-61.
10. Morrow E, Cotterell P, Robert G, Grocott P, Ross F. Mechanisms can help to use patients' experiences of chronic disease in research and practice: an interpretive synthesis. *JCE*. 2013;66:856-64.
11. The AGREE Collaboration (2011). AGREE Instrument Spanish version. Disponible en: [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org).
12. García-Herrera JM, Hurtado MM, Noguera V, Bordallo A, Morales JM. Guía de práctica clínica para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada para el nivel primario y secundario basada en el modelo de atención por pasos. Málaga: Distrito Sanitario Málaga-UGC Salud Mental, Hospital Regional de Málaga; 2014.
13. Díaz del Campo P, Gracia J, Blasco J, Andradas E. A strategy for patient involvement in clinical practice guidelines: methodological approaches. *BMJ Qual Saf*. 2011;20:779-84.
14. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington: American Psychiatric Association; 2007.
15. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group of the Anxiety Disorders Association of Canada. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14 Suppl 1:1-83.

16. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: Management in primary, secondary and community care. NICE Clinical Guidelines, No. 113. London: British Psychological Society; 2011.
17. Taylor S, Bodgan R. Introduction to qualitative research methods: a guidebook and resource. New York: Wiley; 1998.
18. Guba E, Lincoln Y.;1; Paradigmatic controversies, contradictions, and emerging confluences. En: Denzin N, Lincoln Y, compiladores. Handbook of qualitative research. 2.<sup>a</sup> ed. Thousand Oaks: Sage Publications; 2000. p. 163-188.
19. Harding E, Johnson CJ, Brown D, Hayward M, Taylor C. Service user involvement in clinical guideline development and implementation: Learning from mental health service users in the UK. *Int Rev Psychiatry*. 2011;23:352-7.
20. Van Wersh A, Eccles M. Involvement of consumers in the development of evidence based clinical guidelines: Practical experiences from the north of England evidence based guideline development programme. *Qual Health Care*. 2001;10:10-6.
21. Rise MB, Steinsbekk A. Long term effect on professionals' knowledge, practice and attitudes towards user involvement four years after implementing an organisational development plan: a controlled study. *PLoS ONE*. 2016;11:e0150742.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:395-400.
23. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:726-35.
24. Van de Bovenkamp HM, Zuiderent-Jerak T. An empirical study of patient participation in guideline development: exploring the potential for articulating patient knowledge in evidence-based epistemic settings. *Health Expect*. 2015;18:942-55.
25. Turpin G, Richards D, Hope R, Duffy R. Mejorando el acceso a las terapias psicológicas: una iniciativa nacional para asegurar la prestación de terapias de alta calidad basadas en la evidencia. *Papeles del psicólogo*. 2008;29:271-80.
26. Ayers CR, Bratotiis C, Saxena S, Wetherell JL. Therapist and patient perspectives on cognitive-behavioral therapy for older adults with hoarding disorder: a collective case study. *Aging Ment Health*. 2012;61:915-21.
27. Kyrios M, Moulding R, Jones B. Obsessive compulsive disorder: Integration of cognitive behaviour therapy and clinical psychology care into the primary care context. *Aust J Prim Health*. 2010;16:167-73.
28. Deacon BJ, Abramowitz JS. Patients' perceptions of pharmacological and cognitive-behavioural treatments for anxiety disorders. *Beh Ther*. 2005;36:139-45.
29. Gum AM, Arean PA, Hunkeler E, Tang L, Katon W, Hitchcock P, et al. Depression treatment preferences in older primary care patients. *Gerontologist*. 2006;46:14-22.



## Artículo de revisión

Avances genéticos en el trastorno por estrés  
postraumáticoHernan Felipe Guillén-Burgos<sup>a,b,\*</sup> y Karol Gutiérrez-Ruiz<sup>a,b,c</sup><sup>a</sup> Grupo de Estudios Químicos y Biológicos, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Colombia<sup>b</sup> Grupo de Neurociencia Traslacional, Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Colombia<sup>c</sup> Grupo de Investigación Desarrollo, Salud y Desempeño Humano, Programa de Psicología, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2016

Aceptado el 2 de diciembre de 2016

On-line el 9 de enero de 2017

## Palabras clave:

Genética

Trastorno por estrés postraumático

Epigenética

## RESUMEN

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una condición que afecta a un subgrupo de individuos que han sufrido un evento traumático con la capacidad de generar cambios psicológicos y conductuales. Estos cambios interfieren el entorno personal, familiar y social de los individuos. Diferentes genes se han identificado como marcadores de riesgo de esta enfermedad; sin embargo, la heterogeneidad poblacional y las diferencias individuales (genéticas y ambientales) han hecho difícil la identificación de marcadores genéticos válidos en los estudios realizados. Por tal motivo, han cobrado gran importancia en las últimas dos décadas los estudios de relación entre gen y ambiente con la intención de identificar fenotipos propios de la enfermedad. Se han estudiado ampliamente genes como *SLC64A*, *FKBP5* y *ADCYAP1R1*, entre otros. Poco se conoce de su interacción con las vías y los circuitos moleculares y neuronales que subyacen al TEPT, pero su identificación y asociación con estímulos y ambientes específicos condicionantes de la aparición del TEPT los hacen centro de interés para el estudio de identificación de variables genómicas en TEPT. A su vez, las modificaciones epigenéticas que regulan la expresión de genes vinculados en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y en el circuito amígdala-corteza prefrontal media-hipocampo son de gran interés para la identificación de biomarcadores y endofenotipos en TEPT. En esta revisión se podrá elucidar los avances en genética y epigenética que han acontecido en la comprensión genómica del TEPT.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipe.guillenmd@gmail.com (H.F. Guillén-Burgos).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.12.001>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Genetic Advances in Post-traumatic Stress Disorder

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Genetics  
Post-traumatic stress disorder  
Epigenetics

Post-traumatic stress disorder, or PTSD, is a condition that affects a subgroup of individuals that have suffered a previous traumatic event capable of generating changes at a psychological and behavioural level. These changes affect the personal, family, and social environment of those who suffer from this condition. Different genes have been identified as risk markers for development of this disorder. The population heterogeneity and individual differences (genetic and environmental) of each subject have made it difficult to identify valid markers in previous studies. For this reason, studies of Gene x Environment (G x E) have gathered importance in the last two decades, with the aim of identifying of the phenotypes of a particular disease. These studies have included genes such as SLC64A, FKBP5, and ADCYAP1R1, among others. Little is known about the interaction between the genes, pathways, and the molecular and neural circuitry that underlie PTSD. However their identification and association with stimuli and specific environments that stimulate the development of PTSD makes it focus of interest for identify genomic variations in this disorder. In turn, the epigenetic modifications that regulate the expression of genes involved in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the amygdala-hippocampal-medial prefrontal cortex circuits play a role in the identification of biomarkers and endophenotypes in PTSD. In this review, the advances in genetic and epigenetic that have occurred in the genomic era in PTSD are presented.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Se considera evento traumático el suceso que tenga la capacidad de generar miedo, impotencia o terror ante la inminencia de lesión o muerte<sup>1</sup>. Aproximadamente 2 tercios de la población pueden sufrir un evento traumático a lo largo de la vida<sup>2</sup>. El trastorno por estrés postraumático (TEPT) es una condición que afecta a un subgrupo de personas que han sufrido un evento traumático que genera cambios psicológicos y conductuales, con síntomas desadaptativos para la salud mental y física de quien lo padece y limitaciones en el entorno social y familiar<sup>3-5</sup>. En Estados Unidos la prevalencia del TEPT a lo largo de la vida se estima en un 6,8%<sup>6</sup>. En Colombia, según la Encuesta de Salud Mental 2015, el 40,2% de los adultos de 18-44 años y el 41,4% de los mayores de 45 han sufrido por lo menos un evento traumático en su vida. La prevalencia para medir el indicador positivo de riesgo de TEPT es del 3,29% de los varones y el 3,84% de las mujeres<sup>7</sup>.

Poco se conoce acerca de las bases neurobiológicas implicadas en el desarrollo del TEPT. Los sistemas que regulan la respuesta al estrés incluyen componentes endocrinos y vías de neurotransmisión en áreas cerebrales como la amígdala, implicadas en la respuesta al miedo y el estrés<sup>8</sup>. En relación con lo anterior, el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) actúa como el principal organizador de la respuesta endocrina al estrés<sup>9-11</sup>. Diversos estudios han identificado disfunciones en el eje HPA en la respuesta al estrés<sup>12</sup>, ansiedad<sup>13</sup> y TEPT<sup>14</sup>. En relación con los neurotransmisores, se han asociado alteraciones en catecolaminas, serotonina, glutamato y GABA, los cuales han sido implicados en los neurocircuitos que regulan la respuesta al miedo y el estrés<sup>8</sup>, por lo que se ha teorizado

sobre ellos y posteriormente se los ha investigado en el desarrollo de TEPT.

A partir del avance en técnicas de secuenciación genómica, se han identificado diferentes genes que confieren riesgo de sufrir la enfermedad<sup>15-18</sup>. Sin embargo, muchos de los genes involucrados han perdido validez estadística, ya que su asociación ha sido débil en los estudios de secuenciación y en ocasiones no se han identificado en distintas poblaciones de estudio debido a la heterogeneidad poblacional que se presenta en el TEPT (niños maltratados, mujeres víctimas de abuso sexual, varones y mujeres combatientes en la guerra, etc.)<sup>19</sup>. Esto ha conllevado en las últimas 2 décadas una visión más traslacional para el abordaje genético de la enfermedad. Estudios de variaciones genéticas asociados a una condición ambiental determinada para identificar un fenotipo de interés han cobrado importancia en los estudios genético-poblacionales en enfermedades neuropsiquiátricas<sup>20</sup>. De igual manera, los estudios de secuenciación del genoma completo (*Genome-wide Association Studies* [GWAS]) y los de secuenciación exómica han vislumbrado nuevos marcadores genéticos vinculados al riesgo de padecer el TEPT<sup>19,21</sup>. Uno de los aspectos interesantes de este trastorno como modelo de estudio es que se desarrolla debido a una experiencia traumática previa, lo que ha conducido a grupos de investigación a plantearse preguntas en relación con las variaciones genéticas que confieren riesgo de enfermar, a las que condicionan la gravedad de los síntomas o a los cambios epigenéticos heredables que modifican la expresión de genes vinculados al desarrollo de la enfermedad sin generar cambios en la secuencia de estos genes.

El propósito de este estudio es dar a conocer los avances y nuevas perspectivas en la genética y la epigenética del TEPT.

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en la base de datos PubMed en mayo de 2016. Se seleccionaron artículos de revisión, estudios observacionales y estudios analíticos relacionados con el propósito de este trabajo. Se incluyeron en la búsqueda los siguientes términos MeSh: ("genetics" OR "gene" OR "epigenetic" OR "genetic advances") AND ("post-traumatic stress disorder" OR "ptsd"). Se seleccionaron artículos desde el año 2000 hasta la fecha.

### Estudios genéticos familiares y en gemelos idénticos

En estudios familiares se ha demostrado la vinculación de variaciones genéticas en familias de pacientes con TEPT. Un estudio realizado por Yehuda et al. demostró que los hijos de padres sobrevivientes al holocausto con TEPT tuvieron mayor riesgo de TEPT que los hijos de padres sobrevivientes al holocausto sin diagnóstico de TEPT ( $p < 0,0005$ )<sup>22</sup>. Sin embargo, estos estudios se enfrentan a la dificultad de que no se pueda diferenciar entre las exposiciones ambientales propias que cada miembro de la familia pueda tener o haber tenido y los riesgos genéticos inherentes a cada una de las familias.

Se han identificado factores genéticos asociados a riesgo de exposición a eventos traumáticos en estudios de gemelos idénticos<sup>15,16</sup>. Lyon et al. estudiaron una muestra de gemelos varones del registro de Vietnam para examinar factores genéticos y ambientales asociados a la exposición a eventos traumáticos durante el combate. La heredabilidad explicó entre el 35 y el 47% de la varianza en la exposición al evento traumático durante el combate, pero el ambiente familiar no mostró un efecto importante en la variable de interés<sup>17,18</sup>. Otros estudios, como la estimación de la heredabilidad de los síntomas de TEPT<sup>23</sup>, la comorbilidad<sup>24-29</sup> y la condición física<sup>30-32</sup>, y estudios de interacción genes-ambiente<sup>33</sup> se han realizado en gemelos monocigotos y dicigotos, con resultados positivos a la asociación o vinculación de genes. Sin embargo estos estudios, pese a indicar que hay un riesgo de heredabilidad en el desarrollo del TEPT, no pueden identificar qué gen es el vinculante directo que confiere el riesgo de TEPT debido al componente multifactorial y poligénico de este trastorno y, en general, las enfermedades neuropsiquiátricas.

### Correlación multifactorial en el TEPT: estudios de genes x ambiente

La condición multifactorial presente en las enfermedades mentales ha permitido entender, durante la investigación en trastornos neuropsiquiátricos, que un solo gen no puede explicar el trastorno mental y más aún que esta interacción gen-ambiente va más allá de las simples suposiciones epistemológicas<sup>34</sup>. Por esta razón los estudios de interacción gen x ambiente ( $G \times A$ ) han cobrado gran interés en los últimos años. Los primeros estudios en psiquiatría que evaluaron la interacción de las condiciones genéticas en relación con la exposición a estímulos o ambientes que permitieran identificar diferentes fenotipos de enfermedad se realizaron en niños maltratados con un genotipo que confiere bajas concentraciones de la enzima monoaminoxidasa A (MAOA) en relación

con la aparición de trastornos del comportamiento, conducta antisocial y violencia, comparados con niños maltratados que tenían altas concentraciones de esta enzima<sup>35</sup>.

Lo anterior conduce a la pregunta: ¿qué enfermedades psiquiátricas permitirían una mejor aproximación a los estudios  $G \times A$ ? Respecto al TEPT, se puede considerar que esta entidad es un candidato ideal para los estudios  $G \times A$ , ya que este trastorno requiere como criterio diagnóstico la previa exposición al evento traumático o la exposición a un ambiente hostil que facilite que se produzca el evento traumático<sup>20</sup> (fig. 1).

De los estudios  $G \times A$ , el realizado por Ressler et al. identifica una asociación de riesgo genético positiva entre el polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs2267735 en mujeres afroamericanas con antecedentes de traumatismos de la niñez y la adultez, y el riesgo de sufrir TEPT<sup>36</sup>. Este estudio confiere la asociación de riesgo de TEPT en el receptor *pituitary adenylate-cyclase 1* (PAC1), implicado en el desarrollo del sistema nervioso, la homeostasis endocrina, el metabolismo y la respuesta al estrés crónico<sup>36,37</sup>. Estos hallazgos indican que el sistema *pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* (PACAP)/PAC1 está involucrado en la respuesta psicológica y fisiológica al estrés debido a trauma.

Otro estudio que encuentra asociación positiva entre un gen y el ambiente propicio a los eventos traumáticos es el realizado por Kolassa et al. en pacientes refugiados del genocidio en Ruanda, que analizó a 408 sujetos (218 varones y 190 mujeres) que vivían refugiados en un campo en el suroeste de Uganda. Todos los sujetos habían vivido múltiples situaciones traumáticas. Los resultados de este trabajo reportaron que el gen *SLC6A4* que codifica el gen transportador de 5-hidroxitriptamina, implicado en estudios anteriores de depresión y respuesta a medicamentos<sup>38</sup>, confiere un riesgo de asociación a sufrir TEPT después de eventos traumáticos<sup>39</sup>. Otros estudios han asociado diferentes genes y polimorfismos vinculados a variables ambientales (tabla 1).

### Eje hipotálamo-pituitario-adrenal en el circuito neuronal del TEPT

El eje HPA está vinculado a la respuesta neuroendocrina al estrés. El hipotálamo controla la secreción de corticotropina (ACTH) desde la glándula pituitaria anterior y estimula la consecuente secreción de cortisol por la glándula suprarrenal<sup>40</sup>. En condiciones de estrés agudo, los pulsos de liberación de corticorelina (CRH) y vasopresina (AVP) se incrementan, con lo que aumentan la liberación de ACTH y cortisol y otros factores, como angiotensina II, varias citocinas y mediadores de la inflamación<sup>40-42</sup> (fig. 2). La interacción neurobiológica entre genes que actúan con el eje HPA se ha estudiado ampliamente en distintas enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión<sup>43</sup>, el trastorno bipolar<sup>44</sup>, el abuso de sustancias<sup>45</sup>, el alcoholismo<sup>46</sup> y el TEPT<sup>20</sup>.

Las proteínas citosólicas inmunofilinas fueron descubiertas por su habilidad de unión y mediación del efecto inmunosupresor de fármacos como la ciclosporina y la rapamicina<sup>47</sup>. El gen *FKBP5* (*FK506 Binding Protein 5*) codifica una de las inmunofilinas que se une al inmunosupresor FK506 y rapamicina<sup>48</sup> y lo ha asociado como gen regulador del eje HPA<sup>49</sup>. Diversos estudios han identificado el gen *FKBP5* en la

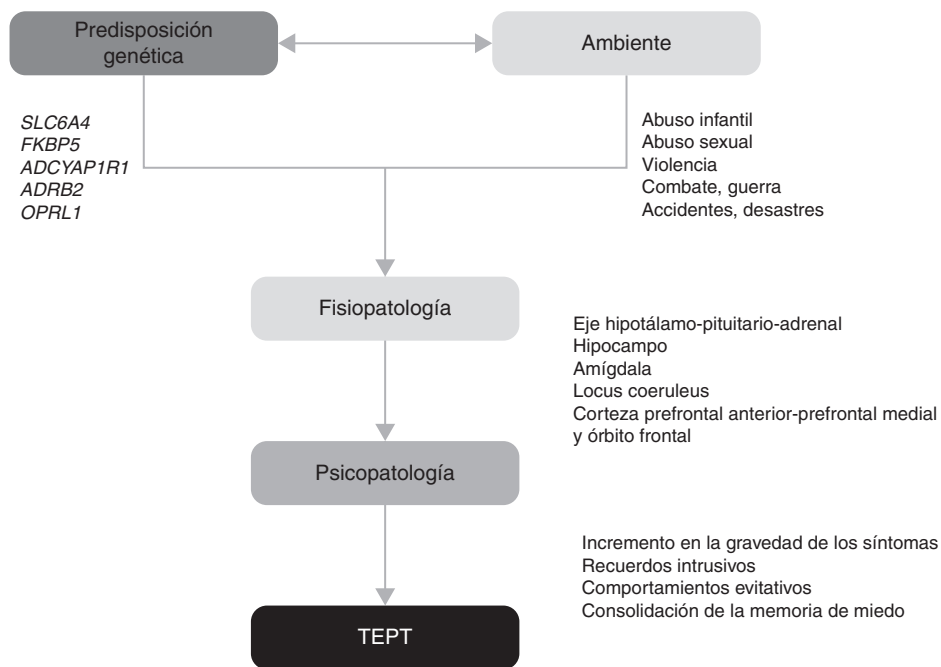


Figura 1 – Interacción entre genes y ambiente con el desarrollo fisiopatológico del trastorno por estrés posttraumático.

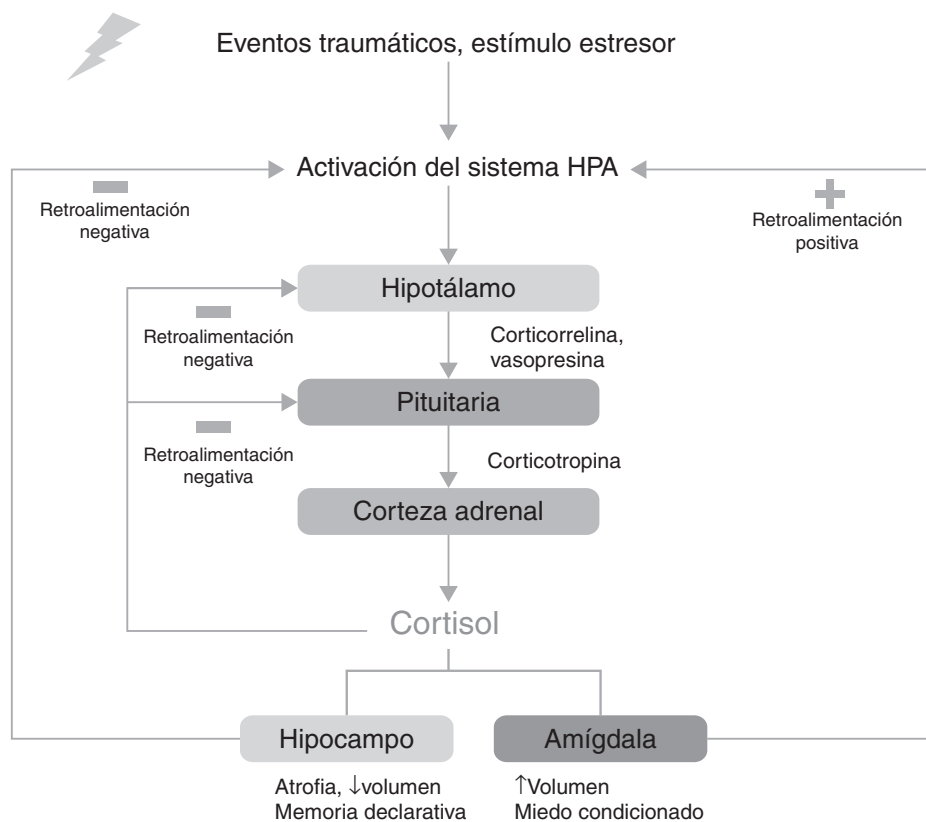


Figura 2 – Eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA).

aparición de TEPT<sup>50-52</sup>; entre las primeras investigaciones que asociaron este gen, se encuentra la de Koenen et al. en 2005, en la que se incluyeron a 46 niños que ya habían sufrido accidentes automovilísticos, heridas por arma de fuego o arma

blanca y otros tipos de trauma. Los polimorfismos rs3800373 y rs1360780 resultaron intensamente asociados al desarrollo de disociación peritraumática en este grupo de pacientes<sup>52</sup>. En un estudio de 900 sujetos mayoritariamente caucásicos, 4 SNP

**Tabla 1 – Estudios de interacción entre gen y ambiente en TEPT publicados**

Gen	Variación	Trauma	Variable ambiental	Población	Autor	Año
SLC6A4	5HTTLPR	Huracán en Florida	Huracán y soporte social	Caucásica	Kilpatrick	2007
FKBP5	rs4713916, rs1360780, rs3800373, rs992105, rs9296158, rs737054, rs1334894, rs9470080	Traumas diversos	Traumas de la infancia y la adultez	Africana	Binder	2008
SLC6A4	5HTTLPR	Huracán en Florida	Desempleo y tasas de criminalidad	Caucásica	Koenen	2009
	5HTTLPR	Traumas diversos	Traumas de la infancia y la adultez	Afroamericanos y estadounidenses europoides	Xie	2009
SLC6A4	5HTTLPR, rs25531	Traumas diversos	Traumas diversos	Caucásicos	Grabe	2009
FKBP5	rs3800373, rs9296158, rs1360780, rs9470080	Abuso de niños	Maltrato en la infancia	Afroamericanos y estadounidenses europoides	Xie	2009
RGS2	rs4606	Huracán en Florida	Huracanes y soporte social	Caucásico	Armstadter	2009
GABRA2	rs279836, rs279826, rs279858, rs279871	Traumas diversos	Traumas de la infancia	Australiana	Nelson	2009
SLC6A4	5HTTLPR	Genocidio de Ruanda	Eventos relacionados con la guerra y la no violencia	Africana	Kolassa	2010
ADCYAP1R1	rs2267735	Traumas de la infancia y la adultez	Traumas diversos	Afroamericanos	Ressler	2011
	PAC1 (rs2267735-alelo C)	Maltrato en la infancia	Traumas diversos	Afroamericanos	Almli	2013
COBL	rs406001	Traumas de la infancia y la adultez	Traumas diversos	Afroamericanos y estadounidenses europoides	Xie	2013
ADRB2	rs2400707-alelo A	Trauma en la infancia	Traumas diversos	Afroamericanos	Liberzon	2014
COBL	rs406001	Maltrato en la infancia	Traumas diversos	Afroamericanos	Almli	2014

5HTTLPR: Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region; ADCYAP1R1: Adenylate Cyclase Activating Polypeptide 1 (Pituitary) Receptor Type I; ADRB2: Adrenoceptor Beta 2, Surface; COBL: Cordon-Bleu WH2 Repeat Protein; FKBP5: FK506 Binding Protein 5; GABRA 2: Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) A Receptor, Alpha 2; PAC1: Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Type I Receptor; RGS2: Regulator of G-Protein Signaling 2; SLC6A4: Solute Carrier Family 6 (transportador de neurotransmisores) Member 4.

de FKBP5 interactuaron con la gravedad del abuso sexual de los niños como predictores de síntomas de TEPT en la adultez<sup>53</sup>.

Un reciente estudio evaluó los polimorfismos de FKBP5 (rs9296158, rs3800373, rs1360780, rs947008) en 2 poblaciones de veteranos excombatientes militares estadounidenses europoides. La primera población, de 1.585 veteranos y la segunda, de 577. Los resultados de este estudio indican que los 4 polimorfismos se asocian con los síntomas de gravedad del TEPT en ambas muestras<sup>50</sup>. Esta variación genética es un factor de riesgo de posterior TEPT en la adultez, lo que ya se había vinculado en niños víctimas de abuso sexual<sup>53,54</sup>. Estos resultados indican que el abuso infantil y la presencia de estos polimorfismos en una población expuesta a un evento traumático en la vida (como las poblaciones de este estudio) confieren riesgo de sufrir síntomas de TEPT graves en la edad adulta.

Además, FKBP5 como cochaperona en la regulación del receptor de glucocorticoides (GCCR/NR3C1) tiene un papel fundamental en la consolidación de memorias intrusivas. Este tipo de memorias son repetitivas y no deseadas y generan una experiencia sensorial involuntaria que generalmente se asocia a recuerdos negativos en los pacientes con TEPT<sup>55</sup>.

Distintos estudios han señalado que el cortisol potencia la consolidación de la memoria emocional<sup>56,57</sup>. Mediante un estudio de 46 sujetos incluidos para análisis genético, se analizaron los SNP rs3800373, rs9296158, rs1360780 y rs9470080 presentes en FKBP5, y se concluyó que los participantes homocigotos para los alelos de riesgo de los polimorfismos estudiados tienen mayor posibilidad de consolidar memorias de imágenes negativas debido a la modulación por FKBP5 del receptor GCCR/NR3C1 en la respuesta al estrés<sup>58</sup>.

### Amígdala, hipocampo y corteza prefrontal en pacientes con TEPT

La relación de la amígdala con el hipocampo y la corteza prefrontal ha sido objeto de investigación neurobiológica en el TEPT. Estas regiones cerebrales son ricas en receptores de glucocorticoides y muy sensibles al estrés, lo que las convierte en un circuito de gran importancia para el condicionamiento del miedo<sup>59-62</sup>.



Estudios de neuroimagen han investigado la activación de estas áreas durante la exposición a estímulos relacionados con la experiencia traumática. Se ha encontrado que la corteza prefrontal medial (CPFm), que incluye el cíngulo anterior, la corteza subcallosa y el giro frontal medio, está implicada en los procesos de extinción del miedo condicionado<sup>63,64</sup>. En veteranos excombatientes se ha identificado incrementos en el flujo sanguíneo cerebral en la amígdala y disminución del flujo en el giro frontal medio a través de tomografía por emisión de positrones<sup>65</sup>, lo que indicaría hipersensibilidad en la respuesta de la amígdala a estímulos relacionados con un evento traumático<sup>66</sup>. En el trabajo de Kirby et al.<sup>67</sup> se demostró que las emociones afectan a la formación de memorias. En situaciones de miedo, la amígdala basolateral induce en el hipocampo, estructura implicada en la formación de memorias declarativas, la generación de nuevas neuronas a partir de una población única de células madre neuronales en el giro dentado del hipocampo del adulto. La formación de estas nuevas neuronas se ha asociado al hecho de que los eventos emocionales se recuerden con más facilidad y durante más tiempo que las vivencias cotidianas, lo que tiene implicaciones importantes en la fisiopatología del TEPT<sup>68</sup>. En un estudio reciente en el que participaron jóvenes maltratados con TEPT, se encontró una disminución en el volumen de la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) a través de imagen por resonancia magnética funcional<sup>62</sup>.

Estudios de expresión de genes identificados en áreas involucradas en el circuito neuronal de TEPT arrojan diferentes marcadores genéticos que cobran interés en el estudio genético y molecular de esta condición, tanto en modelos animales como en humanos. Este es el caso del gen *OPRL1* (*opioid receptor-like 1*) que codifica el receptor de nociceptina/orfanina FQ. Este sistema de receptor-ligando regula una variedad de funciones biológicas, como la respuesta al estrés<sup>69</sup>, la ansiedad<sup>70</sup>, el aprendizaje y la memoria<sup>71</sup>, la actividad locomotriz<sup>72</sup> y las respuestas inmunitaria e inflamatoria<sup>73</sup>. En el modelo animal murino, se encontró expresión de este gen en la amígdala central. Utilizando la técnica de microarreglos, fue mayor la regulación del ARNm de *OPRL1* en el grupo de animales con expresión de miedo que en el grupo de control<sup>74</sup>. En ese mismo estudio, Andero et al. utilizaron el péptido SR-8993, un nuevo agonista selectivo del receptor de nociceptina, como potenciador del deterioro del miedo aprendido (condicionado). Los hallazgos de ese estudio indican que la inyección intraperitoneal en el modelo animal de SR-8993 previene la consolidación de la memoria de miedo<sup>74</sup>. Además, este grupo de investigadores buscó encontrar asociación entre polimorfismos presentes en el gen *OPRL1* y el desarrollo de TEPT. Utilizaron a 1.847 sujetos que ya habían sufrido eventos traumáticos, y se evidenció una asociación positiva del SNP rs6010719 y el incremento en los síntomas de individuos con TEPT con antecedente de abuso infantil.

El gen *OPRL1* merece más atención y que se profundice la investigación biomédica y en estudios G × A, ya que en anteriores estudios se ha vinculado al alcoholismo<sup>75</sup>, condición frecuentemente compartida por los individuos que cursan con TEPT<sup>76-78</sup>. Además, también tiene un papel importante en el circuito del eje HPA en la respuesta al estrés. Hay evidencia que implica el sistema de la nociceptina en la respuesta al estrés a través de un control de la regulación en el eje HPA<sup>79-81</sup>.

Devine et al. demostraron que la administración de nociceptina/orfanina FQ incrementa el cortisol en plasma de ratas experimentales<sup>79</sup>.

El gen *FKBP5*, como ya se ha comentado, modula la actividad del receptor de glucocorticoides y tiene gran expresión en el hipocampo. Se ha encontrado una asociación positiva del alelo de riesgo (T) SNP rs1360780 con un incremento en la transcripción de *FKBP5*, lo que genera un consecuente aumento en la inhibición de la señalización de glucocorticoides<sup>82</sup>. Las bajas concentraciones de glucocorticoides se han asociado a riesgo de TEPT<sup>65</sup>. También se ha relacionado este alelo con diferencias estructurales en el cíngulo posterior izquierdo caracterizadas por una disminución en la densidad de las fibras, diámetro axonal y mielinización en esta región<sup>83</sup>. El polimorfismo rs1360780 (TT/TC) se ha vinculado con alteraciones en la estructura del hipocampo izquierdo en la región CA1 e incremento en la atención hacia las señales de amenaza en tareas de atención<sup>84</sup>.

Otros genes de interés relacionados con diferencias en el funcionamiento cerebral en TEPT son *SLC6A4* (gen transportador de serotonina) y *ADCYAP1R1*. Los alelos SNP rs16965628 G y 5-HTTLPR S están asociados a disminución en la expresión de *SLC6A4*; el primero afecta a la actividad del córtex prefrontal ventrolateral (CPFvl), en tanto que el segundo afecta a la actividad de la amígdala<sup>65</sup>. El receptor PAC1 es codificado por el gen *ADCYAP1R1*. Este receptor se encuentra ampliamente expresado en la amígdala, el hipotálamo y el hipocampo, y está asociado con un incremento en el riesgo de TEPT, especialmente en las mujeres<sup>85</sup>. El alelo de riesgo SNP de *ADCYAP1R1* rs2267735 (C) se ha asociado con una disminución de la expresión de *ADCYAP1R1* y menor de su ARNm; este alelo modula la actividad de la amígdala y el hipocampo, lo que se evidencia en una mayor activación de estas estructuras ante estímulos amenazantes<sup>86</sup>.

Algunas otras variaciones genéticas asociadas con diferencias en la estructura cerebral en TEPT involucran a los genes *COMT* y *BDNF*. Las variaciones genéticas en el SNP de *COMT* rs4680 se asocian con disminución del volumen de la sustancia gris de la corteza del cíngulo anterior (CCA)<sup>87</sup> y en el SNP rs6265 de *BDNF* se asocian con una alteración en la extinción del miedo en humanos y en modelos animales murinos<sup>88</sup>. Se ha encontrado que *BDNF* interactúa con la señalización de glucocorticoides (importantes para la plasticidad cerebral), y los mayores niveles de *BDNF* se asocian con una mejora en la señalización de glucocorticoides y una menor vulnerabilidad al estrés<sup>89</sup>.

Estos datos indican que la vinculación de genes implicados en el circuito amígdala-CPFm-hipocampo podrían ser objeto de estudio para la identificación de marcadores biológicos de TEPT en individuos con exposición previa a eventos traumáticos.

## Sistema noradrenérgico

La norepinefrina es un elemento importante en la fisiopatología del TEPT. Esta catecolamina actúa como neurotransmisor sintetizado en el locus *ceruleus* en el tallo cerebral<sup>90,91</sup> y como hormona liberada por la zona medular de la glándula suprarrenal<sup>92</sup>. Esta molécula ejerce su función biológica en

los grupos de receptores alfa y beta adrenérgicos<sup>93</sup> y como principal neurotransmisor del sistema nervioso simpático<sup>94</sup>. Algunos estudios han vinculado el sistema noradrenérgico con la respuesta al estrés y el miedo generados en los pacientes con TEPT<sup>95</sup>. Un grupo de investigadores logró identificar en líquido cefalorraquídeo (LCR) de veteranos de guerra estadounidenses concentraciones tónicas de norepinefrina en los sujetos con TEPT en comparación con los controles<sup>96,97</sup>. Esto confirma la hipótesis de que el sistema noradrenérgico presenta una hiperactividad en los sujetos con TEPT, así como la sobreconsolidación de la memoria de miedo y los recuerdos intrusivos asociados<sup>16</sup>.

La catecolamina-*o*-metiltransferasa es una enzima implicada en la catálisis e inactivación de catecolaminas como dopamina, norepinefrina y epinefrina. El polimorfismo Val158Met de COMT se ha asociado con aparición de TEPT y abolición de la respuesta al miedo condicionado<sup>98-100</sup>. Este polimorfismo ha sido objeto de experimentación en estudios previos que lo vinculan con trastornos de ansiedad, sobre todo en los portadores homocigotos Met/Met<sup>101</sup>. Un estudio reciente asocia este polimorfismo a la disminución de la capacidad de los seres humanos para reponerse a eventos traumáticos o situaciones dolorosas, conocida como resiliencia<sup>102</sup>. También se ha encontrado que la metilación de islas CpG en regiones de COMT, incluida la región promotora, está influida por la presencia del polimorfismo Val158Met; esto regula la expresión génica y la función de la enzima<sup>103,104</sup> y se asocia con un deterioro de la inhibición al miedo generado previamente en un modelo de paradigma condicionado<sup>104</sup>.

## Epigenética en TEPT

Los estudios epigenéticos han cobrado gran interés durante los últimos años. El término epigenética se refiere al «estudio de los cambios en la función del gen que sean mitóticamente heredables y no impliquen un cambio en la secuencia de ADN»<sup>105</sup>. De esta manera, identificándolas en estudios experimentales, se han estandarizado modificaciones epigenéticas como: a) metilación de ADN; b) modificación post-traducciona de histonas; c) remodelación de cromatina; d) variantes en histonas, y e) ARN no codificante<sup>106</sup>. Los estudios epigenéticos en TEPT podrían explicar diferencias individuales en los sujetos expuestos al trauma que presentan vulnerabilidad para TEPT. De esta manera, estos estudios permiten una aproximación molecular considerando la vulnerabilidad familiar, la predisposición a ciertos ambientes y la exposición prolongada a ciertos efectores de trauma<sup>107</sup>.

Hay evidencia de que la metilación del ADN está implicada en todos los estados de consolidación, reconsolidación y mantenimiento de la formación de memoria tanto en el hipocampo como en la corteza cerebral<sup>108</sup>. Los estudios en modelos animales murinos permitieron esclarecer que la acetilación de la histona H3 en el área CA1 del hipocampo se presentaba en el modelo de miedo condicionado, y con la utilización de inhibidores de la enzima desacetilasa de histonas, se lograba potenciar la formación de la memoria<sup>108,109</sup>.

Un grupo de investigadores conducidos por Weaver<sup>110</sup> descubrió que los cambios en la metilación del ADN del gen del receptor de glucocorticoides en el hipocampo producidos por

variaciones en el comportamiento materno de las ratas hacia sus descendientes generan una regulación en el eje HPA. El modelo de crianza, en el cual las ratas madres fueron retiradas tempranamente después de haber dado a luz a sus crías para impedir la interacción natural (lamer y asear a sus crías), generó cambios heredables en la expresión del gen del receptor de glucocorticoides en el hipocampo. Estos cambios se generaron por hipermetilación del promotor del gen. También se ha demostrado la metilación del ADN en células de respuesta inmunitaria en sangre periférica de sujetos con TEPT<sup>111</sup>.

## Discusión

Los estudios genéticos de identificación de polimorfismos y genes asociados a enfermedad en TEPT han vinculado los genes SLC6A4<sup>38,39,65,86</sup>, FKBP5<sup>49-53,58,82-84,100</sup>, ADCYAP1R1<sup>85,86</sup>, ADRB2<sup>112</sup> y OPRL1<sup>74</sup>, entre otros, como candidatos en el riesgo de TEPT. La dificultad que plantean los estudios de asociación genética es la falta de reproducibilidad en los diferentes grupos poblacionales<sup>19</sup>. Esto puede deberse a las diferencias del ambiente al que están expuestos los sujetos de estudio y en ocasiones también a los tamaños de muestra utilizados por los investigadores. Sin embargo, son de gran interés los estudios de relación G × A, sobre todo en condiciones psiquiátricas como el TEPT, en las que es necesario el criterio diagnóstico de haber vivido, antes de la aparición de los síntomas, un evento traumático<sup>20</sup>. Es importante anotar que la mayoría de los estudios de G × A se han realizado con las consideraciones diagnósticas preestablecidas en el DSM-IV para el diagnóstico de TEPT. Sin embargo, desde la publicación en 2013 del DSM-V con las modificaciones diagnósticas y la inclusión de nuevos criterios para el diagnóstico de TEPT, se podría realizar otros estudios considerando no solo a quienes han sufrido directamente el evento traumático, sino también a quienes indirectamente han mostrado síntomas asociados a TEPT. Se podría considerar si las variaciones genéticas más asociadas a riesgo de enfermedad en quienes presenciaron de manera directa el evento traumático podrían ser las mismas de quienes presentan los síntomas de TEPT pero por contacto indirecto con el trauma.

Los primeros estudios moleculares en TEPT centraron su atención en el eje HPA<sup>20,49</sup>; sin embargo, los estudios de secuenciación genómica de genoma completo (GWAS) en muestras poblacionales grandes vinculan nuevos genes candidatos que cobran interés cuando se estudian de manera experimental los mecanismos moleculares en que estos genes están implicados<sup>19,21</sup>. Las variaciones genéticas presentes en las enfermedades neuropsiquiátricas implican magnitudes de riesgo de sufrir cierta enfermedad, pero se trata de trastornos mentales poligénicos y multifactoriales<sup>15,20</sup>, lo cual requiere un estudio más preciso de la interacción: variación genética por vías de señalización intracelular y extracelular; variación genética por expresión de genes; variación genética por cambios estructurales; variación genética por modificaciones epigenéticas. Es posible trasladar todo ello al campo experimental a través de estudios celulares, moleculares y con experimentación en modelos animales.

El sistema amígdala-CPFM-hipocampo requiere más atención experimental en genética y estudios moleculares, en particular en relación con los genes implicados en los mecanismos sinápticos y de neurotransmisión en los procesos de miedo, ansiedad, aprendizaje y memoria. Se ha vinculado distintos neurotransmisores y sus respectivos receptores a procesos cognitivos como la memoria, el aprendizaje y las funciones ejecutivas<sup>8</sup>. Estos componentes cognitivos están vinculados a los síntomas de los pacientes con TEPT, sobre todo los recuerdos intrusivos y las memorias del evento<sup>62-66</sup>.

## Conclusiones

El TEPT es una condición psiquiátrica grave que genera discapacidad. Aunque la susceptibilidad a sufrir un evento traumático en la vida es > 50%, la prevalencia de este trastorno se encuentra en un 7-12%, dependiendo de la población estudiada, lo cual indica predisposiciones genéticas y ambientes que marcan diferencias entre los sujetos que sufren la enfermedad<sup>6,113</sup>. Los estudios de interacción G × A buscan asociar variaciones genéticas y características ambientales como factores vinculantes al desarrollo de la enfermedad. Para estos trastornos mentales poligénicos y complejos, la investigación epidemiológica a través de estudios de G × A es una herramienta interesante y útil para abordar las relaciones multifactoriales en el TEPT.

El eje HPA, el sistema noradrenérgico y el circuito amígdala-CPFM-hipocampo se consideran pivotes en el circuito neurobiológico implicado en el desarrollo del TEPT. Sin embargo, diferentes genes relacionados con la transmisión sináptica y neurotransmisores como serotonina, glutamato, GABA y dopamina también han sido implicados en estudios de experimentación animal y poblacional.

Los mecanismos epigenéticos como la metilación de islas CpG en regiones promotoras de genes implicados en el desarrollo del TEPT indican mecanismos heredables que merecen atención, ya que podrían dilucidar biomarcadores de riesgo y/o progreso de la enfermedad. La continuidad en los estudios de asociación genética con muestras poblacionales grandes y su reproducibilidad en modelos celulares y animales permitirán entender mejor los mecanismos celulares que subyacen a esta condición.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

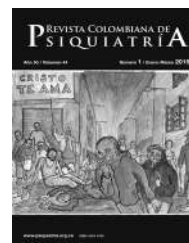
1. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med*. 2002;346:108-14.
2. Galea S, Nandi A, Viahov D. The epidemiology of post traumatic stress disorder after disasters. *Epidemiol Rev*. 2005;27:78-91.
3. Krystal JH, Kosten TR, Southwick S, Mason JW, Perry BD, Giller EL. Neurobiological aspects of PTSD: Review of clinical and preclinical studies. *Behav Ther*. 1989;20:177-98.

4. Bisson J, Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD003388.
5. McDonald SD, Calhoun PS. The diagnostic accuracy of the PTSD checklist: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2010;30:976-87.
6. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatr*. 2005;62:617-27.
7. Gómez-Restrepo C, De Santacruz C, Rodríguez MN, Rodríguez V, Tamayo MN, Matallana D, et al. Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia 2015. Protocolo del estudio. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2016;4:5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2016.04.007>.
8. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dial Clin Neurosci*. 2011;13:263-78.
9. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:83-98.
10. Bale TL, Vale WW. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:525-57.
11. Herman J. Stress response: neural and feedback regulation of the HPA axis. *Neuroendocrinology*. 2010;75.
12. Adinoff B, Junghanns K, Kiefer F, Krishnan-Sarin S. Suppression of the HPA axis stress-response: Implications for relapse. *Clin Exper Res*. 2005;29:1351-5.
13. Van den Bergh BR, Van Calster B, Smits T, Van Huffel S, Lagae L. Antenatal maternal anxiety is related to HPA-axis dysregulation and self-reported depressive symptoms in adolescence: a prospective study on the fetal origins of depressed mood. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:536-45.
14. Klaassens ER, Giltay EJ, Cuijpers P, van Veen T, Zitman FG. Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37:317-31.
15. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1675-81.
16. Skelton K, Ressler KJ, Norrholm SD, Jovanovic T, Bradley-Davino B. PTSD and gene variants: new pathways and new thinking. *Neuropharmacology*. 2012;62:628-37.
17. Lyons MJ, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang MT, Meyer JM, et al. Do genes influence exposure to trauma? A twin study of combat. *Am J Med Genet*. 1993;48:22-7.
18. Afifi T, Asmundson GJG, Taylor S, Jang KL. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A review of twin studies. *Clin Psychol Rev*. 2010;30:101-12.
19. Cornelis MC, Nugent NR, Amstadter AB, Koenen KC. Genetics of post-traumatic stress disorder: review and recommendations for genome-wide association studies. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:313-26.
20. Mehta D, Binder EB. Gene × environment vulnerability factors for PTSD: The HPA-axis. *Neuropharmacology*. 2012;62:654-62.
21. Xie P, Kranzler HR, Yang C, Zhao H, Farrer LA, Gelernter J. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;74:656-63.
22. Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM. Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. *J Psychiatr Res*. 2001;35:261-70.

23. Roy-Byrne P, Arguelles L, Vitek ME, Goldberg J, Keane TM, True WR, et al. Persistence and change of PTSD symptomatology: A longitudinal co-twin control analysis of the Vietnam Era Twin Registry. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004;39:681-5.
24. Chantarujkapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatr Res.* 2001;103:133-45.
25. Collimore KC, Asmundson GJG, Taylor S, Jang KL. Socially related fears following exposure to trauma: Environmental and genetic influences. *J Anxiety Disord.* 2009;23:240-6.
26. Xian H, Chantarujkapong SI, Scherrer JF, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, et al. Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependence in twin pairs. *Drug Alcohol Depend.* 2000;61:95-102.
27. Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, Simpson J, Williams WM, Toomey R, et al. Co-twin control study of the relationship among combat exposure, combat-related PTSD, and other mental disorders. *J Trauma Stress.* 2003;16:433-8.
28. Koenen KC, Nugent NR, Amstadter AB. Gene-environment interaction in posttraumatic stress disorder: Review, strategy and new directions for future research. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 2008;258:82-96.
29. Koenen KC, Fu Q, Ertel K, Lyons MJ, Eisen SA, True WR, et al. Common genetic liability to major depression and posttraumatic stress disorder in men. *J Affect Disord.* 2008;105:109-15.
30. Eisen SA, Neuman R, Goldberg J, True WR, Rice J, Scherrer JF, et al. Contributions of emotionally traumatic events and inheritance to the report of current physical health problems in 4042 Vietnam era veteran twin pairs. *Psychosom Med.* 1998;60:533-9.
31. Goodwin RD, Fischer ME, Goldberg J. A twin study of post-traumatic stress disorder symptoms and asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007;176:983-7.
32. Afari N, Wen Y, Buchwald D, Goldberg J, Plesh O. Are post-traumatic stress disorder symptoms and temporomandibular pain associated? A twin study. *J Orofacial Pain.* 2008;22:41.
33. Jang KL, Taylor S, Stein MB, Yamagata S. Trauma exposure and stress response: Exploration of mechanisms of cause and effect. *Twin Res Hum Genet.* 2007;10:564-72.
34. Newton-Cheh C, Hirschhorn JN. Genetic association studies of complex traits: design and analysis issues. *Muta Res.* 2005;573:54-69.
35. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science.* 2002;297:851-4.
36. Ressler KJ, Mercer KB, Bradley B, Jovanovic T, Mahan A, Kerley K, et al. Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature.* 2011;470:492-7.
37. Botia B, Basille M, Allais A, Raoult E, Falluel-Morel A, Galas L, et al. Neurotrophic effects of PACAP in the cerebellar cortex. *Peptides.* 2007;28:1746-52.
38. Wilkie MJ, Smith G, Day RK, Matthews K, Smith D, Blackwood D, et al. Polymorphisms in the SLC6A4 and HTR2A genes influence treatment outcome following antidepressant therapy. *Pharmacogen J.* 2009;9:61-70.
39. Kolassa IT, Ertl V, Eckart C, Glöckner F, Kolassa S, Papassotiropoulos A, et al. Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:543-7.
40. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002;53:865-71.
41. Holmes MC, Antoni FA, Aguilera G, Catt KJ. Magnocellular axons in passage through the median eminence release vasopressin. *Nature.* 1986;319:126-9.
42. Phillips MI. Functions of angiotensin II in the central nervous system. *Ann Rev Physiol.* 1987;49:413-35.
43. Pariante CM, The Lightman SL. HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci.* 2008;31:464-8.
44. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2004;184:496-502.
45. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neurosci.* 2005;8:1450-7.
46. Clarke TK, Treutlein J, Zimmermann US, Kiefer F, Skowronek MH, Rietschel M, et al. Review: HPA-axis activity in alcoholism: examples for a gene-environment interaction. *Addict Biol.* 2008;13:1-4.
47. Marks AR. Cellular functions of immunophilins. *Physiol Rev.* 1996;76:631-49.
48. Genecards.org [sede Web]. FKBP5 Gene Rehovot. Weizmann Institute of Science; 1996 [actualizado 2016; citado 10 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FKBP5>
49. Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, Asano M, Ueno Y, Nagasaki Y, et al. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35:252-6.
50. Watkins LE, Han S, Harpaz-Rotem I, Mota NP, Southwick SM, Krystal JH, et al. FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;69:98-105.
51. Kohrt BA, Worthman CM, Ressler KJ, Mercer KB, Upadhyaya N, Koirala S, et al. Cross-cultural gene-environment interactions in depression, post-traumatic stress disorder, and the cortisol awakening response: FKBP5 polymorphisms and childhood trauma in South Asia: GxE interactions in South Asia. *Int Rev Psychiatry.* 2015;27:180-96.
52. Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry.* 2005;10:1058-9.
53. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA.* 2008;299:1291-305.
54. Kaplow JB, Dodge KA, Amaya-Jackson L, Saxe GN. Pathways to PTSD, part II: Sexually abused children. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1305-10.
55. Clark DA, Rhyno S. Unwanted intrusive thoughts in nonclinical individuals: implications for clinical disorders. En: Clark DA, editor. *Intrusive thoughts in clinical disorders: Theory, research, and treatment.* New York: Guilford Press; 2005. p. 1-29.
56. Kuhlmann S, Wolf OT. Arousal and cortisol interact in modulating memory consolidation in healthy young men. *Behav Neurosci.* 2006;120:217.
57. Payne JD, Jackson ED, Hoscheidt S, Ryan L, Jacobs WJ, Nadel L. Stress administered prior to encoding impairs neutral but enhances emotional long-term episodic memories. *Learn Mem.* 2007;14:861-8.
58. Cheung J, Bryant RA. FKBP5 risk alleles and the development of intrusive memories. *Neurobiol Learn Mem.* 2015;125:258-64.
59. Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry.* 2001;6:13-34.

60. Ledoux JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci.* 2003;23:155–84.
61. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Rev Neurosci.* 2009;10:434–45.
62. Morey RA, Haswell CC, Hooper SR, De Bellis MD. Amygdala, hippocampus, and ventral medial prefrontal cortex volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:791–801.
63. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature.* 2002;420:70–4.
64. Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K. The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci.* 2000;20:6225–31.
65. Shin LM, Orr SP, Carson MA, Rauch SL, Macklin ML, Lasko NB, et al. Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female vietnam veterans with ptsd. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61:168–76.
66. Lebois LA, Wolff JD, Ressler KJ. Neuroimaging genetic approaches to posttraumatic stress disorder. *Exp Neurol.* 2016;284 Pt B:141–52.
67. Kirby ED, Friedman AR, Covarrubias D, Ying C, Sun WG, Goosens KA, et al. Basolateral amygdala regulation of adult hippocampal neurogenesis and fear-related activation of newborn neurons. *Mol Psychiatry.* 2012;17:527–36.
68. DeCarolis NA, Eisch AJ. Hippocampal neurogenesis as a target for the treatment of mental illness: a critical evaluation. *Neuropharmacology.* 2010;58:884–93.
69. Green MK, Devine DP. Nociceptin/orphanin FQ and NOP receptor gene regulation after acute or repeated social defeat stress. *Neuropeptides.* 2009;43:507–14.
70. Goeldner C, Reiss D, Wichmann J, Kieffer BL, Ouagazzal AM. Activation of nociceptin opioid peptide (NOP) receptor impairs contextual fear learning in mice through glutamatergic mechanisms. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;91:393–401.
71. Roozendaal B, Lengvilas R, McGaugh JL, Civelli O, Reinscheid RK. Orphanin FQ/nociceptin interacts with the basolateral amygdala noradrenergic system in memory consolidation. *Learn Mem.* 2007;14:29–35.
72. Rutten K, De Vry J, Bruckmann W, Tzschentke TM. Pharmacological blockade or genetic knockout of the NOP receptor potentiates the rewarding effect of morphine in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114:253–6.
73. Lambert DG. The nociceptin/orphanin FQ receptor: a target with broad therapeutic potential. *Nature Rev Drug Disc.* 2008;7:694–710.
74. Andero R, Brothers SP, Jovanovic T, Chen YT, Salah-Uddin H, Cameron M, et al. Amygdala-dependent fear is regulated by *Oprl1* in mice and humans with PTSD. *Sci Transl Med.* 2013;5:188ra73.
75. Ehlers CL, Lind PA, Wilhelmsen KC. Association between single nucleotide polymorphisms in the mu opioid receptor gene (*OPRM1*) and self-reported responses to alcohol in American Indians. *BMC Med Genet.* 2008;9:1.
76. Stewart SH. Alcohol abuse in individuals exposed to trauma: a critical review. *Psychol Bull.* 1996;120:83.
77. Epstein JN, Saunders BE, Kilpatrick DG, Resnick HS. PTSD as a mediator between childhood rape and alcohol use in adult women. *Child Abuse Neglect.* 1998;22:223–34.
78. Woodward SH, Kaloupek DG, Streeter CC, Kimble MO, Reiss AL, Eliez S, et al. Hippocampal volume, PTSD, and alcoholism in combat veterans. *Am J Psychiatry.* 2006;163:674–81.
79. Devine DP, Watson SJ, Akil H. Nociceptin/orphanin FQ regulates neuroendocrine function of the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neurosci.* 2001;102:541–53.
80. Fernandez F, Misilmeri MA, Felger JC, Devine DP. Nociceptin/orphanin FQ increases anxiety-related behavior and circulating levels of corticosterone during neophobic tests of anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:59–71.
81. Leggett JD, Harbuz MS, Jessop DS, Fulford AJ. The nociceptin receptor antagonist [Nphe 1, Arg 14, Lys 15] nociceptin/orphanin FQ-NH 2 blocks the stimulatory effects of nociceptin/orphanin FQ on the HPA axis in rats. *Neurosci.* 2006;141:2051–7.
82. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene-stress-epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. *Neuropsychopharmacology.* 2015;41:261–74.
83. Fani N, King TZ, Reiser E, Binder EB, Jovanovic T, Bradley B, et al. FKBP5 genotype and structural integrity of the posterior cingulum. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39:1206–13.
84. Fani N, Gutman D, Tone EB, Almlil L, Mercer KB, Davis J, et al. FKBP5 and attention bias for threat: associations with hippocampal function and shape. *JAMA Psychiatry.* 2013;70:392–400.
85. Almlil LM, Mercer KB, Kerley K, Feng H, Bradley B, Conneely KN, et al. ADCYAP1R1 genotype associates with post-traumatic stress symptoms in highly traumatized African-American females. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B:262–72.
86. Stevens JS, Almlil LM, Fani N, Gutman DA, Bradley B, Norrholm SD, et al. PACAP receptor gene polymorphism impacts fear responses in the amygdala and hippocampus. *Proc Nat Acad Sci.* 2014;111:3158–63.
87. Schulz-Heik RJ, Schaer M, Eliez S, Hallmayer JF, Lin X, Kaloupek DG, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism moderates anterior cingulate volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 2011;70:1091–6.
88. Soliman F, Glatt CE, Bath KG, Levita L, Jones RM, Pattwell SS, et al. A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science.* 2010;327:863–6.
89. Arango-Lievano M, Lambert WM, Bath KG, Garabedian MJ, Chao MV, Jeanneteau F. Neurotrophic-priming of glucocorticoid receptor signaling is essential for neuronal plasticity to stress and antidepressant treatment. *Proc Nat Acad Sci.* 2015;112:15737–42.
90. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981;1:876–86.
91. Wakamatsu K, Tabuchi K, Ojika M, Zucca FA, Zecca L, Ito S. Norepinephrine and its metabolites are involved in the synthesis of neuromelanin derived from the locus coeruleus. *J Neurochem.* 2015;135:768–76.
92. Oster H, Damerow S, Hut RA, Eichele G. Transcriptional profiling in the adrenal gland reveals circadian regulation of hormone biosynthesis genes and nucleosome assembly genes. *J Biol Rhythm.* 2006;21:350–61.
93. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale's pharmacology.* 7.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 177–96.
94. Hamil RW, Shapiro RE, Vizzard MA. Peripheral autonomic nervous system. En: Robertson D, Biaggioni I, Burnston G, Low PA, Paton JFR, editors. *Primer on the autonomic nervous system.* New York: Academic Press; 2012. p. 17–20.
95. Debiec J, LeDoux JE. Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: treatment implications for PTSD. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1071:521–4.

96. Geraciotti TD Jr, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF norepinephrine concentrations in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1227-30.
97. Strawn JR, Geraciotti TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25:260-71.
98. Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, Papassotiropoulos A, Dominique JF. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-O-methyltransferase Val 158 Met polymorphism. *Biol Psychiatry*. 2010;67:304-8.
99. Valente NL, Vallada H, Cordeiro Q, Bressan RA, Andreoli SB, Mari JJ, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) val158met polymorphism as a risk factor for PTSD after urban violence. *J Mol Neurosci*. 2011;43:516-23.
100. Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN, Zhang X. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:131-9.
101. Olsson CA, Anney RJ, Lotfi-Miri M, Byrnes GB, Williamson R, Patton GC. Association between the COMT Val158Met polymorphism and propensity to anxiety in an Australian population-based longitudinal study of adolescent health. *Psychiatr Gen*. 2005;15:109-15.
102. Armbruster D, Mueller A, Strobel A, Lesch KP, Brocke B, Kirschbaum C. Children under stress-COMT genotype and stressful life events predict cortisol increase in an acute social stress paradigm. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:1229-39.
103. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science*. 2001;293:1068-70.
104. Norrholm SD, Jovanovic T, Smith A, Binder EB, Klengel T, Conneely K, et al. Differential genetic and epigenetic regulation of catechol-O-methyltransferase is associated with impaired fear inhibition in posttraumatic stress disorder. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:30.
105. Wu CT, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*. 2001;293:1103-5.
106. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009;27:351-7.
107. Yehuda R, Bierer LM. The relevance of epigenetics to PTSD: Implications for the DSM-V. *J Trauma Stress*. 2009;22:427-34.
108. Zovkic IB, Sweatt JD. Epigenetic mechanisms in learned fear: implications for PTSD. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:77-93.
109. Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfese DL, Sweatt JD. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *J Biol Chem*. 2004;279:40545-59.
110. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res*. 2002;28:699.
111. Smith AK, Conneely KN, Kilaru V, Mercer KB, Weiss TE, Bradley B, et al. Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in post-traumatic stress disorder. *Am J Med Genet B Neuropsych Genet*. 2011;156:700-8.
112. Liberzon I, King AP, Ressler KJ, Almlil LM, Zhang P, Ma ST, et al. Interaction of the ADRB2 gene polymorphism with childhood trauma in predicting adult symptoms of posttraumatic stress disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:1174-82.
113. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and generalized anxiety disorder: a review and theoretical synthesis of evidence on nature, etiology, mechanisms, and treatment. *Ann Rev Clin Psychol*. 2013;9:275-97.



## Review article

# Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature



Oscar Mauricio Castaño-Ramírez<sup>a</sup>, Juan C. Sepúlveda-Arias<sup>b</sup>, Kelly Duica<sup>c</sup>, Ana M. Díaz Zuluaga<sup>c</sup>, Cristian Vargas<sup>c</sup>, Carlos López-Jaramillo<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación en Salud Mental y Comportamiento Humano, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación en Infección e Inmunidad, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

<sup>c</sup> Grupo de Investigación en Psiquiatría GIPSI, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 30 August 2016

Accepted 11 January 2017

Available online 22 February 2017

### Keywords:

Bipolar disorders

Inflammatory biomarkers

Staging illness

Systematic review

## ABSTRACT

**Background:** Previous studies suggest that inflammatory molecules play an important role in the pathophysiology of Bipolar Disorder (BD). The evidence suggests that BD may present a progressive course. Therefore there are theories that postulate the relationship between progression and stages of the disease with distinct peripheral biomarkers.

**Objective:** The aim of this study was to carry out a systematic review of the literature of studies about the association between peripheral inflammatory markers and clinical variables related with staging in BD patients.

**Methods:** We conducted a systematic review using electronic databases: PubMed, SciELO, LiLACS and PsycINFO. Keywords were divided into inflammatory markers and, BD and staging. Studies involving euthymic BD patients, studies evaluating peripheral biomarkers and studies correlating these with clinical variables related to neuroprogression or stage of BD were included.

**Results:** We present and discuss the methods and findings of ten articles. The inflammatory markers were measured with different techniques and show some contradictories results. The TNF superfamily and inflammatory cytokines may have a relationship with the neuroprogression of the disease.

**Conclusions:** This study suggests that TNF and ILs could play a role in neuroprogression. However, longitudinal studies are needed to clarify the relationship between factors associated with neuroprogression.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail address: [carloslopezjaramillo@gmail.com](mailto:carloslopezjaramillo@gmail.com) (C. López-Jaramillo).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.004>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Marcadores inflamatorios en la estadificación del trastorno bipolar: una revisión sistemática de la literatura

### R E S U M E N

#### Palabras clave:

Trastorno bipolar  
Biomarcadores inflamatorios  
Estadificación de la enfermedad  
Revisión sistemática

**Introducción:** Estudios previos indican que las moléculas inflamatorias tienen un papel importante en la fisiopatología del trastorno bipolar (TB). La evidencia apunta a que el TB puede presentar un curso progresivo. Por lo tanto, existen teorías que han postulado una relación entre la progresión y los estadios de la enfermedad con diferentes biomarcadores periféricos.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura de los estudios sobre la asociación entre los marcadores inflamatorios periféricos y las variables clínicas relacionadas con la estadificación en los pacientes con TB.

**Métodos:** Se llevo a cabo una revisión sistemática usando las bases de datos electrónicas PubMed, SciELO, LiLACS y PsycINFO. Las palabras clave se dividieron en marcadores inflamatorios y TB y estadificación. Se incluyeron estudios que evaluaron a pacientes con TB en fase de eutimia, estudios que evaluaron biomarcadores periféricos y estudios que correlacionaron dichos marcadores con las variables clínicas relacionadas con la neuroprogresión o estadificación del TB.

**Resultados:** Se presentan y se discuten los métodos y los hallazgos de 10 artículos. Los marcadores inflamatorios se determinaron con diferentes técnicas y mostraron resultados contradictorios. La superfamilia del factor de necrosis tumoral y las citocinas inflamatorias podrían tener una relación con la neuroprogresión de la enfermedad.

**Conclusiones:** El presente estudio indica que el factor de necrosis tumoral y las interleucinas pueden tener un papel en la neuroprogresión del TB. Sin embargo, se requieren estudios longitudinales con el fin de clarificar la relación entre los factores asociados con la neuroprogresión.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic, recurring and potentially progressive disease that affects between 1% and 3% of the population, and is one of the conditions that causes the most loss of life due to disability.<sup>1,2</sup> It was previously thought that its clinical characteristics and nature were only associated with affective episodes, however in recent years cognitive impairment has been described, primarily in memory, attention span and executive function, including during the euthymia,<sup>3</sup> as well as long-term progressive clinical deterioration in some patient subgroups.<sup>4</sup> Of the neurobiological explanations it has been proposed that the disease exhibits neuroprogression, which would indicate a worse outlook, a rise in relapses and possible neuroanatomical, functional and biochemical changes.<sup>5,6</sup> The allostatic load theory has been proposed to explain the neuroprogression and division in stages of the disease.<sup>7,8</sup> In this theory a physiological wear and tear in a non adaptive way in response to multiple stressors in bipolar patients could be associated with oxidative stress, inflammation and neurotrophin expression.<sup>9,10</sup> Also, various candidate biomarkers have been described for the stages of the disease, and there is consensus to search neuroimaging, peripheral inflammatory markers and genetic markers.<sup>11</sup>

Neuroprogression has led to the formulation of clinical staging models for BD I,<sup>12-16</sup> which could be useful for

diagnosis and specific interventions for each stage.<sup>14</sup> The importance of staging classification systems lies in the possibility of a stage specific treatment regimen that could prevent the progression to late stages or remission to early stages.<sup>17,18</sup> The International Society for Bipolar Disorders proposes dividing the staging into early and late, as well as the need for studies that validate and confirm the use of these models.<sup>14</sup> The division of the proposed staging models is based on clinical variables such as the number of episodes, the length of illness, psychosocial functioning, neurocognition, quality of life and response to the treatment.<sup>14,18,19</sup> But, it is essential include biological markers of progression that improved the physiopathological understanding of the disease, strengthen the clinical staging models and the search for other therapeutic targets.<sup>9,14</sup> Studies which evaluated inflammatory markers have described the key role played by interleukins (IL), tumor necrosis factor (TNF) and other inflammatory factors in the physiopathology of BD.<sup>20</sup> Many studies have evaluate the association between inflammatory biomarkers and BD.<sup>21,22</sup> However, studies that sought the association of inflammatory biomarkers with staging are scarce.<sup>14</sup>

The goal of this study was to carry out a systematic review of the literature for all available studies that evaluated the serum or plasma levels for inflammatory markers in patients with BD, and its association with stages or clinical variables related to the staging of the disease.



## Methods

### Literature Research

A systematic review of the literature was carried out following the PRISMA<sup>23</sup> statement up to June of 2015, and in the main scientific databases: PubMed, SciELO, LiLACS and PsycINFO. There were no restrictions on year of publication or country, and the keywords were divided into 2 domains: a) Inflammatory markers using the MESH terms inflammation, cytokines and interleukins tumor necrosis factor, and b) Bipolar Disorders and staging using the MeSH terms staging OR bipolar disorder. Initially repeated articles were eliminated and the selection was made based on title and abstract in order to verify that they met the inclusion and exclusion criteria. Then the complete articles were evaluated. A review was carried out on the references from the original articles, as well as on some of the revisions that were found, with the aim of identifying other publications that could have been lost. The systematic search and selection of the references was carried out by two researchers (MCR and KD) and was overseen by a third researcher (CV).

### Eligibility Criteria

#### Selection Criteria

The papers retrieved from the research were screened first by title and abstract and then by the following criteria:

1. The study population was 18 and over.
2. The studies involved patients diagnosed with BD by a structured diagnostic interview based on criteria from the DSM or CID.
3. The studies assessing circulating inflammatory markers with plasma or serum samples in vivo.
4. The studies that used classification by stages or that included in the analysis clinical variables related to staging of BD: age of onset, the length of illness the number of episodes and cognitive functions.

#### Exclusion Criteria

1. Studies evaluating genes related to inflammation and in vitro or morphological studies.

## Results

### Selected Studies

After eliminating duplicate references, 186 articles remained, which were examined by title and abstract. Of these, 139 were excluded as they were posters, preclinical or genetic studies, or they measured the effects of medication. Finally, 47 articles remained for more exhaustive review. After review, 39 articles were eliminated given that they did not correlate inflammatory biomarkers with variables related to staging. Two additional articles were obtained through cross-referencing. After finishing the selection process, 10 original articles were

included in the systematic review that met the inclusion criteria. Figure 1 shows the selection process (Figure 1).

All of the studies were cross-sectional, analytic case-control studies, except one.<sup>24</sup> There were 745 bipolar patients and 530 controls in total. In one of the studies the controls were relatives in the first degree of consanguinity,<sup>18</sup> and in another they were patients with non-affective psychosis.<sup>25</sup> All groups were matched based on sex and schooling, except one.<sup>25</sup> One study used previous studies to define the percentiles for the C-reactive protein (CRP) levels and the cognitive functioning scores.<sup>24</sup> One study included body mass index and cigarette consumption in the match.<sup>26</sup>

With regards to the clinical characteristics of the sample, 75% of the bipolar group was BD-I. Two of the studies did not define which were BD-I and BD-II,<sup>18,27</sup> 5 studies included only patients with BD-I,<sup>19,26,28–30</sup> and the remaining studies included patients with BD-I and BD-II. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the Young Mania Rating Scale (YMRS) were used for all studies to determine the status of euthymia, except for one that used the Montgomery-Asberg Depression Scale to measure depression with a cut-off point of <10.<sup>26</sup> One study did not include scales that defined the severity of the status of euthymia with respect to affective symptoms.<sup>24</sup>

The inflammatory markers were measured in serum in 7 studies,<sup>18,19,24,26,27,30,31</sup> and were measured in plasma in the studies remain. The concentration of cytokines was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)<sup>19,26,28–30</sup>, or determined the concentration by flow cytometry<sup>18,31</sup> or using enzyme immunoassays (EIA).<sup>25,27,30</sup>

The most frequently evaluated clinical variables related to BD-I staging were the age of onset, the length of illness and the number of episodes. Four studies evaluated cognitive functions<sup>24,27,29,30</sup> using, respectively, the Frontal Assessment Battery (FAB),<sup>32</sup> the Repeatable Battery Assessment Neuropsychological Status (RBAS),<sup>33</sup> the cognitive evaluation described by Gildengers,<sup>34</sup> the Wisconsin Card Sorting Test and the Rey Auditory Verbal Learning Test. One included history of psychosis<sup>25</sup> and 2 studies created a staging model which divided the patients into two groups: early and late stages of the disease.<sup>18,19</sup> The Kauer-Sant'Anna et al. study definition of stage take in account the length of the disease, and the Grande et al. study determined early and late stages based on the functional assessment, age of onset, length of illness and number of episodes. Table 1 shows the characteristics of the studies included (Table 1).

### Inflammatory Markers Evaluated in the Studies

#### Tumor Necrosis Factor (TNF) Family

The TNF family was evaluated in 7 studies. These studies find no association between TNF and age of onset of BD. Regarding the duration of illness, the only study which found a relationship of the TNF $\alpha$  with this and the number of depressive and manic episodes was the study of Kauer-Sant'Anna.<sup>19</sup> In this, the TNF $\alpha$  levels were higher in patients in both stages when compared with controls, and a greater elevation was described in the late stage when compared with those found in early stage ( $F = 12.1$ ;  $d.f. = 7, 52$ ;  $P = .001$ ). The study of Barbosa et al. (2012) showed a positive correlation between TNF $\alpha$  plasma



**Table 1 – (Continued)**

Study and year of publication	Subject group	n	Sex M/F	Age <sup>a</sup>	Diagnostic instrument	HDRS <sup>b</sup>	YMRS <sup>b</sup>	Age of onset of the disease (years) <sup>a</sup>	Duration of the disease	Number of affective episodes <sup>a</sup>	Biomarkers evaluated	Cognitive evaluation instrument
Doganavargil et al., 2013	BPI	54	18/36	39.4 (11.6)	SCID-I	<8	<6	26.9 (10.5)	12.4 (8.6)	5.7 x0001.(7.1)	TNF $\alpha$ , sTNFR1 and sTNFR2	WCST, RAVLT
Lotrich et al., 2013	control	18	5/13	38.3 (10.8)		—	—	—	—	—		
	BP	21	8/13	64.8 (9.1)	SCID-I	4.4 (2.5)	2.6 (2)	—	—	—	IL-1RA, IL-6	Gildengers
Grande et al., 2014	control	26	12/14	65.5 (8.4)		—	—	—	—	—		
	BP	115	34/81	44 (10)	SCID-I	<17	<20	27.3 (12.1)	16.4 (13.1)	13.2 (16.5)	IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IFN $\gamma$	—
Bai et al., 2014	First-degree relatives	25	6/19	41 (16)		—	—	—	—	—		
	BP/BPII	77/53	29/48	47 (11.7)	MINI	6.4 (7.6)	4.7 (5.2)	—	18.2 (11.8)	—	sTNF-R1, CRP, sIL-2R, sIL-6R	—
	control	130	46/84	41.8 (9.7)		—	—	—	—	—		

BDNF: brain derived neurotrophic factor; BP: bipolar disorder; BPNOS: bipolar disorder no other specified; CRP: C reactive protein; FAB: Frontal Assessment Battery; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; hsCRP: high sensitivity reactive C protein; IFN $\gamma$ : interferon gamma; IL-1Ra: IL-1 receptor antagonist; MINI: Mental In ternational Neuropsychiatric Interview; OPC: osteopogarina; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RBANS: Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; SCID-I: Structures Clinical Interview for DSM Disorders; sIL-2R: IL-2 soluble receptor; sTNFR: soluble receptor of tumoral necrosis factor; TNF: tumor necrosis factor; TNF: tumor necrosis factor; WCST: Wisconsin Sorting Card Test; YMRS: Young Mania Rating Scale.

<sup>a</sup> Mean (standard deviation).  
<sup>b</sup> Refers to the number of mania episodes.  
 > number of hospitalizations accounted for.

levels and the inhibitory control subtest of the FAB ( $\rho=.50$ ;  $P=.02$ ) and Doganavsargil-Baysal et al. (2013) showed a negative correlation with the RAVLT delayed recall ( $r=-.275$ ;  $P=.04$ ).

The duration of illness showed positive correlation with the soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1 (sTNFR1) in 2 studies ( $P=.36$ ;  $P=.01$ ;  $r=.278$ ;  $P=.0001$ )<sup>26,28</sup> and with the sTNFR2 in 1 more studies ( $P=.42$ ;  $P=.05$ ;  $r=.32$ ;  $P=.01$ ).<sup>28,30</sup> Furthermore, a positive correlation was found between the sTNFR1, both for the number of episodes ( $r=.428$ ;  $P=.001$ )<sup>30</sup> and for the length of hospitalization ( $P=.23$ ;  $P=.04$ ).<sup>25</sup> The other studies found no relationship between sTNFR and the studied variables. The relationship between neurocognitive impairment and TNF family were contradictory.

Table 2 shows the studies that included TNF superfamily and its correlation with clinical variables.

Serum osteoprotegerin levels (OPG) in patients with BD-I showed no correlation with the clinical variables associated with neuroprogression.<sup>25</sup>

### Interleukins

Interleukins (ILs) were evaluated in 6 studies, however not all measured the same families of ILs.<sup>18,19,25,27,31</sup> The studies that investigated correlation between ILs and clinical variables can be found on Table 3.

Hope et al.<sup>25</sup> found a positive correlation between the IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) with a history of psychosis. In the study of Lotrich et al.,<sup>27</sup> the IL-1Ra was inversely correlated with three cognitive function factors and global cognition ( $r=-.37$ ;  $P=.01$ ). The patients with high levels of IL-1Ra had worse performance in visual cognition, memory cognition, speed/executive cognition and global cognitive function. No relationship between age of onset, illness duration and number of episodes with IL-1 was found.

Three studies evaluated the IL-2 family.<sup>18,26,31</sup> Only Bai et al.<sup>26</sup> found a positive correlation between the soluble receptor of the IL-2 (sIL-2R) and the length of the disease ( $r=.133$ ;  $P=.03$ ).

The IL-6 family was evaluated in 5 studies.<sup>18,19,26,27</sup> Two studies that divided the patients into early and late stages found a relationship between the IL-6 and the stages. The Kauer-Sant'Anna et al. study found a significant decrease from the early stage (within the first 3 years of a first manic episode) to late stage (at least 10 years after the diagnosis of BD) ( $F=6.0$ ;  $d.f.=7,52$ ;  $P=.018$ ) and negative correlation with duration of illness ( $r=-0.41$ ;  $P=.001$ ). The Grande et al. study suggest the distinction of two stages: one, referred to as early stage, with better functioning, fewer episodes, late age of onset and low levels of IL-6; and the other, referred to as late stage, with a greater compromise of functioning, more episodes, earlier age of onset and raised levels of IL-6 ( $OR=-2.03$ ;  $P=.02$ ). Hope et al.<sup>25</sup> found a positive correlation between the IL-6 with a history of psychosis and the length of hospitalization ( $P<.05$ ), but no correlation with age of onset and the duration of hospitalization were found. Lotrich et al. (2014) looked a negative result for the relationship of IL-6 with cognitive function. The Soluble Interleukin-6 receptor (sIL-6R) exhibited positive correlation with the length of illness, and the levels found in patients with the disease independent of the affective status were higher than in the controls ( $r=.227$ ;  $P=.0001$ ).<sup>26</sup>

There was no correlation between the variables related to staging and the IL-4,<sup>18,31</sup> the IL-5,<sup>31</sup> the IL-10,<sup>14,19,31</sup> nor with IL-17A.<sup>18</sup>

### Other Markers

The interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) was evaluated in two studies and no correlation was found with the staging variables.<sup>18,31</sup>

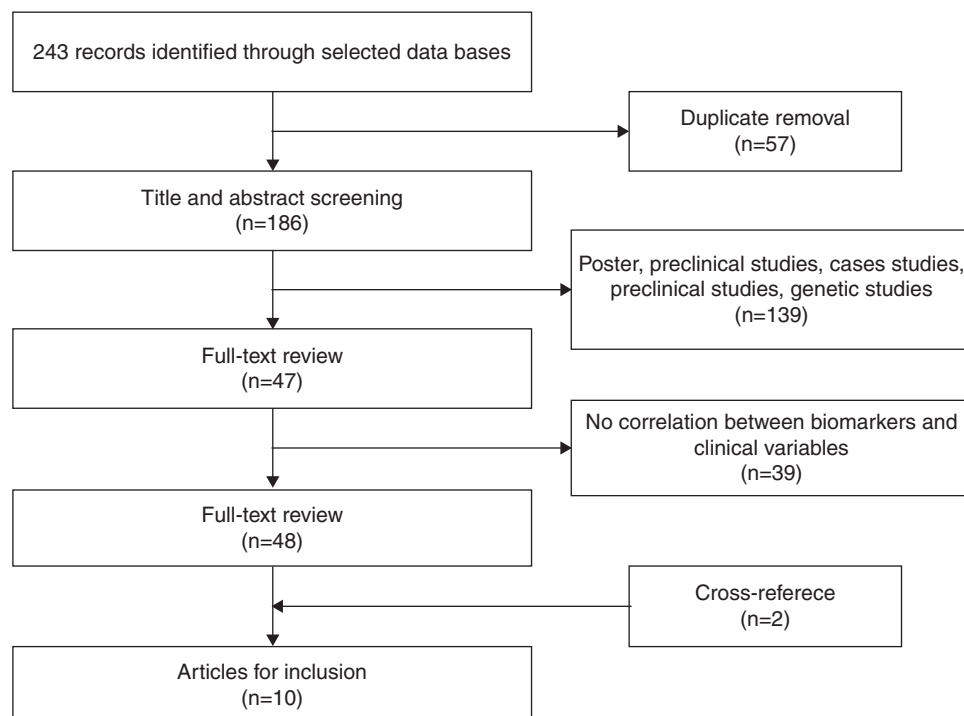


Figure 1 – Flow diagram of selection process.

**Table 2 – Studies that included the TNF superfamily and its correlation with clinical variables.**

Biomarker	Study and year of publication	Age on onset	Length of illness	Number of episodes (hospitalizations)	Neurocognitive impairment
TNF $\alpha$	Kauer-Sant'Anna et al., 2009	—	+	+	—
	Guloksuz et al., 2010	NR	NR	NR	—
	Barbosa et al., 2011	NR	NR	NR	—
	Barbosa et al., 2012	NR	NR	NR	+
	Doganavsargil et al., 2013	NR	NR	NR	—
sTNFR1	Barbosa et al., 2011	NR	+	NR	—
	Barbosa et al., 2012	NR	NR	NR	NR
	Hope et al., 2013	NR	NR	(+)	—
	Doganavsargil et al., 2013	NR	NR	+	NR
	Bai et al., 2014	—	+	—	—
sTNFR2	Barbosa et al., 2011	NR	+	NR	—
	Barbosa et al., 2012	NR	NR	NR	+
	Doganavsargil et al., 2013	NR	+	NR	NR

—: inverse correlation; —: not evaluated; + positive correlation; NR: no relationship; sTNFR: soluble receptor of the tumor necrosis factor; TNF: tumor necrosis factor.

**Table 3 – Studies that included interleukins and their correlation with clinical variables.**

Interleukin	Studies and year of publication	Variable correlated			
		Age on onset	Duration of the disease	Number of episodes (hospitalizations)	Neurocognitive impairment
IL-1Ra	Hope, 2013	NR	NR	NR	—
	Lotrich, 2013	—	—	—	+
IL-2	Guloksuz, 2010; Grande, 2014	NR	NR	NR	—
sIL-2R	Mei Bai, 2014	—	+	—	—
IL-4	Guloksuz, 2010; Grande, 2014	NR	NR	NR	—
IL-5	Guloksuz, 2010;	NR	NR	NR	—
IL-6	Kauer-Sant'Anna, 2009	—	—	—	—
	Lotrich, 2013	—	—	—	NR
	Hope, 2013	NR	NR	(+)	—
	Grande, 2014	—	+	+	—
sIL-6R	Mei Bai, 2014	—	+	—	—
IL-10	Kauer-Sant'Anna, 2009; Guloksuz, 2010; Grande, 2014	NR	NR	NR	—
IL-17A	Grande, 2014	NR	NR	NR	—

—: inverse correlation; —: not evaluated; + positive correlation; IL: interleukin; IL-Ra: antagonist receptor for IL-1; NR: no relationship; sIL-2R: soluble receptor for interleukin 2; sIL-6R: soluble receptor for interleukin 6.

Raised levels of reactive C protein (CRP) were associated with low cognitive function, greater change in global cognitive function, short-term memory, attention span, language and TMT (with t statistic;  $P < .05$ ).<sup>24</sup> Furthermore, there was a positive correlation with the length of illness ( $r = .14$ ;  $P = .01$ ).<sup>26</sup>

## Discussion

### Summary of Evidence

The results of this review suggest that TNF activity measured by TNF $\alpha$ , sTNFR1 and sTNFR2 could be related to the length of illness, the number of episodes and changes to the cognitive

function in adult patients with BD during euthymia. Raised levels of TNF $\alpha$ , sTNFR1 and sTNFR2 indicate that there may be a proinflammatory status in more advanced stages of BD. However, elevated levels have been reported when patients are suffering maniac or depressive episodes.<sup>22</sup> A possible explanation for these findings could be that the patients remain in a chronic inflammatory state, or that the raised levels in periods of euthymia owe to the cumulative effect of the affective episodes.<sup>7</sup>

Elevated levels of TNF $\alpha$  were only found in one of the studies<sup>19</sup> that measured it. This could be because of the effect of the treatment, as suggested by the comparison of patients who are free of medication with patients under treatment with lithium<sup>31</sup>; it could also be explained by the fact that TNF $\alpha$

is a more unstable molecule, and for this reason more consistent associations were found with the soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2, which are easier to detect in peripheral fluids.<sup>35,36</sup>

The results suggest that there is a relationship between the IL-1Ra and sIL-2R and specific symptoms of the disease: the IL-1Ra with the severity of cognitive function and the number of episodes, and the sIL-2R with the length of illness. Studies have found elevated levels of IL-1Ra and sIL-2R in mania episodes, but not in states of euthymia,<sup>22,37</sup> which would indicate a relationship between the IL-1 and IL-2 system and the deterioration of specific symptoms, and express a state of chronic inflammation. Further cohort studies are required that analyze the levels of these markers in mania episodes and euthymia in early and late stages of the disease, so as to clarify whether or not they are related to the stage or to specific symptoms.

The levels of IL-6 show contradictory results in the studies that were under review.<sup>18,19</sup> These differences can be explained by the lack of uniformity in the definition of early and late stages. Where Kauer-Sant'Anna define early stage those patients within first three years of a first manic episode and patients in late stage those with minimum ten years after diagnosis of BD. Furthermore, Grande considered the functioning assessment, number of episodes, age of onset and time elapsed since first episode to delimit early and late stages. In the Kauer-Sant'Anna study the IL-6 levels were found to be lower in the late stage, which could be because of the effect of the modulators on IL-6 levels, which decrease after 6 weeks of treatment according to a previous study.<sup>38</sup> Conversely the Grande study included patients with subsyndromatic symptoms, which could be related to elevated IL-6 levels. This was also the case for the Bai YM study, which found raised levels of sIL-6R in patients who have has the disease for longer. There is a correlation if one takes into account that patients with more advanced ages have greater difficulties reaching complete clinical remission and continue to suffer subsyndromatic symptoms.<sup>39</sup>

CRP is a protein generated in the liver and secreted in the blood, and plays a key role in the systematic response to the inflammation.<sup>40</sup> Elevated levels of CRP in patients with advanced age and changes to cognitive function suggest that this might be a neuroprogression marker. Nonetheless studies have shown that these levels may also be elevated in cardiovascular diseases,<sup>41</sup> for which the probability of suffering them increases with age in patients with BD.<sup>42</sup>

OPG is a soluble member from the superfamily of receptors of the tumor necrosis factor, and has a central effect on the immune system.<sup>43</sup> It is activated by proinflammatory cytokines and has been linked with the risk of suffering cardiovascular disease and diabetes.<sup>44,45</sup> However, the Hope study found no association with the severity of BD-I, which may be explained by two factors: either by the anti-inflammatory effect of IL-1Ra, which was found to be elevated and could offset OPG activation, or because the prevalence of arterial hypertension and diabetes was only 5% in the study sample, which would indicate greater specificity of OPG for these diseases and lesser for BD.

The results suggest that the levels of the IL-1, IL-2 and IL-6 families could play a key role in neuroprogression and may

be potential markers for staging diagnosis and therapeutic targets for BD-I.

### Limitations of the Studies

The studies that were reviewed have various limitations. One important limitation is that these studies are cross-sectional, meaning that researchers are unable to use causality as a variable. Additional limitations are related to small study samples, entailing a Type I error for multiple comparisons; the inclusion of patients with BD-II, which could be a possible source of error through the possibility of having neuroprogression different to BD-I; as well as the inclusion of some studies of patients with affective episodes who had previously demonstrated association with changes to the values of the inflammatory markers.<sup>26,28</sup>

Moreover there may be further sources of error that remain unmeasured. One such source could be the effect of the treatment on the inflammatory biomarker levels. These were only measured in one study, which suggests that lithium may have a confounding effect.<sup>31</sup> Likewise, the levels of inflammatory biomarker could be affected for some diseases like obesity, hypertension and diabetes that the studies did not take in count.

### Limitations of the Systematic Review

The most significant limitation of the review is that the results that relate biomarkers with variables involved in staging are the product of secondary analyses, except in 2 studies. For the Kauer-Sant'Anna and Grande studies, the main goal was to establish the relationship between inflammatory markers and TB I stages, but there was no homogeneity of criteria that split patients into stages.

Although the selection criteria were homogenous, the samples were different in some clinical variables. The mean patient age, mean length of illness and mean number of episodes were different in the studies, which makes it difficult to generalize the results.

The levels of cytokines can be affected by some conditions like the use of novel technologies, sampling, use of anticoagulants and storage.<sup>46</sup> The sample collection protocols and biochemical assays in the studies were different, which may affect the comparisons between the results.

Another limitation is the inclusion of studies with different analytical methods given the scarcity of workable studies, making the generalization of results difficult.

---

## Conclusions

Ten studies with original data, which compared inflammatory marker levels to variables related to staging, were chosen for this study. The most significant preliminary findings, although inconsistent across all studies, are that the TNF superfamily and inflammatory cytokines may have a relationship with the neuroprogression of the disease, and support the hypothesis that they may be considered stage markers based on the staging model of BD. These results strengthened the inflammatory theory of BD, and suggest that the relationships between the

inflammatory factors and clinical features of neuroprogression are complex.

Longitudinal studies are needed, with larger and multi-site samples and greater uniformity of criteria, which allow the research to establish causality, clarify the relationship between factors associated with neuroprogression, measure the effect of the treatment and facilitate the creation of stage diagnostic criteria for BD. Also, further investigations evaluating the relationship between inflammatory biomarkers and clinical variables related with early and late stages of bipolar disorders, genetic markers, imagenologic or neurocognitive variables should be performed.

### Conflicts of interest

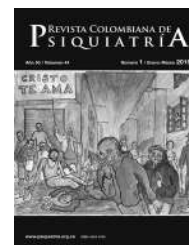
The authors have no conflicts of interest to declare.

### REFERENCES

- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:543–52.
- Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436–42.
- Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128:149–62.
- López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*. 2010;12:557–67.
- Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35:804–17.
- Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res*. 2012;46:561–73.
- Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32:675–92.
- Vieta E, Popovic D, Rosa AR, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013;28:21–9.
- Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14:667–75.
- Kupfer DJ, Frank E, Ritchey FC. Staging bipolar disorder: what data and what models are needed? *Lancet Psychiatry*. 2015;2:564–70.
- Frey BN, Andreazza AC, Houenou J, et al. Biomarkers in bipolar disorder: A positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47:321–32.
- Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord*. 2007;100:279–81.
- Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom*. 2013;82:20–34.
- Kapczinski F, Magalhães PVS, Balanzá-Martínez V, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:354–63.
- Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1366–71.
- Post RM. Mechanisms of illness progression in the recurrent affective disorders. *Neurotox Res*. 2010;18:256–71.
- McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, et al. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry*. 2010;55:486–97.
- Grande I, Magalhães PV, Chendo I, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:437–44.
- Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:447–58.
- Barbosa IG, Machado-Vieira R, Soares JC, et al. The immunology of bipolar disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21:117–22.
- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, et al. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry*. 2013;74:15–25.
- Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;144:16–27.
- Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:653–9.
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, et al. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;150:456–9.
- Hope S, Ueland T, Steen NE, et al. Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2013;145:36–42.
- Bai Y-M, Su T-P, Tsai S-J, et al. Comparison of inflammatory cytokine levels among type I/type II and manic/hypomanic/euthymic/depressive states of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:187–92.
- Lotrich FE, Butters MA, Aizenstein H, et al. The relationship between interleukin-1 receptor antagonist and cognitive function in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:635–44.
- Barbosa IG, Huguet RB, Mendonça VA, et al. Increased plasma levels of soluble TNF receptor I in patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;261:139–43.
- Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012;137:151–5.
- Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM, et al. Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28:160–7.
- Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, et al. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2010;126:458–62.
- Beato RG, Nitri R, Formigoni AP, et al. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) Preliminary data on administration to healthy elderly. *Dement Neuropsychol*. 2007;1:59–65.
- Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20:310–9.
- Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, et al. Cognitive functioning and instrumental activities of daily living in late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:174–9.

35. Fernandez-Botran R. Soluble cytokine receptors: their role in immunoregulation. *FASEB J.* 1991;5:2567-74.
36. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2000;157:683-94.
37. Tsai S-Y, Chung K-H, Wu J-Y, et al. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2012;136:110-6.
38. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, et al. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2007;104:91-5.
39. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord.* 2012;136:650-9.
40. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem.* 2004;279:48487-90.
41. Lowe GDO. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1618-27.
42. Sylvia LG, Shelton RC, Kemp DE, et al. Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disord.* 2015;17:212-23.
43. Corallini F, Rimondi E, Secchiero P. TRAIL and osteoprotegerin: a role in endothelial physiopathology? *Front Biosci.* 2008;13:135-47.
44. Bjerre M. Osteoprotegerin (OPG) as a biomarker for diabetic cardiovascular complications. *Springerplus.* 2013;2:658.
45. Montagnana M, Lippi G, Danese E, et al. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2013;45:254-64.
46. Zhou X, Fragala MS, McElhaney JE, et al. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:541-7.





## Epistemología, filosofía de la mente y bioética

# Comités de ética y salud mental



Carlos Enrique Yepes Delgado<sup>a,b,\*</sup> y Andrea Ocampo Montoya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de octubre de 2016

Aceptado el 21 de mayo de 2017

On-line el 27 de junio de 2017

#### Palabras clave:

Comité de ética

Investigación

Psiquiatría

Psiquiatría de enlace

### R E S U M E N

Los procesos de investigación, aunque están comprendidos en la objetividad de la ciencia, no dejan de estar permeados por los intereses propios de quienes los ejecutan. Por eso se han destinado comisiones de alto nivel para delimitar el alcance de los estudios y hacer un examen riguroso por los grandes dilemas que acarrear. A partir de esta premisa surgen los comités de ética, en los cuales la psiquiatría de enlace ha ocupado importantes puestos, por sus habilidades en comunicación y conocimiento del comportamiento humano.

El presente artículo pretende aportar algunas observaciones que tener en cuenta en la relación existente entre la ética y la salud mental, al abordar el escenario de los comités de ética y la importancia del desempeño de los psiquiatras en ellos, mediante la revisión de artículos clave sobre el tema. Se da una descripción detallada de la ética de la investigación, en cuanto a justificación, propósitos y deberes, haciendo énfasis en cada una de las áreas en que el psiquiatra se ve envuelto con grandes responsabilidades en el ejercicio de la toma de decisiones médicas hasta el aval en el consentimiento informado de aquellos que participan en las investigaciones médicas. Finalmente, se concluye que existen varios interrogantes respecto a la relevancia que se ha dado a estos comités en la evaluación metodológica y ética de proyectos de investigación, lo que supone mayores esfuerzos en busca de una cultura de la calidad que realce el énfasis en el sujeto de investigación

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Ethics Committees and Mental Health

#### A B S T R A C T

Although research processes are covered by the objectivity of science, they are still influenced by the interests of those who conduct them. This is why high level committees have been tasked with defining the scope of the studies and performing a thorough assessment of them, since these imply great dilemmas. This premise leads to the emergence of Ethics Committees, where liaison psychiatry has an important place due to its communication abilities and knowledge of the human behavior. This paper attempts to provide some observations to take into account when discussing the link between ethics and mental health.

#### Keywords:

Ethics committee

Research

Psychiatry

Consultation-liaison psychiatry

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caenyede@gmail.com (C.E. Yepes Delgado).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.011>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

In this work, the authors approach the question of ethics committees and the importance that psychiatrist performance has within them. This is done through a review of relevant papers on the subject. A detailed description on research ethics is provided in terms of justification, purpose and duties. Likewise, emphasis is placed on each of the areas in which psychiatrists are involved and bear great responsibilities in the medical decision-making process. Similarly, this description also includes the moment in which participants give their informed consent when taking part in medical research. Finally, we conclude that there are several questions regarding the relevance given to these committees in the methodological and ethical assessment of research projects. This in turn implies greater effort in the search for a culture of quality which highlights the emphasis on research subjects.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Como proceso cotidiano del ser humano, el deseo de conocer suele estar aceptado y valorado socialmente, además de ser deseado y promovido, incluso lleva a asignar reconocimiento a quien lo desarrolla y a fomentar la investigación en diversos ámbitos de la sociedad. El hecho de ser un deseo natural del hombre, justamente, lo expone a estar permeado por múltiples intereses, en algunos casos ajenos a la voluntad consciente de la persona. La objetividad como paradigma reiterado que sustenta la concepción clásica de la ciencia, no ha podido expurgar del quehacer investigador los componentes no racionales propios del sujeto que investiga, a pesar de los ingentes esfuerzos de algunos científicos por encubrir múltiples rasgos de subjetividad o de opción política<sup>1</sup>.

Tanto la motivación como el alcance de la investigación, surgidos de la libertad humana por el derecho y el deber de conocer, tienen implicaciones individuales y colectivas, ya que la ciencia ha pasado de ser un asunto de interés exclusivo de las comunidades científicas a tener implicaciones en toda la sociedad. Es así que las políticas públicas que definen la investigación reflejan la prioridad que se le da en los diferentes países del mundo, al nombrar en muchos casos comisiones de alto nivel para delimitar el alcance de los estudios, y dichos lineamientos aparecen sujetos a los intereses que reflejan el ejercicio de la política, expresados en actos legislativos de diversa índole. Lo anterior imprime múltiples tensiones en el ejercicio de investigación, que supera con creces el ámbito meramente cognitivo y se traslapa con valores como la justicia, el bienestar y la libertad, entre otros<sup>2</sup>.

Además del reconocimiento que merecen las ciencias biomédicas, gracias al impacto en la protección de la salud de las personas, no solo en los ámbitos físico y social, sino en lo psíquico, algunas de sus prácticas asociadas a la investigación exigen un riguroso examen por los grandes dilemas que acarrearán. Dicha evaluación implica revisar los procesos de investigación, la responsabilidad de su finalidad y la validez y aceptabilidad de los medios, además de verificar la legitimidad de quienes definen estas prácticas<sup>3</sup>, más si se asocian con la salud mental de las personas. Con el fin de cumplir estos objetivos, se ha hecho indispensable la creación de comités conformados por personas con amplios conocimientos éticos. Asimismo, en la búsqueda de habilidades comunicativas, educativas, de relaciones culturales y trabajo en equipo<sup>4</sup>, un grupo

selecto de psiquiatras se ha visto fundamentalmente implicado en los comités para dar continuidad a estos procesos de manera exitosa.

### ¿Qué es un comité de ética?

Según la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), un comité de bioética «se encarga de abordar sistemática y continuamente la dimensión ética de a) las ciencias médicas y de la salud; b) las ciencias biológicas, y c) las políticas de salud innovadoras. El término “comité de bioética” denota un grupo de personas que se reúnen para abordar cuestiones no solo factuales, sino también de carácter profundamente normativo». Es así que se cuestionan y estudian en rigor determinados valores individuales y sociales, lo que equivale a evaluar las conductas propias y de los demás. Aunque inicialmente se crearon con el fin de acompañar a los médicos en las decisiones de conducta en dilemas de carácter moral, hoy se los requiere en la evaluación de proyectos de investigación biomédica en seres humanos y asesoran a gremios de profesionales y a quienes formulan políticas públicas. Específicamente, los profesionales que atienden la salud mental han ejercido un importante papel en dichos comités, que van desde funciones educativas sobre elementos para la evaluación mental y habilidades comunicativas y organizacionales para la reflexión ética, pasando por elaboración de políticas relacionadas con tratamientos decisivos y en controversia, hasta el abordaje de los casos complicados en los cuales las emociones y los juicios morales son factores inseparables de la valoración ética<sup>5</sup>. Actualmente se reconocen 4 tipos de comités de ética: comités de bioética de carácter normativo o consultivo (CNC), comités de asociaciones médicas profesionales (AMP), comités de ética médica u hospitalaria (CEH) y comités de ética en investigación (CEI)<sup>6</sup>.

Según el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, el comité de ética en investigación es la organización responsable de garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los seres humanos involucrados en un estudio clínico por medio de la revisión, la aprobación y el seguimiento constante del proyecto de investigación, las enmiendas y el consentimiento informado de los participantes del estudio, entre otros documentos relacionados. Esta evaluación siempre debe estar dirigida hacia la integridad del participante en el estudio, por

encima de la factibilidad que implica la realización de un estudio de investigación en un centro o institución prestadora de servicios de salud. Por esta razón, el comité de ética es la máxima autoridad dentro del centro de investigación para el mantenimiento de la integridad del participante en una investigación<sup>7</sup>.

Además de los problemas bioéticos que suscitan las investigaciones, las relaciones con los participantes son clave para una labor impecable en los estudios. Aquí tiene cabida la psiquiatría y específicamente la psiquiatría de enlace, al ocupar incluso importantes lugares en las mesas de discusiones, en la medida que se asienta como la forma más humanística de las ciencias médicas, estableciendo amplia familiaridad con muchos de los problemas clínicos a los que se enfrentan los comités que muestran fuertes habilidades de trabajo en labores éticas, contenidas en facilidad de comunicación, conocimiento de la conducta humana y evaluación de la capacidad mental de los participantes. La medicina psicosomática se encuentra en una privilegiada posición para ejercer el liderazgo en los comités de ética, por su experiencia y cercanía en la aplicación de principios éticos<sup>8</sup>.

### *Justificación de la evaluación ética*

El mayor reto al que se enfrenta la ética de la investigación en el mundo es la aplicación de principios éticos universales (respeto por las personas, beneficencia y justicia) en diferenciados contextos culturales, los cuales involucran múltiples sistemas de salud que, a su vez, desarrollan sus propios parámetros de medición y evaluación de la atención. Dichos principios no surgieron de la nada. Antecedentes nefastos de la historia de la humanidad, en relación con someter a personas a los riesgos de investigaciones que no se guiaban por buenas prácticas clínicas, permitieron que hoy se cuente con un arsenal de directrices internacionales que pretenden blindar a la sociedad del inminente riesgo de investigar sin responsabilidad, entre ellos el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial 2013<sup>9</sup> y el Informe Belmont, entre otros. Las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, conscientes de su limitación para dar respuesta a todos los interrogantes de orden moral suscitados al investigar, establecen que se deberá respetar los estándares éticos universalmente aceptados en consonancia con valores culturales locales en aspectos no sustantivos. De este modo se pretende fomentar la investigación biomédica con alto nivel ético y científico al orientar a investigadores, patrocinadores y comités de ética sobre los estándares esperados en la formulación, la conducción y el seguimiento de los estudios<sup>10</sup>.

Entre los principios éticos universales, aparece inicialmente el respeto a las personas, el cual incluye el respeto a la autonomía de quienes tienen plena capacidad de deliberación y la protección contra daño o abuso de personas con algún grado de vulnerabilidad o dependencia física, mental o social. De otro lado, la beneficencia exige el máximo beneficio y el mínimo daño, lo que implica sopesar la razonabilidad de los riesgos según el beneficio esperado, en el marco de diseños de

investigación válidos y de personal responsable idóneo para el desarrollo de los estudios. La prohibición de causar daño deliberadamente es una premisa de la beneficencia que suele expresarse como un principio independiente de no maleficencia. Por último, la justicia, desde una perspectiva de justicia distributiva, obliga a un trato moralmente correcto de los sujetos, lo que implica distribuir equitativamente las cargas y los beneficios entre los participantes en la investigación, teniendo en cuenta edad, sexo, estado socioeconómico, cultura, consideraciones étnicas y rasgos psicológicos. Este último principio tiene consecuencias directas tanto para las personas en condición de vulnerabilidad, que requieren protección especial específica, como para las poblaciones de regiones y países de bajos ingresos para garantizar que tras la investigación su situación de salud mejore o por lo menos no empeore<sup>10</sup>. Justamente con el ánimo de proteger a la población vulnerable expuesta a participar en investigación, el CIOMS presenta una versión actualizada, que recientemente ha entrado en vigencia<sup>11</sup>.

En la ética psiquiátrica, el principio de respeto por la autonomía es el más discutido. Se compromete la autonomía de un paciente en aquellos casos en que se coaccione externamente o que haya una facultad mental reducida en comprensión, intencionalidad o capacidad de tomar decisiones voluntarias, por lo que la valoración del psiquiatra se orienta a legitimar el propio consentimiento informado. Tanto la autonomía como el consentimiento informado son expresiones que desde los años setenta dan cuenta de la reducción de la concepción de la bioética que se tenía hasta aquel entonces, al aplicarse al ámbito biomédico desde la perspectiva anglosajona individualista que se sustenta en la autonomía de los sujetos sociales ligados a los principios de beneficencia y no maleficencia, pero subordinando el asunto de la justicia en términos del colectivo a un segundo plano. El sobredimensionamiento de la autonomía de la bioética norteamericana fortaleció una visión individualista y singular de los conflictos expresada en una gran industria multinacional de consentimientos informados para los sujetos que reciben tratamientos médicos y son objeto de investigación, que parte de considerar acríticamente autónomas a todas las personas, independientemente de su nivel socioeconómico y su escolaridad<sup>12</sup>.

En relación con la autonomía, vale preguntarse quién decide en realidad en el escenario de la medicina y de las intervenciones terapéuticas, ¿acaso una persona suficientemente informada?, ¿qué tan consciente es realmente el propio investigador de los riesgos que el otro corre?, pues suele basarse en estadísticas y evidencias que con frecuencia ni siquiera se toma el trabajo de evaluar críticamente, pues se presume incuestionables por provenir de alguna autoridad de la misma disciplina y/o de grandes industrias farmacéuticas que llevan muchos años haciendo investigaciones en el campo y son quienes a menudo ofrecen alternativas terapéuticas para los mismos pacientes. Un paciente racionalmente podría preguntar a su médico a cuántas personas ha expuesto previamente al riesgo en mención y cómo han sido los resultados, pero por un asunto de «natural» subordinación y de terminar teniendo que confiar, y siquiera sospechar que su médico tratante no está a la altura de su necesidad resultaría aterrador, de ahí que simplemente subordina su decisión y tiene que confiar.

Esta reflexión exige detenerse un momento para explorar algunos referentes en relación con el concepto mismo de la autonomía, pues esta deberá entenderse desde la perspectiva de la vulnerabilidad humana, la cual es ontológica, ética, social, espiritual, física y cultural. De ahí que la autonomía no pueda considerarse absoluta en ninguna circunstancia, sino que se construye en grados más complejos que pueden incluir ausencia de coacción externa, libertad de decisión, elección basada en la racionalidad y en el reconocimiento y asunción de unos valores morales. Lo anterior no obsta para que, a partir de reconocer la ambigüedad de la condición humana, se pueda diferenciar la autonomía de la acción autónoma, lo que se hace evidente cuando una persona autónoma se muestre heterónoma en algunas acciones y viceversa, de ahí que la autonomía humana jamás sea puramente autónoma, máxime si se enfrenta a grandes determinantes sociales y tradiciones simbólicas en las cuales está inmerso<sup>13</sup>; esto se aplica no solo al personal expuesto a intervenciones terapéuticas y de investigación, sino también al propio personal de salud.

De ahí el llamado al personal sanitario para que, independientemente de la cantidad y la calidad de la información que consideren tener, evite tomar la decisión por el otro, entre otras cosas por la cantidad de intereses no declarados que suelen acompañar el proceso cotidiano de tomar decisiones, sumada al hecho de que, cuando alguien se cree poseedor de alguna verdad, automáticamente le da por imponérsela a otros. Esto último cobra especial sentido en el escenario de la salud mental, pues con múltiples razones se afirma tener «criterios técnicos» para rotular como enfermo mental a alguien que un profesional evalúa desde una preestablecida nosología que caracteriza diversos síntomas como expresiones de procesos patológicos, ante los cuales la respuesta suele ser terapéutica medicamentosa y puede acarrear grandes consecuencias.

La no maleficencia toma un papel protagónico sobre la autonomía, y más allá de los intereses de los investigadores, debe primar el mejor destino posible para el paciente, especialmente en los casos en que está deteriorada la capacidad de deliberación. Justo en dicho escenario podría darse una tensión entre el abordaje que da la psiquiatría y el que ofrece la bioética, pues operan con nociones distintas de capacidad; mientras para el primero se trata de determinar si la persona es competente, para el segundo lo importante es la capacidad para tomar decisiones, situación que debe representar una oportunidad de sinergia en la argumentación conjunta construida a partir de las distintas posturas<sup>14</sup>.

#### **Naturaleza de los comités de ética**

El ámbito de influencia de los comités de ética puede ser nacional e internacional. En cada país, las instituciones, las localidades, las regiones o incluso la totalidad del territorio podrán contar con ellos, según se defina en las políticas de cada nación, y se tendrá en cuenta su carácter de multidisciplinario, multisectorial y plural para lograr una evaluación integral de los proyectos<sup>15</sup>. Debido a las características y el nivel de responsabilidad que tienen los comités de ética, deben ser competentes y optimizar sus procesos administrativos, para lo que requieren apoyo financiero. Una evaluación descentralizada de las investigaciones, con pautas unificadas por

país y con sistemas de información que permitan la conformación de redes y establezcan revisión por niveles entre comités, puede generar sistemas de evaluación ética más eficientes y con mayores coberturas acordes con las necesidades de cada región, y así aportar a la más alta calidad ética y científica de la investigación biomédica<sup>10</sup>.

Dentro del carácter multidisciplinario de la conformación de los comités de ética, algunos autores ponen gran énfasis en la importancia de una perspectiva clínica psiquiátrica y, como la psiquiatría de enlace está bien posicionada para asumir el papel de éticista en lo referente a la elección del tratamiento y la evaluación de la capacidad mental para la toma de decisiones médicas. En las últimas décadas, con el reconocimiento de la importancia de los temas éticos, esta labor ha sido relegada a consultores éticos, pues muchas de las labores se han visto solapadas en numerosos dominios. Sin embargo, la responsabilidad clínica y administrativa sigue siendo del psiquiatra, sobre todo de la especialidad de la medicina psicosomática ejercida por muchos de ellos<sup>16</sup>.

#### **Propósito, responsabilidades y composición de los comités de ética**

El propósito de un comité de ética al evaluar la investigación biomédica, es el cuidado de la seguridad y bienestar de todos los participantes. Los objetivos de las investigaciones no podrán estar por encima de la salud y el bienestar de los sujetos que participan en ella, y allí la salud mental tiene un papel crucial, pues conjugar esta responsabilidad de representar el interés de los potenciales participantes teniendo en cuenta las necesidades de los investigadores y las exigencias de entes de regulación y control se convierte en un desafío permanente para los comités de ética<sup>15</sup>.

Las responsabilidades básicas de los comités de evaluación ética y el papel que el psiquiatra en calidad de experto puede tener son:

- Determinar que todas las intervenciones propuestas, particularmente la administración de fármacos y vacunas o el uso de dispositivos médicos o procedimientos que se desarrollarán, son aceptablemente seguras para realizarse en seres humanos o verificar que otro cuerpo de expertos competentes lo haya determinado. En este aspecto los psiquiatras tienen mucho que aportar desde su conocimiento de posibles efectos deletéreos para la salud mental de las personas involucradas en investigación o expuestas a determinados medicamentos e intervenciones.
- Determinar que la investigación propuesta es científicamente válida o verificar que otro cuerpo de expertos competentes lo haya determinado así. Una sólida formación del psiquiatra en aspectos básicos de epidemiología, medicina basada en la evidencia y lectura crítica le permitirá cumplir cabalmente con esta responsabilidad.
- Asegurar que todas las preocupaciones éticas que surjan de un protocolo se encuentren satisfactoriamente resueltas, tanto en sus principios como en su práctica. La experiencia clínica del psiquiatra y, en ella, los dilemas éticos que afronta a diario favorecen su disposición a encararlas.
- Considerar las calificaciones de los investigadores, incluida su formación en investigación, y las condiciones del lugar

en que se realizará la investigación con el fin de garantizar el desarrollo seguro del ensayo. Un riguroso análisis del contexto del estudio y de sus participantes desde la experiencia del clínico que atiende la salud mental podría anticipar dificultades prevenibles en la investigación.

- Conservar registros de las decisiones y tomar medidas para el seguimiento del progreso de los proyectos de investigación<sup>7</sup>. El acompañamiento que se pueda ofrecer no solo al proyecto, sino a los participantes en él, con el fin de identificar tempranamente posibles alteraciones de los aspectos sensitivos de la conducta sería un aporte relevante de los expertos en salud mental.

Para su efectivo funcionamiento, los comités de ética deben establecer su propio reglamento, que refleje su código de conducta y su política de gestión de conflictos de intereses, a la luz del cumplimiento de las normas en buenas prácticas clínicas y, en Colombia, las directrices del INVIMA (Guía para la evaluación y seguimiento de protocolos de investigación Código: ASS-RSA-GU039 Versión: 02 Fecha de Emisión: 05/05/2016 y Guía para los comités de ética en investigación Código: ASS-RSA-GU040 Versión: 00 Fecha de Emisión: 01/04/2015), y las normas que hoy rigen tanto aspectos relacionados con el consentimiento informado y el nivel de riesgo de las investigaciones (Resolución 8430 de 1993) como las buenas prácticas clínicas en Colombia (Resolución 2378 de 2008), además de los lineamientos para el correcto diligenciamiento de la historia clínica: Resolución 1995 de 1999. En ese mismo sentido, los comités deben garantizar la seguridad y confidencialidad en la administración documental tanto física como magnética, y hacer públicos los procedimientos que permitan establecer de manera transparente la autoridad que los rige, las funciones y las características de sus miembros y actuar en consonancia. En relación con las normas nacionales sobre comités de ética hospitalaria, el país cuenta con la Resolución 13437 de 1991, por la cual se constituyen dichos comités y el Ministerio de Salud de Colombia adopta el Decálogo de los derechos de los pacientes.

La constitución de los comités de ética deberá garantizar una evaluación integral y competente de las exigencias éticas y científicas, para lo cual sus integrantes representarán diferentes disciplinas médicas y no médicas, así como sectores con múltiples intereses, entre ellos los de la comunidad, y equilibrados por sexo y edad<sup>15</sup>. Los comités de ética deben definir en su reglamento los criterios de elección y recambio de sus integrantes, así como los cargos y responsabilidades, el número mínimo para deliberar y decidir, la periodicidad de sus reuniones y el cronograma de capacitación según sus requerimientos<sup>6</sup>. De ser necesario, se puede contar con consultores independientes que cumplan funciones técnicas específicas y de evaluación, para garantizar que la calidad de su labor no se afecte por la demanda de proyectos que evaluar<sup>7</sup>; allí los psiquiatras podrían participar activamente como peritos de la validez de la deliberación compartida, establecida mediante la información adecuada, la motivación, el consenso y la evaluación de la decisión consentida, así como la legitimización de la coerción cuando sea necesario<sup>17</sup>. Asimismo es necesario que los integrantes de los comités de ética firmen acuerdos de confidencialidad respecto de lo tratado en las reuniones y que quede constancia de las

diferentes posiciones y la discusión realizada a partir de los dilemas éticos analizados, así como el fallo final que refleje y exprese una preferencia por el consenso<sup>18</sup>.

En relación con el perfil de los miembros del comité de ética, es recomendable contar con personal que tenga alguna de las siguientes características: profesional de medicina; formación en bioética; formación en ciencias sociales; conocimiento en metodología de investigación, epidemiología o estadística; experiencia en investigación clínica; profesional del derecho; químico farmacéutico; sacerdote o religioso. Quien represente a la comunidad y a los participantes de los estudios debe poseer una actitud crítica y ser capaz de defender los derechos de sus representados, idealmente a partir de haber sido sujeto de investigación<sup>19</sup>. En el personal clínico, se podría destacar la función que los expertos en salud mental cumplen por cuanto tienen un enfoque mucho más reflexivo para la resolución de problemas y poseen mayor capacidad para trabajar cooperativamente, interés por la ética, tolerancia por razones ambiguas y capacidad de trabajar fuera de un marco de referencia científico<sup>5</sup>.

### *Evaluación de riesgos en investigación clínica*

La idoneidad ética depende de la capacidad para proteger a los participantes en investigación del exceso en los riesgos<sup>19</sup>. En vista de que aún no se cuenta con un marco sistemático para evaluación de riesgos en investigación, tanto los investigadores como los financiadores y hasta las juntas de revisión confían casi exclusivamente en sus propios juicios desde la intuición, los cuales están plagados de sesgos bien documentados, lo que se traduce en la posibilidad de desprotección de los sujetos de investigación; si se observa con detalle en posibles afecciones de la salud mental, sin duda sería aún mayor el problema. En este sentido, se ha propuesto un método llamado evaluación sistemática de riesgos en investigación, que mide los riesgos de las intervenciones en investigación comparándolos con los de otras actividades conocidas que se han considerado aceptables. A través de 4 pasos, el método propone identificar los posibles daños que puede causar la intervención propuesta, clasificar la magnitud de los daños potenciales en una escala de 7 niveles, estimar la probabilidad de cada posible daño y compararla con la probabilidad de daño de la misma magnitud que ocurre como producto de la actividad de comparación apropiada. La experiencia de los psiquiatras en la aplicación de escalas de diagnóstico podría disponerlos a realizar idóneamente dicha evaluación. Así se minimiza la influencia de los sesgos en la evaluación de riesgos en investigación y se protege mejor del exceso de riesgos a los participantes<sup>20</sup>.

### *¿Qué hace ética a una investigación clínica?*

A partir del marco teórico normativo internacional sobre estándares éticos universales, existen ciertos requisitos para lograr que una investigación clínica sea ética: el valor, referido a la importancia científica, clínica o social de la investigación, sea por ofrecer mejoras a la situación de salud física y mental de individuos o comunidades, o por el aporte realizado al conocimiento derivado de la investigación; la validez científica respaldada en que el estudio propuesto sea riguroso

metodológicamente; la selección equitativa de los potenciales sujetos en cuanto a distribución de cargas y beneficios; establecer una relación favorable entre riesgo y beneficio en el contexto de la práctica clínica estándar y el protocolo de investigación minimizando los riesgos y aumentando los potenciales beneficios, de tal forma que estos beneficios individuales y el conocimiento adquirido por la sociedad superen los riesgos; evaluación independiente; consentimiento informado, que debe garantizar que los individuos han sido informados de lo concerniente a la investigación y que autorizaron voluntariamente su participación, y protección de la privacidad de los sujetos reclutados, que deben tener la oportunidad de retirarse, y supervisar su bienestar durante el estudio<sup>20,21</sup>.

### **Educación de los comités**

La formación y capacitación continuas de los miembros de los comités de ética, además de ser una necesidad, es una obligación por el nivel de responsabilidad que acompaña el ejercicio de su función. En este sentido, quien recién ingresa debe tener la inducción y la capacitación inicial necesarias. Posteriormente se debe contar con un programa de capacitación en aspectos sustantivos de ética y otros temas relacionados que permitan cualificar el trabajo realizado, enriquezcan la calidad de las discusiones en el comité y legitimen las decisiones tomadas<sup>15,22</sup>.

Directrices internacionales proponen tener en cuenta temas como introducción a la filosofía, evaluación de diseños de investigación, bioética, ética en investigación, consentimiento informado, salud pública, derechos humanos, cultura, antropología y sociología, grupos humanos en condiciones de vulnerabilidad en que los aspectos psíquicos tienen gran relevancia, etc.<sup>22</sup>, así como se recalca significativamente el aprendizaje en medicina psicosomática para obtener mayor conocimiento de temas éticos, razonamiento moral y directrices de organización, además como habilidades para identificar la naturaleza de la incertidumbre en la toma de las decisiones<sup>8</sup>. Una vez están en marcha los programas de capacitación, se espera que los comités inicien procesos de evaluación y autoevaluación, al punto de que puedan incluso rendir cuentas de sus actuaciones públicamente y así ganar en legitimidad tanto institucional como social.

### **Consideraciones sobre dictámenes y seguimiento**

La oportunidad en la respuesta que el comité de ética dé a las solicitudes de protocolos de investigación es un factor clave no solo de competitividad en el mundo moderno, sino de responsabilidad social por el impacto que las investigaciones puedan tener. Es apenas obvio que la calidad de la evaluación es más importante que la premura, pero si la dinámica de los comités permite armonizar ambas características responsablemente, se logra más eficiencia y efectividad del comité.

La comunicación emitida por el comité de ética tra el término de la sesión debe contener la fecha, el sitio y el nombre del comité que tomó la decisión, y hacer una declaración explícita de la decisión tomada, que puede ser aprobar con o sin recomendaciones, condicionar la aprobación al cumplimiento de requisitos éticos o científicos o rechazar el proyecto de investigación.

En el caso de un fallo condicionado, el comité debe estar atento al cumplimiento de los requisitos antes de la aceptación y el inicio del estudio. En caso de rechazo, se debe describir los motivos que llevaron a dicha decisión<sup>15</sup>. En caso de aprobación, se recomienda a los investigadores conservar el comunicado del comité de ética, pues suele ser un requisito exigido por los editores de las revistas científicas para la publicación.

Es importante reconocer que la labor y la responsabilidad del comité de ética al aprobar un protocolo apenas comienza, ya que debe realizar y documentar el seguimiento de los protocolos aceptados hasta su terminación. Para ello es fundamental establecer mecanismos claros de comunicación con todos los involucrados en el proyecto que permitan eficazmente dar respuesta y tomar decisiones en cuanto a enmiendas realizadas al protocolo inicial, para proteger la integridad de los sujetos del estudio con énfasis en los aspectos relacionados con la salud mental de los participantes, en lo que se incluye además realizar trabajo de campo en cualquier momento para verificar las condiciones de reclutamiento ofrecidas en el proyecto, la aplicación de las intervenciones propuestas, etc.

### **El consentimiento informado en situaciones especiales**

El consentimiento informado se ha sido constituido en el pilar de cualquier investigación científica que se reconozca como ética. Comprende el reconocimiento de una información clara brindada por el equipo de investigación al sujeto partícipe en un estudio, que se precede además de motivación, consenso y evaluación para asegurar una adecuada deliberación que establezca pleno conocimiento de los procedimientos y riesgos a los que se está expuesto. Para aprobarlo deben estar clarificados asuntos básicos de voluntariedad, validez y autenticidad de la capacidad<sup>8</sup>.

En relación con el consentimiento informado, suena muy sencillo aparentemente explicar las ventajas y los riesgos a los que se expondrán las personas, pero esto se cumpliría en el caso de personas serenas, razonables y con información suficiente respecto de un asunto intrascendente que no afecte a su seguridad, como la compra de un utensilio o un vestido. La realidad del escenario de investigación es muy diferente, pues la incertidumbre y el miedo suelen acompañar su proceso de decisiones, sus dudas frente a la seguridad de la intervención que le ofrecen y hasta de la idoneidad de quien se lo ofrece, asunto este ante el que se sobreponen atribuyendo al terapeuta habilidades sobrehumanas. Ni mencionar cabe la no declarada incertidumbre propia de quien ofrece la alternativa terapéutica, que suele mostrarse como ajeno a la duda, so pena de perder todo crédito y confianza.

Por otro lado, se parte del supuesto de que los consentimientos informados están escritos en términos inteligibles para los invitados a participar en la intervención, asunto este que deberían garantizar los comités de ética por demás, pero en la práctica es frecuente que, ante el hecho de enfrentarse a una seguidilla de términos técnicos sin sentido para quien lee los primeros párrafos del largo texto mencionado, en el caso de los ensayos clínicos aleatorizados principalmente, terminan sintiéndose presionados consciente e inconscientemente por el médico tratante y por ellos mismos a firmar aun sin leer

completamente y sin comprender en profundidad las implicaciones del compromiso adquirido.

Hablar de consentimiento informado requiere necesariamente la apropiación de ese asunto específico de las relaciones entre seres humanos llamado comunicación, que comprende unos intercambios con participación recíproca y comprensión. La comunicación efectiva está ligada necesariamente al lenguaje como vocabulario propio que permite expresar ideas, sentimientos y comportamientos y posibilita una mejor argumentación en perspectiva de mayor racionalidad y coherencia<sup>12</sup>.

El consentimiento informado consciente de un individuo puede afectarse por una serie de factores que claramente reducen la autonomía, entre los que se cuentan la compulsión, sea interna (impulsos neuróticos, obsesiones, inhibiciones e incapacidades) o externa (riesgos exteriores o amenazas), y la ignorancia o las creencias erróneas. Al revisar la literatura con mayor detalle, se encuentra que las limitaciones de la autonomía pueden expresarse de diferentes modos, como incapacidad para comunicar una elección, comprender una situación, entender información recibida, ofrecer razones y que sean racionales y además que sopesen el riesgo beneficio, lo que se traduce finalmente en una incapacidad para tomar una decisión razonable<sup>13</sup>.

En este sentido, queda en evidencia que los pacientes psiquiátricos se encuentran en una desventaja que se explica por su limitada autonomía, dada por la capacidad de decisión reducida. Es común encontrar que esta restricción lleve incluso a privar de la libertad o utilizar la coacción, pero esto no puede significar que se los utilice como sujetos de investigación, a menos que esté demostrado que los beneficios superan a los riesgos<sup>23</sup>. En estos casos, un comité de ética para la atención de la salud mental recomienda un ideal de deliberación común, que consiste en información, motivación, consenso y evaluación. Se reconoce que hay situaciones que se salen de las especificaciones tradicionales y pueden tomarse en consideración para una coerción forzada pero consentida, en caso de que haya escaso dominio del propio comportamiento, amenaza de daño grave para la integridad o que la relación entre el daño y la coacción sea marcada, en cuyo caso esta no debe exceder el alcance del menoscabo<sup>17</sup>. Una buena comunicación entre el equipo psiquiátrico especializado y los pacientes es clave determinante para la corrección de problemas éticos que puedan surgir con el advenimiento del estudio<sup>24</sup>.

### **Desafíos que afrontar en los comités de ética**

Son significativas las diferencias en cómo laboran los comités de ética en el mundo dependiendo de la región, de modo que la frecuencia de reunión de estos en países del norte son regularmente más de 1 al mes, mientras en los países del sur suelen ser 3 por año<sup>6</sup>. Esta situación plantea interrogantes respecto del número de proyectos que reciben los comités de los países desarrollados, el capital dedicado a la investigación, el recurso humano dedicado a la formulación y evaluación de proyectos de investigación, el desarrollo tecnológico que permite realizar el trabajo más eficientemente, el compromiso y la disciplina de las instituciones y los profesionales en la constitución y el desarrollo de comités de ética en investigación, la

capacidad instalada y la apuesta por el cumplimiento de estándares internacionales para ser centro de referencia en investigación y evaluación de proyectos, etc.

En Latinoamérica se hace evidente la limitación que muchos comités de ética en investigación tienen respecto a su capacidad de realizar evaluación metodológica y ética de proyectos de investigación, y de existir, tienden a tener más experiencia en acompañamiento de estudios de la industria farmacéutica y menos en investigación en ciencias sociales. Es frecuente encontrar que su funcionamiento se reduce a una carga burocrática o incluso a convertirse en instancias de poder, que incluso desconocen la importancia de ser plurales y multidisciplinarios y subestiman la participación social. Con frecuencia la escasa formación en aspectos como ciencia, ética, moral, derecho y política estrechan la mirada de quienes dictaminan sobre los proyectos de investigación<sup>20</sup>.

Rodríguez Yunta en *Acta Bioethica*<sup>19</sup>, plantea que la mayoría de los investigadores no entienden o valoran el control ético ni está claro que se intente contribuir al desarrollo social de Latinoamérica. Se adolece de un proceso de evaluación formal de proyectos de investigación en muchas instituciones y el comité solo se reúne esporádicamente o a solicitud y no existe una clara diferenciación entre los comités de ética hospitalaria y los comités de ética en investigación. Hay escasa capacidad administrativa y de financiamiento de los comités de ética. Existe la convicción en algunas instituciones de que los protocolos de investigación internacional no requieren un análisis local, pese a que la mayoría de los protocolos analizados son externos. Muchos de los miembros de los comités de ética desconocen completamente su función y falta mayor capacitación. El número de profesionales idóneos para evaluar protocolos de investigación es insuficiente. Los mecanismos de supervisión y control para informar de los eventos adversos aún son deficientes, ni qué decir de las afecciones de la salud mental. Las normas de los diferentes países en relación con la regulación ética de la investigación en seres humanos aún es deficiente, o no se aplica, y solo en algunos países se cuenta con comités de ética nacionales que regulen y controlen el trabajo de los comités regionales e institucionales.

Por todo lo anterior, hay una urgencia manifiesta en toda Latinoamérica de mejorar la calidad y la cobertura de la formación en bioética tanto entre profesionales de la salud y de otras áreas del conocimiento como entre los investigadores y los miembros de los comités de ética institucionales, con el fin de aumentar la capacidad de respuesta a los enigmas y dilemas éticos a que se enfrentan con el desarrollo de la investigación en seres humanos. Afortunadamente, en Colombia algunas instituciones prestadoras de servicios de salud y sus respectivos comités de ética vienen realizando esfuerzos importantes por desarrollar una labor sistemática y con mayor rigor, producto del aprendizaje continuo y de la decisión de avanzar en una cultura de la calidad y la seguridad del paciente, con especial énfasis en el sujeto de investigación.

---

### **Conflicto de intereses**

Ninguno.

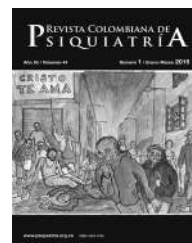
## Agradecimientos

Muy especialmente al Dr. Juan David Figueroa, ético natural y de formación, por sus valiosos aportes al manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rovaletti ML. Las exigencias de una ética del conocer. *Acta Bioethica*. 2002;8.
2. Elias N. *La civilisation des moeurs*. París: Calmann-Lévy; 1973.
3. Comité Consultatif National de Bioethique, Michaud J, editor. *Étique et connaissance. Réflexions sur l'éthique de la recherche biomédicale*. París: La documentation Française; 1990.
4. Talbott JA, Mallott DB. Professionalism, medical humanism, and clinical bioethics: the new wave— does psychiatry have a role? *J Psychiatr Pract*. 2006;12:384-90.
5. Engel CC. Exploring the role of the ethic committee psychiatrist. *HEC Forum*. 1992;4:360-71.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). División de ética de la ciencia y la tecnología. Guía número 1. Creación de comités de bioética. París: UNESCO; 2005. SHS/BIO-2005/01.
7. Guía para los comités de ética en investigación: INVIMA, Código: PM05-ECT-G15. Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA, Ministerio de Salud y Protección Social; 2012.
8. Geppert CMA, Cohen MA. Consultation-liaison psychiatrists on bioethics committees: opportunities for academic leadership. *Acad Psychiatr*. 2006;30:416-21.
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310:2191-2194.
10. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos, preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: CIOMS; 2002.
11. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans*. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016 [citado 23 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.cioms.ch>.
12. Garrafa V, Osorio L. Epistemología de la bioética: enfoque latino-americano. *Rev Colomb Bioet*. 2009;4:73-92.
13. Torralba F. Los límites del principio de autonomía Consideraciones filosóficas y bioéticas. *Ars brevis*. 2000;6:355-76.
14. Schneider PL, Bramstedt KA. When psychiatry and bioethics disagree about patient decision making capacity (DMC). *J Med Ethics*. 2006;32:90-3.
15. Guías operacionales para comités de ética que evalúan investigación biomédica. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000.
16. Steinberg MD. Psychiatry and bioethics An exploration of the relationship. *Psychosomatics*. 1997;38:313-20.
17. Liégeois A, Eneman M. Ethics of deliberation, consent and coercion in psychiatry. *J Med Ethics*. 2008;34:73-6.
18. Hottois G. Qué es la bioética? *Chemins Philosophiques*. 2007;6.
19. Rodríguez-Yunta E. Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. *Acta Bioethica*. 2004;8.
20. Rid A, Emanuel EJ, Wendler D. Evaluating the risks of clinical research. *JAMA*. 2010;304:1472-9.
21. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283:2701-11.
22. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Guía número 3 Capacitación de los comités de bioética. New York: UNESCO; 2007.
23. Santander F, Hernanz M. Conflictos y dilemas éticos en la atención psiquiátrica. *Cuad Psiquiatr Comunitaria*. 2001;1:122-39.
24. Sexson SB, Sexson WR. The role of the child and adolescent psychiatrist on health care institutional ethics committees. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2008;17:209-24.





## Carta al Editor

# Legalización para uso médico de la marihuana en México. Expediente abierto



## Legalization of Marijuana for Medical Use in Mexico. Open File

Sr. Editor,

La guerra contra las drogas que se vivió en la República de México en los últimos años ha dejado un saldo de miles de muertos y desaparecidos<sup>1</sup> y la fuga en 2 ocasiones y recaptura del principal narcotraficante del país. La legalización de esta droga en los estados de Colorado y Washington en Estados Unidos ha hecho que se reflexione sobre la pertinencia de mantener en la ilegalidad esta hierba<sup>2</sup>.

Es importante mencionar que tradicionalmente en la cultura indígena ya se utilizaba este estupefaciente en los ritos religiosos y en el chamanismo; se menciona en escritos y canciones su uso aceptado de esa época, además del peyote y otros hongos alucinógenos<sup>3</sup>.

Hay cada vez más publicaciones médicas que reportan los beneficios en analgesia y control del vómito en pacientes con neoplasias, sida o enfermedades neurológicas<sup>4</sup>.

Hace 2 años en México, debido a una petición de los padres de una paciente pediátrica que sufría convulsiones intratables (hasta 400 eventos al día) con la terapéutica convencional, y con el apoyo de 4 personas de la sociedad civil, se impugnó ante la Suprema Corte de Justicia mexicana la prohibición en este caso en particular, lo que sembró un precedente para el futuro y obliga la necesidad de una discusión nacional sobre la pertinencia de continuar con la prohibición de esta droga, para lo cual se formó un comité encabezado por un antiguo Secretario de Salud y miembros notables de la academia, la política y la sociedad.

Uruguay ha sido pionero en Latinoamérica en tratar este tópico desde el punto de vista legal. Recientemente el uso legal de la marihuana por indicación médica se ha aprobado

en México<sup>5</sup>, por lo que el debate para la despenalización total en el futuro sigue abierto.

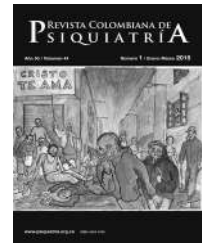
### BIBLIOGRAFÍA

1. En 8 años, la guerra contra las drogas de México acumula más muertos que 10 años de guerra en Vietnam [citado 3 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.sinembargo.mx/21-10-2013/788369>.
2. Marijuana legalization in Washington State: one-year status report [citado 5 Ago 2017]. Disponible en: <http://www.drugpolicy.org/news/2015/07/marijuana-legalization-washington-stateone-year-status-report>.
3. Historia del cannabis en México [citado 7 Ago 2017]. Disponible en: [http://www.milenio.com/cultura/historia\\_del\\_cannabis\\_en\\_mexicoyerba\\_maldita\\_jorge\\_garcia\\_robles-milenio\\_dominical\\_0.572943006.html](http://www.milenio.com/cultura/historia_del_cannabis_en_mexicoyerba_maldita_jorge_garcia_robles-milenio_dominical_0.572943006.html).
4. Pedro E, Rodríguez FM. Use and medicalization of marijuana in cancer patients. *Bol Asoc Med P R*. 2014;106:55-9.
5. Diario Oficial de la Federación [citado 20 Ago 2017]. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5487335&fecha=19/06/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5487335&fecha=19/06/2017).

José Luis Sandoval Gutiérrez  
 Departamento de Áreas Críticas, Instituto Nacional de  
 Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad  
 de México, México  
 Correo electrónico: [sandovalgutierrez@gmail.com](mailto:sandovalgutierrez@gmail.com)  
 0034-7450/

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de  
 Asociación Colombiana de Psiquiatría.  
<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.09.003>





## Instrucciones para los autores

### OBJETIVOS

La *Revista Colombiana de Psiquiatría* (RCP) es una publicación oficial de la Asociación Colombiana de Psiquiatría, de carácter trimestral (marzo, junio, septiembre y diciembre) y su finalidad es difundir los distintos modelos de conocimiento que actualmente configuran el cuerpo teórico y práctico de nuestra especialidad. En ésta pueden participar psiquiatras, residentes de psiquiatría, médicos no psiquiatras, psicólogos, filósofos y otros profesionales de la salud o interesados en esta área. Publica, en español o en inglés, trabajos originales, artículos de revisión o de actualización, reportes de caso de todas las áreas de la psiquiatría y la salud mental, artículos de epistemología, filosofía de la mente y bioética y artículos sobre metodología de investigación y lectura crítica.

### CONTENIDO Y FORMA DE PRESENTACIÓN

**Idioma.** Se publicarán artículos en español o en inglés.

**Editorial.** El editorial es un comentario crítico, hecho con profundidad y preparado por el director, los editores asociados o personas con gran experiencia del tema tratado.

**Presentación del número.** La presentación del número es un comentario escrito por el(los) editor(es) asociado(s) o editores invitados para que presenten los temas principales tratados en el número.

**Artículos originales.** Los artículos originales presentan resultados inéditos de investigación cuantitativa o cualitativa; contienen toda la información relevante para que el lector que lo desee pueda repetir el trabajo, así como evaluar sus resultados y conclusiones. Estos artículos deben tener resumen en español e inglés cada uno hasta de 1.500 caracteres, introducción, materiales y métodos (cuando sea pertinente se informará tipo de diseño, lugar dónde se realizó, participantes, desenlaces principales e intervención), resultados, discusión, conclusiones, agradecimientos (si se requiere) y referencias. Extensión máxima: 7.500 palabras. Los artículos pueden contener hasta 5.000 palabras sin tener en cuenta las referencias, las tablas y las figuras. El total de tablas y figuras no debe exceder de 6. En este tipo de artículos es fundamental aclarar cuáles fueron las consideraciones éticas y si el estudio y el consentimiento informado (cuando sea necesario)

fueron presentados y aprobados por el Comité de Ética de la Institución.

**Artículos de revisión.** Los artículos de revisión son enviados a la RCP o solicitados por el director o los editores asociados a especialistas del área y tratan a fondo un determinado tema, esto es, con amplia bibliografía, análisis y comentarios acerca de trabajos de otros autores.

Estos artículos deben tener un resumen en español e inglés cada uno hasta de 1.500 caracteres, planteamiento del problema o introducción, desarrollo del tema, discusión, conclusiones y referencias. Extensión máxima: 6.000 palabras. Los artículos pueden contener hasta 4.000 palabras sin tener en cuenta las referencias, las tablas y las figuras. El total de tablas y figuras no debe exceder de 5.

**Artículos de actualización.** El artículo de actualización está destinado a poner al día la información sobre temas relevantes en psiquiatría y salud mental. Son menos completos que los artículos de revisión y se enfocan en los últimos hallazgos. Estos artículos deben tener resumen en español e inglés, cada uno hasta de 1.500 caracteres, planteamiento del problema o introducción, actualización del tema, discusión, conclusiones y referencias. Extensión máxima: 4.500 palabras. Los artículos pueden contener hasta 3.000 palabras sin tener en cuenta las referencias, las tablas y las figuras. El total de tablas y figuras no debe exceder de 4.

**Reporte de caso.** El reporte de caso es la presentación de la experiencia profesional basada en el estudio de casos particulares que revistan interés para el profesional y en el cual se discuta el tema y las posibles aproximaciones futuras. En general, los reportes de caso sugieren nuevas aproximaciones terapéuticas e hipótesis. Estos artículos deben tener, como mínimo, resumen en español e inglés (hasta de 1.500 caracteres), introducción, presentación del caso, breve revisión del tema, discusión, conclusiones y referencias. Extensión máxima: 2.400 palabras. Deben contener hasta 1.200 palabras, pero se exceptúan las referencias, las tablas y las figuras. Es necesario escribir un párrafo con consideraciones éticas y con las precauciones que se tuvieron para proteger la confidencialidad del(a) paciente.

**Sección de Epistemología, filosofía de la mente y bioética.** Con el fin de suscitar controversia y grupos de discusión, esta sección presenta, de manera educativa y crítica, artículos sobre

---

los temas referidos. Éstos deben tener máximo 4.500 palabras de extensión.

**Sección de Metodología de investigación y lectura crítica.** Esta sección presenta, de una manera educativa y crítica, artículos sobre los temas referidos e ideas sobre protocolos de investigación, que susciten controversia y grupos de discusión. Los artículos deben tener máximo 3.600 palabras de extensión.

**Agenda.** La «Agenda» divulga eventos o hechos de contenido de interés para el área, actividades de la Asociación Colombiana de Psiquiatría o de otras asociaciones.

## CÓMO ENVIAR MATERIAL A LA RCP

**Modo de envío, requerimientos y forma de evaluación.** Los autores enviarán sus trabajos por vía electrónica, a través del Elsevier Editorial System (EES), en la dirección: <http://ees.elsevier.com/rcp>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. La utilización de este recurso permite seguir el estado del manuscrito en el proceso editorial directamente a través de esta página web.

El texto del manuscrito (salvo la página del título), el resumen y las palabras clave, las referencias, las tablas y sus leyendas, y los pies de figuras se incluirán en un único fichero. El manuscrito debe acompañarse de una carta de presentación redactada en la sección *attach files* del EES. La página del título y cada una de las figuras, si las hubiera, se enviarán en ficheros separados. Todos estos documentos se grabarán en la sección *attach files* del EES.

Consulte las instrucciones generales de uso del EES en su tutorial para autores: [http://elsevier6.custhelp.com/app/answers/detail/p/7923/a\\_id/732](http://elsevier6.custhelp.com/app/answers/detail/p/7923/a_id/732).

Los manuscritos deben ajustarse a los *Requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas*, del Grupo de Vancouver (1997).

Todas las contribuciones serán evaluadas por dos revisores anónimos del Comité Editorial, que determinarán la calidad científica del material, la originalidad, la validez, la importancia del trabajo y la adaptación a las normas de publicación de la RCP.

Dicho Comité comunicará su aceptación provisional o su no aceptación para publicación, así como las posibles modificaciones sugeridas en un plazo máximo de tres meses a partir de su recepción. La redacción se reserva el derecho de suprimir ilustraciones y alterar el texto sin que ello modifique el contenido. Cada uno de los autores principales recibirá tres ejemplares de la Revista.

**Carta de presentación.** El artículo debe ir acompañado de una carta firmada por el autor principal y por los demás autores, en la cual se manifieste la revisión y aprobación del material por todos ellos. La carta debe especificar si el material ha sido o no publicado en otros lugares, así como el nombre, la dirección, el teléfono y el correo electrónico de la persona a la cual se debe dirigir la correspondencia.

En caso de haber sido parcialmente o totalmente publicado en otro medio se requiere la aprobación, por escrito de los editores, para ser publicado en la RCP. Los conceptos de los trabajos son de total responsabilidad de los autores. Ni la Asociación Colombiana de Psiquiatría ni la *Revista Colombiana de Psiquiatría* se responsabilizan por tales conceptos emitidos. Una vez aceptado para publicación, el artículo admitido es de propiedad de la ACP y su reproducción física o por medios digitales deberá ser convenientemente autorizada por el director, por los editores asociados de la RCP y por el coordinador de publicaciones de la ACP.

Antes de la publicación, los autores deben informar si hay una relación (filiación, financiación) entre ellos y alguna institución pública o privada, que pudiera derivar en conflictos de intereses. Los autores aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*N Engl J Med.* 1997;336(4):309-15) y las recomendaciones sobre investigación clínica.

Cuando se informe sobre experimentos en humanos es indispensable tener la aprobación del comité de ética de la institución donde se realizó el estudio y el desarrollo de éste debe seguir los lineamientos expuestos por la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores enmiendas, que se pueden encontrar en <http://www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm>.

En los artículos originales y reportes de caso no se deben mencionar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales, ni los números de historia clínica, ni cualquier dato que permita su identificación. Los experimentos clínicos deben estar registrados en alguna base pública para ello (Clinical Trials: <http://www.clinicaltrials.gov>; International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]: <http://www.who.int/ictrp/en/LatinRec>). Finalmente, en caso de estudios con animales, se deben añadir las consideraciones sobre investigación en éstos (si existe o no comité de investigación en animales, los cuidados que se tuvieron con estos, etc.).

**Preparación del manuscrito.** Los artículos deben ser mecanografiados en espacio doble (esto incluye tablas de referencias), con márgenes (laterales, superiores e inferiores) de mínimo 2,5 cm en todas las páginas. Todas deben estar numeradas.

En la primera página debe aparecer: (a) título; (b) nombres y apellidos de los autores con sus grados académicos más importantes y su afiliación institucional acompañada de la respectiva dirección (los nombres serán publicados en el orden y manera que fueron enviados); (c) indicación del autor responsable de la correspondencia; (d) un título abreviado (título) que no exceda los cuarenta caracteres; (e) si el artículo recibió ayuda o auxilio de alguna agencia de financiación; (f) si el artículo se basa en una tesis académica, se debe indicar el título, el año y la institución donde fue presentado; (g) si el trabajo fue presentado en reunión científica, se debe indicar el nombre del evento, el lugar y la fecha, y (h) si alguno de los autores tiene conflicto de interés en el tema expuesto en el artículo por ser ponente o *speaker* del laboratorio, trabaja como asesor, consultor o comité de algún laboratorio.

La segunda página debe presentar un resumen (en español y en inglés) estructurado, con una extensión no superior a 1.500 caracteres y con una lista de máximo cinco palabras

clave (en español y en inglés). Éstas últimas deben corresponder a las propuestas en la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), de BIREME (disponible en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>) y a las *keywords* indexadas en el Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus (disponible en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>). El resumen indicará los objetivos del trabajo, los procedimientos básicos utilizados (métodos), los resultados principales (aquí se presentan datos específicos y su significación estadística, si es el caso) y las conclusiones principales.

Las tablas y las figuras (gráficas, fotografías, dibujos o esquemas) deben aclarar o aportar al texto, no duplicar el contenido. En términos generales, se recomienda un máximo de seis. Cada una debe tener un título en la parte superior y si es el caso anotaciones en la parte inferior. Deben clasificarse (números arábigos) de acuerdo con el orden de aparición en el texto y sitio de inclusión. Algunas requieren permiso del editor y el crédito respectivo a la publicación original. Estas tablas y figuras deben ser enviadas en archivos y hojas independientes.

Las referencias en el texto, en subtítulos y en figuras deben ser enumeradas consecutivamente en el orden en que aparecen en el texto. Se utilizarán para ello números arábigos (números índices) dentro de paréntesis.

Respecto a las abreviaturas, serán indicadas en el texto en el momento de su primera utilización. Posteriormente se seguirá utilizando únicamente la abreviatura.

Los agradecimientos deben ser concisos, directos y dirigidos a personas o instituciones que contribuyen sustancialmente al artículo. Deben ir antes de las referencias bibliográficas.

Las referencias bibliográficas se insertan en el texto y se numeran consecutivamente siguiendo el orden en que se mencionan por primera vez. El estilo y la puntuación de las referencias sigue el formato que recomienda *Requisitos uniformes*, citados anteriormente. Las abreviaturas de las revistas deben estar conformes con el estilo utilizado en el *Index Medicus*.

Aun cuando todo depende del artículo en general, se aconseja la inclusión de hasta cuarenta referencias bibliográficas para artículos originales, sesenta para artículos de revisión, cuarenta para artículos de actualización, quince para reportes de caso y doce para las secciones de «Epistemología, filosofía de la mente y bioética», «Metodología de investigación y lectura crítica».

La exactitud de las referencias bibliográficas es de responsabilidad de los autores. La lista de las referencias debe seguir el modelo de los ejemplos citados a continuación:

1. Artículos de publicaciones periódicas (un autor): Streiner DL. Thinking small: research designs appropriate for clinical practice. *Can J Psychiatr.* 1998;43(7):737-41.
2. Artículos de publicaciones periódicas (dos a seis autores): enumere todos los autores: Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart

transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Inter Med.* 1996;124:980-3.

3. Artículos de publicaciones periódicas (más de seis autores): enumere los primeros seis autores seguido por et al. Ramos A, Fraga S, Krieger M, Jardim S, Curi R, Ferreira F, et al. Aspectos psiquiátricos da intoxicacao ocupacional pelo mercúrio metálico: relato de un caso clínico. *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:200-6.
4. Artículos sin nombre del autor: Cancer in South Africa (editorial). *S Afr Med J.* 1994;84:15.
5. Libros: Reichel-Dolmatoff G, Desana P. Simbolismo en los indios tukano del Vaupés. 2 ed. Bogotá (Colombia): Nueva Biblioteca Colombiana de Cultura; 1986.
6. Capítulos del libro: Kessler HH. Concepto de rehabilitación. En: González R. *Rehabilitación Médica.* Barcelona (España): Masson S. A.; 1997. p. 1-5.
7. Libros en que los editores son autores Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people.* New York: Churchill Livingstone; 1996.

Otros tipos de referencia deberán seguir las indicaciones dadas en el documento del International Committee of Medical Journal Editors (Grupo de Vancouver), disponible en internet en <http://www.icmje.org>.

El autor debe enviar los datos de correspondencia: la dirección de su oficina o consultorio y la dirección electrónica. Si son varios autores, sólo es necesario enviar los datos de uno de ellos.

Anualmente la RCP ofrece a los autores, como estímulo a su participación, los premios (mención de honor y reconocimiento en dinero o especie) Héctor Ortega Arbeláez, al mejor artículo publicado por un profesional en el área de la salud, y Humberto Rosselli Quijano, al mejor artículo publicado por un residente de psiquiatría y el premio al mejor artículo no original. El jurado calificador está integrado por un miembro del Comité Científico de la ACP, un miembro del Comité Editorial y el director de la Revista o su delegado. Estos premios serán entregados en el marco del Congreso de nuestra asociación.

El director y el Comité Editorial de la RCP invitan a los colegas y otros profesionales a participar y permitir así el desarrollo y crecimiento de la Revista.

**Consideraciones éticas.** Las opiniones expresadas en los artículos firmados son de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Psiquiatría. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas, como elección de productos, dosificación y método de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores. Todos los textos incluidos en la Revista Colombiana de Psiquiatría están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del autor.

