

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Fenotipos Clínicos de la Psicosis en la Red Bipolar-Esquizofrenia sobre Fenotipos Intermedios (B-SNIP)  
Carol A. Tamminga, M.D. *et al.*

6

Un Ensayo Doble Ciego con Asignación Aleatoria y Controlado sobre Estrategias de Adición y de Cambio para el Trastorno de Ansiedad Social Refractario  
Mark H. Pollack, M.D. *et al.*

16

Ansiedad por Separación en la Infancia y la Patogénesis y Tratamiento de la Ansiedad en Adultos  
Barbara Milrod, M.D. *et al.*

25

Marzo 2014

Volumen 2 • Número 5

Official Journal of the  
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

[ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association ([www.appi.org](http://www.appi.org))

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: [adminmexico@contentednet.com](mailto:adminmexico@contentednet.com)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

CMX-AJP-RO-04141642-AA

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

---

## Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

*Director Médico - CAIYRAD*

*Representante Regional - AMESAD*

---

## Artículos

- 6 **Fenotipos Clínicos de la Psicosis en la Red Bipolar-Esquizofrenia sobre Fenotipos Intermedios (B-SNIP).**  
*Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP).*  
Carol A. Tamminga, Elena I. Ivleva,  
Macheri S. Keshavan, Godfrey D. Pearlson,  
Brett A. Clementz, Bradley Witte,  
David W. Morris, Jeffrey Bishop,  
Gunvant K. Thaker, John A. Sweeney.
- 16 **Un Ensayo Doble Ciego con Asignación Aleatoria y Controlado Sobre Estrategias de Adición y de Cambio para el Trastorno de Ansiedad Social Refractario.**  
*A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Augmentation and Switch Strategies for Refractory Social Anxiety Disorder.*  
Mark H. Pollack, Michael Van Ameringen,  
Naomi M. Simon, John W. Worthington,  
Elizabeth A. Hoge, Aparna Keshaviah,  
Murray B. Stein.

- 25 **Ansiedad por Separación en la Infancia y la Patogénesis y Tratamiento de la Ansiedad en Adultos.**  
*Childhood Separation Anxiety and the Pathogenesis and Treatment of Adult Anxiety.*

Barbara Milrod, John C. Markowitz,  
Andrew J. Gerber, Jill Cyranowski,  
Margaret Altemus, Theodore Shapiro,  
Myron Hofer, Charles Glatt.

**E**n este número encontramos que el ensayo de Tamminga y cols., de la red bipolar-esquizofrenia sobre los fenotipos intermedios (B-SNIP), responde a la necesidad de establecer un puente entre las características biológicas de la enfermedad psicótica –a través de fenotipos intermedios–, y las categorías diagnósticas, las características moleculares y los resultados terapéuticos. La red B-SNIP se ha enfocado en la psicosis dentro del espectro de la esquizofrenia y la bipolaridad y procura caracterizar biológicamente este fenotipo. Hay aspectos interesantes en el proyecto como someter a prueba la distribución de los fenotipos clínicos y biológicos a través de diagnósticos categóricos, evaluando su heterogeneidad biológica, o como determinar experimentalmente si las poblaciones biológicamente homogéneas emergen de este fenotipo clínico tan ampliamente definido. En último término, se trata de sustentar la utilización de estos fenotipos clínicos como biomarcadores clínicos.

El estudio de Pollack y cols. nos muestra la importancia del manejo de los pacientes refractarios o resistentes al tratamiento, de tal manera que después de valorar a pacientes en tratamiento insatisfactorio con base en sertralina como monoterapia, se efectuó un estudio multicéntrico (tres Instituciones) comparando los resultados de la utilización de tres esquemas terapéuticos:

1. Sertralina más clonazepam.
2. Sertralina mas placebo
3. Venlafaxina sola.

Fue notoria la mejor respuesta (aplicando la escala de Liebowits para la ansiedad) en estos pacientes ante el uso de sertralina más clonazepam.

Dentro de la amplia gama de trastornos de ansiedad se han hecho múltiples estudios para identificar sus posibles causas, así como los factores predisponentes y desencadenantes que las pueden generar. Milrod y cols. llevaron a cabo una evaluación de lo que ellos consideran un error frecuente al tratar a estos pacientes que es el subdiagnóstico; así, realizaron evaluaciones a través de dos grupos de pacientes con antecedentes de ansiedad de separación en la infancia y consideraron que cuando se encuentra presente ocasiona, como un efecto de bola de nieve, un mayor grado de ansiedad, pánico e incapacidad de mantener relaciones interpersonales. Un aspecto importante del artículo es el descubrimiento de las técnicas psicoterapéuticas que al parecer pueden ser aplicadas durante un tratamiento integral. Confiamos en que la presente selección de artículos le sea útil en su desempeño profesional y que contribuya a una mejor atención de los pacientes.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez  
Director Médico - CAIYRAD  
Representante Regional - AMESAD

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

**EDITOR RESPONSABLE**  
Robert Freedman, M.D.

## COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

## REDACCION

### Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

### Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

### Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

### Gerente de Producción

Susan Westrate

### Editores Auxiliares

Katie Duffy  
Angela Moore

### Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

### Asistente Editorial

Linda LaCour

### Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

### Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal  
Laura English  
Rachel Hogg  
Russell A. Scholl

## CONSEJO EDITORIAL

Alan Brown, M.D., M.P.H.

Linda Brzustowicz, M.D.

Tyrone Cannon, Ph.D.

Benjamin G. Druss, M.D., M.P.H.

Graham J. Emslie, M.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Constantine G. Lyketsos,  
M.D., M.H.S.

Barbara Milrod, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

Anita Thapar, M.B.B.Ch.,  
F.R.C.Psych., Ph.D., F.Med.Sci.

Mauricio Tohen, M.D.,  
Dr.PH., M.B.A.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

## EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

## EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.  
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.  
1849-1854

John P. Gray, M.D.  
1854-1886

G. Alder Blumer, M.D.  
1886-1894

Richard Dewey, M.D.  
1894-1897

Henry M. Hurd, M.D.  
1897-1904

Edward N. Brush, M.D.  
1904-1931

Clarence B. Farrar, M.D.  
1931-1965

Francis J. Braceland, M.D.  
1965-1978

John C. Nemiah, M.D.  
1978-1993

# THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901  
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300  
Sitio Internet: [www.psychiatry.org](http://www.psychiatry.org) • correo electrónico: [apa@psych.org](mailto:apa@psych.org)



## MESA DIRECTIVA 2013 - 2014 OFFICERS

<b>Presidente</b>	Jeffrey A. Lieberman, M.D.
<b>Presidente Electo</b>	Paul Summergrad, M.D.
<b>Tesorero</b>	David Fassler, M.D.
<b>Secretario</b>	Maria A. Oquendo, M.D.

## ASAMBLEA

<b>Vocal</b>	Melinda L. Young, M.D.
<b>Vocal Electo</b>	Jenny L. Boyer, M.D.
<b>Secretario</b>	Glenn A. Martin, M.D.

## OFICINA DEL DIRECTOR MÉDICO

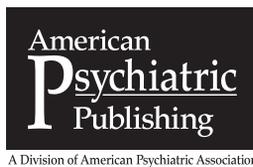
**Director Médico y Director Ejecutivo** James H. Scully, Jr., M.D.

## CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey Geller, M.D.	Phillip M. Murray, M.D.
Christina J. Arredondo, M.D.	Marc David Graff, M.D.	James E. Niningger, M.D.
Carol A. Bernstein, M.D.	James A. Greene, M.D.	John M. Oldham, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Dilip V. Jeste, M.D.	Uyen-Khanh Quang-Dang, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Erik R. Vanderlip, M.D.

## EDITORIA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

## Fenotipos Clínicos de la Psicosis en la Red Bipolar-Esquizofrenia sobre Fenotipos Intermedios (B-SNIP)

Carol A. Tamminga, M.D.

Elena I. Ivleva, M.D., Ph.D.

Matcheri S. Keshavan, M.D.

Godfrey D. Pearlson, M.D.

Brett A. Clementz, Ph.D.

Bradley Witte, B.S.

David W. Morris, Ph.D.

Jeffrey Bishop, Ph.D.

Gunvant K. Thaker, M.D.

John A. Sweeney, Ph.D.

**Objetivo:** Desarrollar categorías de diagnóstico que tengan un sentido biológico dentro del fenotipo clínico de la psicosis (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar I con psicosis) es tan importante para el desarrollo de tratamientos dirigidos como para las metas nosológicas. La red bipolar-esquizofrenia sobre los fenotipos intermedios (B-SNIP – *Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes*) se formó para examinar una amplia gama de fenotipos intermedios a través de los trastornos psicóticos y para probar la hipótesis de que las características fenotípicas intermedias son homogéneas dentro de los diagnósticos del DSM-IV derivados fenomenológicamente.

**Método:** El consorcio reclutó a 933 probandos estables con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar I con psicosis, 1,055 de sus familiares en primer grado y 459 sujetos sanos de comparación para la caracterización clínica y fenotipificación densa. Se compararon las características clínicas, psicosociales y familiares.

**Resultados:** Todos los grupos de probandos mostraron un menor funcionamiento psicosocial que los familiares o el grupo de comparación. En

promedio, los probandos con esquizofrenia mostraron más síntomas y menor funcionamiento psicosocial que los probandos con trastorno bipolar con psicosis, pero hubo una considerable superposición en las manifestaciones clínicas. Las características del trastorno esquizoafectivo fueron más a menudo similares a la esquizofrenia que al trastorno bipolar con psicosis. Las tasas de intentos de suicidio en toda la vida fueron elevadas en todos los grupos de probandos y las frecuencias más altas reportadas se dieron en los grupos esquizoafectivo y de trastorno bipolar. Los linajes familiares de los probandos incluyeron tanto familias con diagnóstico de psicosis "pura" como familias con diagnósticos mixtos de esquizofrenia y bipolaridad.

**Conclusiones:** Los síntomas, el funcionamiento psicosocial y el linaje familiar se traslapan a través de los tres diagnósticos de psicosis del DSM-IV utilizados en la B-SNIP. El amalgamamiento de diagnósticos de psicosis dentro de las familias sugiere la superposición de determinantes genéticas en las psicosis. Estos datos proporcionan una escasa evidencia de distintos agrupamientos fenotípicos en torno a los diagnósticos fenomenológicos tradicionales.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:1263–1274)

Los intentos por identificar los mecanismos fundamentales de los trastornos psiquiátricos mayores, incluyendo sus fundamentos etiológicos, han sido señaladamente infructuosos. Definir las determinantes moleculares y estructurales de la enfermedad psiquiátrica resulta importante para establecer definiciones diagnósticas basadas en la biología y fundamentar los nuevos tratamientos dirigidos (1). En la actualidad, los diagnósticos psiquiátricos se basan totalmente en descripciones fenomenológicas (2), los diagnósticos sin criterios biológicos basados en estudios subyacentes, han dado lugar a categorías sindrómicas dentro de la enfermedad mental grave que tienen campos sintomáticos traslapados (3). Esto puede ser especialmente relevante entre los diagnósticos psicóticos, incluyendo la esquizofrenia y el trastorno bipolar I con síntomas psicóticos. La literatura documenta la superposición genética y biológica entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar (4), lo cual incluye los genes de riesgo compartidos (4,5) y linajes familiares traslapados con diagnósticos mixtos de psicosis (6-8). Para dar cabida a esa superposición en el diagnóstico clínico, el trastorno esquizoafectivo se utiliza en la práctica de manera variable como una condición intermedia, con manifestaciones clínicas tanto de psicosis como de inestabilidad del estado de ánimo, pero con resultados cambiantes (9-11). Una característica clínica importante compartida por estos diagnósticos es la psicosis. Con el propósito de crear una cohorte para la caracterización genética y

molecular que se ocupe de esta superposición diagnóstica, la psicosis proporciona un fenotipo clínico ideal, ya que atraviesa ampliamente a los grupos diagnósticos tradicionales (entre ellos la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar, aunque no exclusivamente), tiene una fenomenología sintomática típica con manifestaciones claras y mensurables y está plausiblemente asociada a circuitos anatómicos específicos (12-15).

Los fenotipos intermedios, a veces llamados endofenotipos, se definen como medidas cuantificables y manifiestas de funciones cerebrales claras y distintas que son independientes del estado, son heredables, cosegregan con la enfermedad en las familias y se expresan en algunos miembros no afectados de la familia. Los fenotipos intermedios pueden estar más estrechamente asociados con genes que son síndromes clínicos complejos y por lo tanto son de utilidad en los hallazgos genéticos y moleculares en psiquiatría (16,17). La estrategia de tratar de vincular genes con fenotipos intermedios ha sido moderadamente prometedora dentro de las cohortes de esquizofrenia (18-22). Por lo tanto, hemos extendido el uso de fenotipos intermedios a la psicosis como un fenotipo clínico con el fin someter a prueba la hipótesis de que los fenotipos intermedios son relativamente homogéneos en sus características clínicas, familiares y fenotípicas a través de categorías diagnósticas y que los diagnósticos se segregarán dentro de las familias.

La red bipolar-esquizofrenia sobre los fenotipos intermedios (B-SNIP) fue establecida como un consorcio de múltiples sitios para caracterizar los fenotipos intermedios de la dimensión de la psicosis con la expectativa de que algunos fenotipos podrían segregarse según el diagnóstico categórico y otros se expresarían a lo largo de los trastornos psicóticos objetivo (23). Distinguir estas características puede definir grupos de individuos más biológicamente homogéneos, generar los conocimientos moleculares, celulares y sistémicos que derivarán en una comprensión biológica de la psicosis y de los trastornos psicóticos (2), y de esa manera afinar las conceptualizaciones sobre los aspectos comunes y los distintivos de la fisiopatología de la psicosis, las vías de riesgo y las fronteras clínicas entre las enfermedades psicóticas. La transición desde la clasificación fenomenológica tradicional, desarrollada por los pioneros del campo de la nosología psiquiátrica (2,24,25), hacia entidades patológicas basadas en el cerebro ha sido asistida por el proyecto de los Criterios para los Ámbitos de Investigación (RDoC – *Research Domain Criteria*) iniciados por el Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health*), un enfoque que organiza los trastornos cerebrales como desviaciones de los patrones normales de comportamiento dentro de las redes neuronales del cerebro (26,27).

El consorcio B-SNIP incluye cinco sitios en los Estados Unidos que se organizaron a fin de llevar a cabo procedimientos paralelos de reclutamiento y de fenotipificación y que han demostrado su competencia científica en los fenotipos intermedios de la psicosis. El proceso de recopilación de datos sobre los fenotipos clínicos e intermedios fue homologado en todos los sitios con rigurosos controles de garantía en la calidad para documentar la consistencia en la obtención de datos de un sitio a otro. El consorcio B-SNIP ha tenido éxito en este esfuerzo intensivo de fenotipificación de la psicosis, tal como se describe aquí en lo que se refiere a la caracterización clínica, utilizando frecuentes conferencias de audio y cara a cara y aprovechando la experiencia técnica interna. En este artículo se presentan las características del grupo de estudio de la psicosis clínica y su análisis, asimismo se reportan las características clínicas y demográficas de los grupos de pacientes (por categorías diagnósticas) y sus familiares en primer grado a través de una gama de diagnósticos psicóticos.

## Método

### Consorcio de Fenotipificación de la B-SNIP

La B-SNIP incluyó sedes en Baltimore (G.K.T.), Chicago (J.A.S.), Dallas (C.A.T.), Detroit y Boston (M.S.K.) y Hartford, Connecticut (G.D.P.). Todos los centros contaban con experiencia previa en el reclutamiento, estudio y cuidado de pacientes psicóticos con enfermedades mentales graves. Los sitios utilizaron técnicas idénticas de evaluación clínica y diagnóstica, y utilizaron enfoques similares para el reclutamiento. El protocolo del estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional local en cada sitio. Después de describir cabalmente el estudio a los voluntarios, se obtuvo el consentimiento informado por escrito. Además de la caracterización clínica, cada voluntario se sometió a una evaluación fenotípica exhaustiva. Se utilizó la batería de la Breve Evaluación de la Cognición en Esquizofrenia (28) para caracterizar la cognición. La fenotipificación neurofisiológica incluyó pruebas oculomotoras con paradigmas de seguimiento lento y sacádicos; EEG en estado de reposo y potenciales auditivos relacionados con el evento. Se obtuvo la imagen cerebral funcional estructural, con tensor de difusión y en estado de reposo. Además, se recogió una muestra de sangre de cada voluntario y se almacenó para el análisis genético.

### Reclutamiento

Cada sitio se comprometió a reclutar 200 probandos con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar, al menos un

familiar en primer grado de cada individuo examinado y 100 sujetos sanos de comparación. Todos los sitios reclutaron por al menos al 80% del número establecido como objetivo. Los probandos en el estudio estaban clínicamente estables y en un estadio sintomático no agudo. El amplio espectro geográfico de B-SNIP facilitó el enriquecimiento del grupo de estudio con las características geográficas locales. Los sitios de estudio utilizaron una combinación de publicidad en la comunidad y en los periódicos para convocar a los probandos y a los sujetos de comparación, todos los grupos fueron reclutados de forma similar en los cinco sitios. El reclutamiento de probandos se llevó a cabo por dimensión (psicosis) de entre los casos de enfermedad mental grave en el espectro del trastorno bipolar y esquizofrenia, de donde fueron reclutados todos los potenciales participantes con antecedentes de psicosis y sospecha de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar. Estos probandos y los sujetos de comparación son una muestra de experimental y no una muestra clínica ni epidemiológica; sin embargo, las considerables cantidades del estudio y el reclutamiento geográfico a gran escala mejoran la generalización de los datos de la cohorte B-SNIP. Esta estrategia arrojó un grupo de estudio más incluyente que los típicamente observados en los estudios que se centran en trastornos específicos y tuvo como objetivo contar con una muestra representativa de todo el espectro de la enfermedad mental psicótica grave. Los probandos con psicosis se limitaron a la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno bipolar, ya que estos son los diagnósticos con las prevalencias más elevadas de psicosis y se consideró que el examen de más categorías diagnósticas era poco viable como primera aproximación.

### Caracterización Clínica del Grupo de Estudio

Los probandos voluntarios se evaluaron fenomenológicamente, con el Índice de Hollingshead de la Posición Social (*Hollingshead Index of Social Position*), los antecedentes psiquiátricos y médicos, una entrevista modificada de la historia psiquiátrica familiar (29), la Entrevista Clínica Estructurada DSM-IV para Trastornos del Eje I, edición del paciente (SCID-I/P) incluyendo la escala de la Evaluación Global de Funcionamiento (EGF) (30), la escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS – *Positive and Negative Syndrome Scale*) (31), la Escala de Young para la Calificación de la Manía (32), la Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión (MADRS *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (33), la Escala Esquizo-Bipolar (23) y la Escala de Funcionamiento Social de Birchwood (34). Los familiares también fueron evaluados mediante la Entrevista Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del DSM-IV (35) con el propósito de evaluar los rasgos de personalidad, en especial los relacionados con el espectro de la psicosis, representados por el grupo A de los trastornos de la personalidad (36). Una evaluación similar de los individuos sanos de comparación aseguró la ausencia de antecedentes personales de trastorno psicótico o bipolar o trastorno depresivo mayor recurrente o una historia familiar de trastornos del espectro esquizofrenia-bipolar en familiares de primer y segundo grados.

En una reunión de mejor estimación diagnóstica, al menos dos médicos investigadores con experiencia revisaron la extensa información clínica sobre cada voluntario para establecer un diagnóstico consensuado. Mensualmente se realizaron entre los sitios llamadas en conferencia de diagnóstico, comunicaciones que fueron presididas por dos de los investigadores principales de alta jerarquía (C.A.T., M.S.K.) y contaron con la asistencia de dos a cuatro de los asesores médicos capacitados de cada sede. Al inicio del estudio, hubo una sesión cara a cara de entrenamiento para todos los evaluadores y se requirió de una fiabilidad por encima de 0.85. Cada mes, se celebraron conferencias de diagnóstico con análisis profundos sobre los diagnósticos. Cada año, se repitió el entrenamiento del evaluador para restablecer la confiabilidad. En la sección de métodos complementarios del suplemento de datos que aparece en la versión en línea de este artículo se presenta una descripción detallada de los métodos de capacitación y mantenimiento del evaluador clínico, así como del manejo de los datos y de la historia familiar.

El análisis estadístico de los datos sociodemográficos y clínicos se efectuó de manera descriptiva mediante el programa informático NCSS (<http://www.ncss.com/software/NCSS/>). Se utilizó un análisis unidireccional de la varianza, con una prueba posterior de Tukey-Kramer para comparaciones múltiples, y la prueba de chi-cuadrado con corrección de Yates, según fuera apropiado. Dado el extenso grupo de estudio, alfa se fijó en 0.01 para todos los análisis estadísticos.

## Resultados

El reclutamiento y evaluaciones fenotípicas de la B-SNIP se iniciaron en 2008 y las evaluaciones del estudio concluyeron hasta el 2012. Los datos aquí presentados incluyen a todos los sujetos incorporados hasta septiembre de 2012. A la fecha han sido inscritos 933 probandos (ver Tabla 1 para la distribución del diagnóstico), 1,055 familiares (con un promedio general de 41.8% progenitores, 39.7% hermanos y 18.5% hijos) y 459 sujetos sanos de comparación, quienes fueron catalogados fenotípicamente, analizados y alimentados a la base de datos de la B-SNIP. El grupo con trastorno esquizoafectivo incluyó 153 probandos del tipo bipolar, 71 del tipo depresivo y sus familiares ( $N = 192$  y  $N = 88$ , respectivamente); en razón de que se trataba de grupos pequeños, se combinaron en estos análisis.

### Características Sociodemográficas

Las características sociodemográficas de los participantes del estudio se presentan en la Tabla 1.

**Edad y género.** La edad difirió entre los grupos; los grupos de familiares fueron de mayor edad que los grupos de comparación y de probandos, como se predijo. La edad de los familiares difirió entre los subgrupos de familiares; las edades promedio fueron de 54.3 años para los padres, 36.2 para los hermanos y 22.9 para los hijos. Las edades de los probandos fueron similares y no difirieron significativamente de la edad del grupo de comparación.

La distribución por géneros también difirió entre los grupos (Tabla 1). Hubo una mayor proporción de hombres entre los probandos con esquizofrenia que en los otros grupos de probandos, todos los grupos de familiares y el grupo de comparación.

**Grupo étnico y raza.** No se encontraron diferencias en el origen étnico; fue reclutada una alta proporción de sujetos que no eran hispanos en todos los grupos (Tabla 1). Las características raciales difirieron entre los grupos, lo cual se explica por las diferencias en la proporción de sujetos de raza caucásica frente a los afroamericanos. Las proporciones fueron mayores a 2:1 en los probandos bipolares, sus familiares y los individuos de comparación, pero los probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y sus respectivos familiares tuvieron menores porcentajes de sujetos caucásicos.

**Dominancia manual.** No se encontraron diferencias en el uso de las manos entre los probandos, los familiares y los sujetos de comparación (Tabla 1); todos los grupos tuvieron una elevada proporción de individuos diestros.

**Estado civil.** Las características del estado civil difirieron entre los grupos (Tabla 1), las mayores proporciones de individuos que nunca se habían casado se ubicaron entre los probandos en comparación con los familiares.

**Educación y clase social.** Los grupos también difirieron en los años de educación (Tabla 1). El grupo de comparación tuvo el nivel educativo más alto, fue significativamente mayor que los niveles correspondientes a todos los grupos de probandos y a los familiares de los participantes con esquizofrenia y con trastorno esquizoafectivo, pero no que el de los familiares del grupo bipolar. Los probandos bipolares tenían más educación que los probandos con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo y los familiares tenían más educación que los probandos.

La clase social, según lo determinado por el índice de Hollingshead para el jefe de la familia de origen, no difirió entre los grupos (Tabla 1). Las clases 2 - 4 reflejan un nivel socioeconómico medio y

predominaron sistemáticamente en todos los grupos de probandos, familiares y grupos de comparación. No obstante, hubo una diferencia entre los grupos en la clase social de los probandos, quienes tuvieron menores proporciones en las clases superiores (clases 1 y 2) que los familiares y los sujetos de comparación.

### Características Clínicas

**Síntomas del probando y antecedentes.** Hubo una diferencia global en el puntaje total de la PANSS (Figura 1), donde los probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo tuvieron puntajes más altos que los probandos bipolares. El análisis de los puntajes de la subescala PANSS reflejó diferencias similares entre los grupos de probandos en las subescalas de síntomas positivos, negativos y generales. Sin embargo, hubo una traslape muy grande en la expresión de síntomas a lo largo de los grupos de probandos, a pesar de estos contrastes significativos (Figura 2 y Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña la versión en línea de este artículo). Además, hubo una diferencia a través del grupo en los puntajes de la Escala de Young para la Calificación de la Manía (Figura 1), la cual se explica por los mayores puntajes en los probandos con trastorno esquizoafectivo que en aquellos con esquizofrenia, mientras que los probandos bipolares obtuvieron puntajes intermedios y no difirieron estadísticamente de ninguno de los otros grupos de probandos. Asimismo, se encontró una diferencia a través de los grupos en los puntajes de MADRS y los probandos con trastorno esquizoafectivo tuvieron puntajes más elevados que los probandos con esquizofrenia y las personas con trastorno bipolar (Figura 1). No obstante, se observó una sustancial superposición en la distribución de las características afectivas (ver Tabla S1 en el suplemento de datos asociado con la versión en línea de este artículo).

No se encontraron diferencias significativas en la edad de aparición de la enfermedad, la edad de la primera hospitalización psiquiátrica y la cantidad total de hospitalizaciones a lo largo de la vida entre los grupos de probandos (Tabla 2). Un excepcionalmente elevado número de probandos de todos los grupos reportó intentos previos de suicidio, pero la frecuencia de por vida fue mayor entre las personas con trastorno esquizoafectivo (51.1%) o trastorno bipolar (42.4%) que entre los probandos con esquizofrenia (31.9%).

**Funcionamiento.** Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el puntaje total de la Escala de Funcionamiento Social de Birchwood, así como en las siete subescalas (Figura 3). El patrón de las diferencias fue consistente en todas las subescalas, en donde los individuos de comparación muestran los puntajes más altos (el mejor funcionamiento psicosocial), como se esperaba, mientras que los probandos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo mostraron los puntajes más bajos (el funcionamiento social más pobre); los probandos bipolares obtuvieron puntajes más altos que los otros dos grupos de probandos y justo por debajo de los grupos de los familiares. Los grupos de familiares tuvieron puntajes de funcionamiento social intermedios entre los probandos y el grupo de comparación; los familiares de los probandos bipolares estuvieron más cerca de los sujetos de comparación. Sin embargo, se encontró una considerable superposición entre los grupos de probandos en los niveles de funcionamiento social (Figura 3).

Los puntajes de la EGF difirieron entre los grupos en razón de los puntajes más bajos en los probandos que en los familiares y en el grupo de comparación (Tabla 2). Los probandos con esquizofrenia y aquellos con trastorno esquizoafectivo tuvieron menores puntajes que los probandos bipolares, en tanto que no se encontraron diferencias entre los grupos de familiares.

**TABLA 1. Características Sociodemográficas de los Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Psicótico Bipolar I, Sus Familiares y los Participantes Sanos de Comparación<sup>a</sup>**

Variable	Probandos						Familiares						Sujetos Sanos de Comparación (N = 459)	
	Esquizofrenia (N = 397)		Trastorno Esquizoafectivo (N = 224)		Trastorno Bipolar (N = 312)		Esquizofrenia (N = 415)		Trastorno Esquizoafectivo (N = 280)		Trastorno Bipolar (N = 360)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad (años) <sup>b</sup>	35.7	12.7	36.6	11.9	36.4	12.9	43.3	15.0	40.1	16.0	40.0	15.9	36.5	12.7
Educación (años) <sup>c</sup>	12.7	2.3	13.1	2.2	14.1	2.4	13.9	2.4	13.6	2.9	14.4	2.8	14.8	2.5
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Género masculino <sup>d</sup>	267	67.3	93	41.5	110	35.4	132	31.8	83	30.0	130	36.5	210	46.0
Etnia hispánica	32	8.1	21	9.4	24	7.7	34	8.2	25	9.0	26	7.3	39	8.5
Raza <sup>e</sup>														
Caucásica	182	45.8	121	54.0	227	72.8	219	52.8	161	57.5	278	77.2	283	61.7
Africano Americana	181	45.6	90	40.2	67	21.5	173	41.7	102	36.4	62	17.2	132	28.8
Otra	34	8.6	13	5.8	18	5.8	23	5.5	17	6.1	20	5.6	44	9.6
Dominancia manual														
Diestro	309	85.1	193	86.5	251	84.2	353	88.9	236	87.1	303	86.1	379	88.3
Zurdo	46	12.7	22	9.9	42	14.1	39	9.8	29	10.7	45	12.8	44	10.3
Ambidiestro	8	2.2	8	3.6	5	1.7	5	1.3	6	2.2	4	1.1	6	1.4
Estado marital <sup>f</sup>														
Casado	28	7.6	25	11.2	50	16.7	145	36.5	99	36.8	142	40.6	114	26.0
Viudo	4	1.1	1	0.4	8	2.7	16	4.0	10	3.7	7	2.0	8	1.8
Divorciado/separado	45	12.3	61	27.4	74	24.7	77	19.4	41	15.2	47	13.4	64	14.6
Nunca casado	290	79.0	136	61.0	167	55.9	159	40.1	119	44.2	154	44.0	252	57.5
Posición social del participante en el índice de Hollingshead														
Participante <sup>g</sup>														
Clase 1	1	0.3	3	1.5	7	2.5	15	4.1	18	7.1	32	9.9	23	5.5
Clase 2	29	8.7	21	10.3	60	21.1	98	26.6	62	24.5	93	28.7	136	32.8
Clase 3	79	23.8	69	34.0	108	37.9	130	35.3	73	28.9	111	34.3	169	40.7
Clase 4	128	38.6	72	35.5	78	27.4	85	23.1	58	22.9	45	13.9	64	15.4
Clase 5	95	28.6	38	18.7	32	11.2	40	10.9	42	16.6	43	13.3	23	5.5
Familia de origen <sup>h</sup>														
Clase 1	32	12.5	15	10.1	40	17.2	42	13.5	17	9.3	45	16.7	53	14.6
Clase 2	56	21.8	38	25.5	70	30.0	61	19.7	52	28.6	71	26.4	96	26.4
Clase 3	71	27.6	41	27.5	60	25.8	73	23.5	45	24.7	65	24.2	98	26.9
Clase 4	72	28.0	37	24.8	43	18.5	102	32.9	48	26.4	70	26.0	97	26.6
Clase 5	26	10.1	18	12.1	20	8.6	32	10.3	20	11.0	18	6.7	20	5.5

<sup>a</sup> Se presenta la cantidad más grande de sujetos disponibles para cada grupo de estudio. Los porcentajes para las variables dicotómicas se basan en el número de sujetos disponibles para cada grupo excluyendo los datos faltantes. Las proporciones de datos faltantes oscilaron entre 0.8% y el 11.0% para las diversas características sociodemográficas.

<sup>b</sup> Diferencia significativa global (F = 15.28, gl = 6, 2427,  $p < 0.001$ ). Los familiares eran mayores que los probandos y los sujetos de comparación. Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos esquizofrénicos diferentes de los tres grupos de familiares; probandos con trastorno esquizoafectivo diferentes de los familiares con esquizofrenia; probandos bipolares diferentes de los familiares con esquizofrenia; familiares de esquizofrénicos diferentes de los tres grupos de probandos y del grupo de comparación; familiares de pacientes con trastorno esquizoafectivo diferentes de los probandos con esquizofrenia; familiares de sujetos con trastorno bipolar diferentes de probandos esquizofrénicos y del grupo de comparación; grupo de comparación diferente de los familiares de participantes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

<sup>c</sup> Diferencia significativa global (F = 31.69, gl = 6, 2336,  $p < 0.001$ ). El grupo de comparación tuvo el nivel educativo más alto, los probandos bipolares tuvieron más educación que los otros grupos de probandos y los familiares tuvieron más educación que los probandos. Resultados *post-hoc* de la prueba Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos esquizofrénicos diferentes de los probandos bipolares, de los tres grupos de familiares y del grupo de comparación; probandos con trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos bipolares, de los familiares de los esquizoafectivos y de los de sujetos con trastorno bipolar y del grupo de comparación; probandos bipolares diferentes de otros dos grupos de probandos y del grupo de comparación; familiares de los esquizofrénicos diferentes de probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y del grupo de comparación; familiares de sujetos con trastorno esquizoafectivo diferentes de los probandos con esquizofrenia, de los familiares de participantes con trastorno bipolar y del grupo de comparación; familiares de individuos con trastorno bipolar diferentes de probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y de los familiares de sujetos con trastorno esquizoafectivo; grupo de comparación diferente de los probandos con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar y de familiares de personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

<sup>d</sup> Diferencia significativa global ( $\chi^2 = 151.01$ , gl = 6,  $p < 0.001$ ).

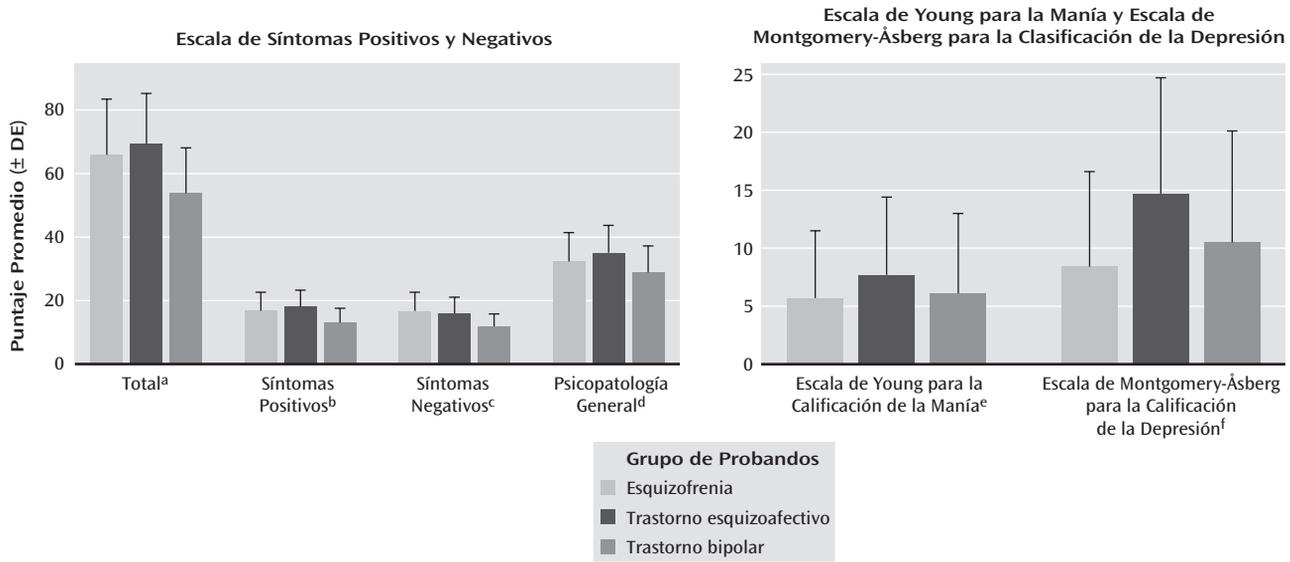
<sup>e</sup> Diferencia significativa global ( $\chi^2 = 129.89$ , gl = 12,  $p < 0.001$ ).

<sup>f</sup> Diferencia significativa global ( $\chi^2 = 253.79$ , gl = 18,  $p < 0.001$ ).

<sup>g</sup> Diferencia significativa global ( $\chi^2 = 278.74$ , gl = 24,  $p < 0.001$ ).

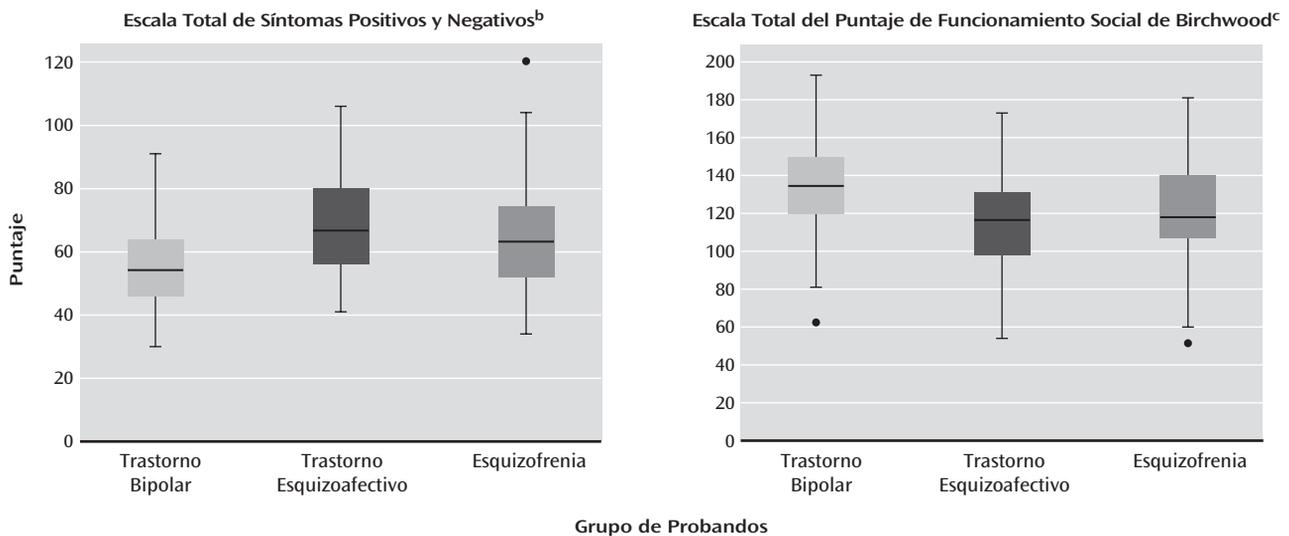
<sup>h</sup> Diferencia no significativa global ( $\chi^2 = 39.09$ , gl = 24,  $p = 0.03$ ).

FIGURA 1. Puntajes de los Síntomas de Esquizofrenia, Manía y Depresión en Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Bipolar I Psicótico.



<sup>a</sup> Diferencia significativa entre los grupos ( $F = 68.22, gl = 2, 835, p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos bipolares.  
<sup>b</sup> Diferencia significativa en los grupos ( $F = 67.88, gl = 2, 836, p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos bipolares.  
<sup>c</sup> Diferencia significativa en los grupos ( $F = 76.57, gl = 2, 836, p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos bipolares.  
<sup>d</sup> Diferencia significativa en los grupos ( $F = 32.07, gl = 2, 837, p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos bipolares.  
<sup>e</sup> Diferencia significativa en los grupos ( $F = 6.69, gl = 2, 828, p = 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos con trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos con esquizofrenia.  
<sup>f</sup> Diferencia significativa en los grupos ( $F = 31.00, gl = 2, 834, p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos con trastorno esquizoafectivo diferentes de los probandos con esquizofrenia y trastorno bipolar.

FIGURA 2. Distribución de los Puntajes Correspondientes a los Síntomas de Esquizofrenia y al Funcionamiento Social en los Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Bipolar I con Psicosis<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Los diagramas de bigotes muestran la mediana del grupo dentro de la caja, en la que los límites del cuadro denotan los percentiles 25 y 75 de los valores y las barras verticales indican los percentiles 5 y 95, lo que demuestra el traslape de las distribuciones.  
<sup>b</sup> En la calificación total de la PANSS, el 98.9% de los probandos con trastorno esquizoafectivo y 100.0% de los probandos bipolares obtuvieron puntajes dentro de las dos desviaciones estándar de los puntajes de los probandos con esquizofrenia.  
<sup>c</sup> En la escala de Funcionamiento Social de Birchwood, el 90.1% de los probandos con trastorno esquizoafectivo y el 94.6% de probandos bipolares obtuvieron puntajes dentro de las dos desviaciones estándar de los puntajes de los probandos con esquizofrenia.

**TABLA 2. Características Clínicas de los Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Bipolar I Psicótico, Sus Familiares y Sujetos Sanos de Comparación<sup>a</sup>**

Variable	Probandos						Familiares						Sujetos Sanos de Comparación (N = 420)	
	Esquizofrenia (N = 361)		Trastorno Esquizoafectivo (N = 224)		Trastorno Bipolar (N = 295)		Esquizofrenia (N = 379)		Trastorno Esquizoafectivo (N=262)		Trastorno Bipolar (N = 339)			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
IQ estimado (puntaje del apartado de lectura de la Prueba de Habilidades de Amplio Espectro) <sup>b</sup>	94.8	33.2	95.8	14.7	100.0	14.6	96.3	15.9	98.1	16.1	102.4	15.3	102.7	13.9
Puntaje de la Evaluación Global del Funcionamiento <sup>c</sup>	49.4	12.5	48.9	11.6	60.8	12.8	74.5	14.0	73.8	14.1	75.9	13.2	85.7	7.3
Edad al inicio de la enfermedad (años) <sup>d</sup>	20.9	7.8	19.8	9.2	19.6	8.6								
Edad de la primera hospitalización (años) <sup>e</sup>	22.5	6.8	23.0	9.2	24.0	9.7								
Número de hospitalizaciones en toda la vida <sup>f</sup>	5.6	7.7	6.5	6.6	5.8	7.0								
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Intento de suicidio en toda la vida <sup>g</sup>	113	31.9	112	51.1	125	42.4	—	—	—	—	—	—	—	—

<sup>a</sup> Se presentan las cantidades más elevadas de sujetos disponibles para cada grupo de estudio. Los porcentajes para la variable dicotómica se basaron en el número de sujetos disponibles para cada grupo excluyendo los datos faltantes. Las proporciones de datos faltantes oscilaron del 0.3% al 19.9% para varias características clínicas.

<sup>b</sup> Diferencia significativa global (F = 9.65, gl = 6, 2186,  $p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos esquizofrénicos diferentes de probandos bipolares y de los familiares y del grupo de comparación; probandos con trastorno esquizoafectivo diferentes de familiares de sujetos con trastorno bipolar y del grupo de comparación; probandos bipolares diferentes de probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y de familiares de individuos con esquizofrenia; grupo de comparación diferente de probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo y de familiares de personas con esquizofrenia.

<sup>c</sup> Diferencia significativa global (F = 441.02, gl = 6, 2269,  $p < 0.001$ ). Resultados *post-hoc* de la prueba de Tukey-Kramer ( $p < 0.01$ ): probandos esquizofrénicos diferentes de probandos bipolares, de los tres grupos de familiares, y del grupo de comparación; probandos con trastorno esquizoafectivo diferentes de probandos bipolares, de los tres grupos de familiares y del grupo de comparación; probandos con trastorno bipolar diferentes a todos los demás grupos; familiares de esquizofrénicos diferentes de todos los grupos de probandos y del grupo de comparación; familiares de sujetos con trastorno esquizoafectivo diferentes de todos los grupos de probandos y del grupo de comparación; familiares de individuos con trastorno bipolar diferentes a todos los grupos de probandos; grupo de comparación diferente de todos los demás grupos.

<sup>d</sup> Diferencia no significativa entre los grupos (F = 2.23, gl = 2, 842,  $p = 0.11$ ).

<sup>e</sup> Diferencia no significativa entre los grupos (F = 2.06, gl = 2, 762,  $p = 0.13$ ).

<sup>f</sup> Diferencia no significativa entre los grupos (F = 0.87, gl = 2, 695,  $p = 0.42$ ).

<sup>g</sup> Diferencia significativa global ( $\chi^2 = 21.56$ , gl = 2,  $p < 0.001$ ).

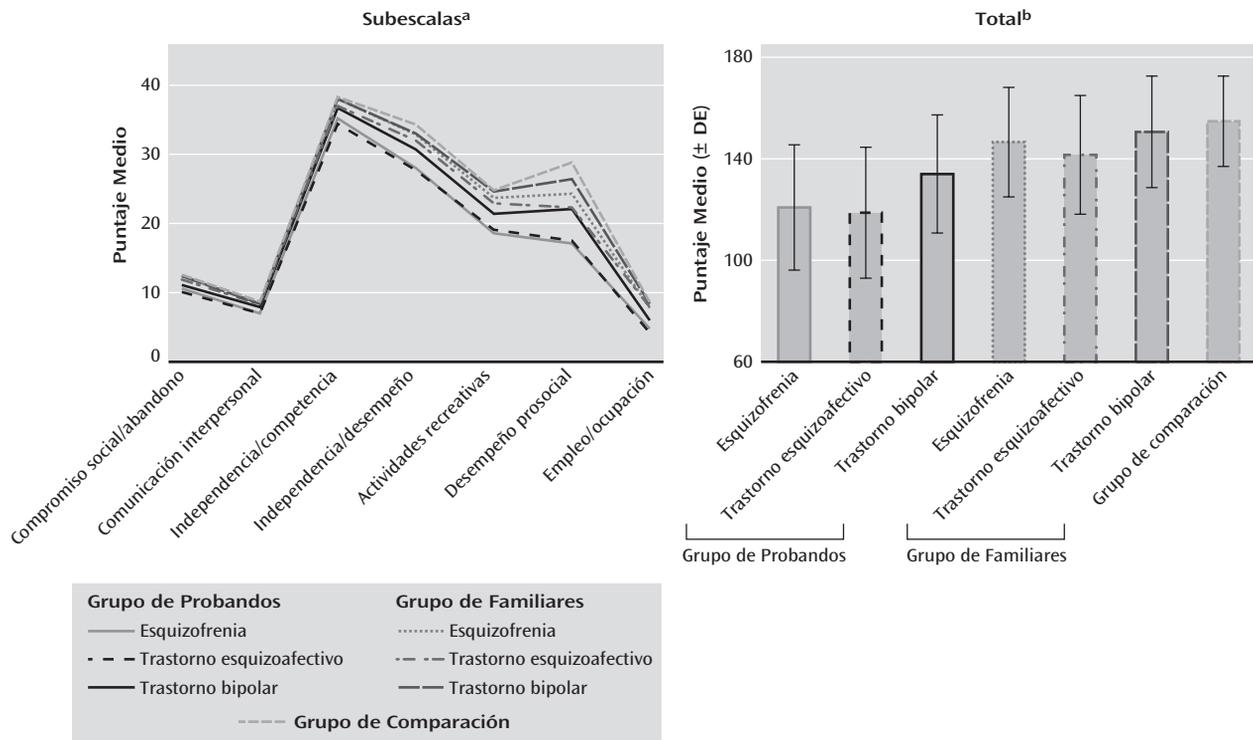
**Coefficiente intelectual estimado.** Los puntajes en el apartado de lectura de la Prueba de Habilidades de Amplio Espectro (*Wide Range Achievement Test*) difirieron entre los grupos (Tabla 2). Los probandos con esquizofrenia obtuvieron puntajes más bajos que los probandos bipolares, mientras que los probandos con trastorno esquizoafectivo tuvieron puntajes intermedios que estadísticamente no eran diferentes de los de cualquier otro grupo de probandos. Del mismo modo, los familiares de probandos con esquizofrenia tenían puntajes más bajos que los familiares de los probandos bipolares, y los familiares de personas con trastorno esquizoafectivo tuvieron puntajes intermedios.

**Antecedentes de medicación.** El uso de antipsicóticos fue mayor en los grupos de probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo (91.6% y 86.7%, respectivamente) y menor, pero aún considerable, en el grupo de probandos bipolares (70.1%). El reporte de uso de estabilizadores del estado de ánimo fue mayor en los grupos con trastorno bipolar y esquizoafectivo (71.1% y 51.4%, respectivamente) que en el grupo de esquizofrenia (21.7%). El uso de antidepresivos fue más alto en el trastorno esquizoafectivo (56.9%) y más bajo en los grupos con esquizofrenia y trastorno bipolar (38.9% y 44.0%, respectivamente). El uso de medicamentos psicotrópicos de todos los grupos se detalla en la Tabla S2 del suplemento de datos que aparece en la versión en línea del artículo.

### Historia Familiar

Las frecuencias de los diagnósticos de por vida de trastornos del eje I y II de DSM-IV, derivadas de la SCID-I/P y de la Entrevista Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del DSM-IV, respectivamente, en los grupos de familiares se presentan en la Tabla 3, todas las comparaciones entre grupos se reportan descriptivamente. Aproximadamente una tercera parte de los familiares de los probandos en cada grupo no tuvo un diagnóstico de trastornos del eje I ó II. Las frecuencias de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo fueron más elevadas en los familiares de sujetos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo que en los familiares de aquellos con trastorno bipolar, mientras que los diagnósticos de trastorno bipolar, tanto psicótico como no psicótico, fueron más habituales en los familiares de individuos con trastorno bipolar y esquizoafectivo que en los familiares de personas con esquizofrenia. El trastorno depresivo mayor y el trastorno por consumo de sustancias fueron los diagnósticos más frecuentes en todos los grupos de familiares y tuvieron tasas similares en los tres grupos (22.1% - 26.5%). Las frecuencias de trastornos de personalidad paranoide y esquizoide fueron superiores en los familiares de personas con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo que en los familiares de aquellos con trastorno bipolar, mientras que el trastorno límite de personalidad fue más frecuente entre los familiares de individuos

FIGURA 3. Puntajes en la Escala de Funcionamiento Social de Birchwood para Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Bipolar I con Psicosis, Sus Familiares y Sujetos Sanos de Comparación.



ª Diferencia significativa entre los grupos (ANOVA de una vía) para el compromiso social/abandono ( $F = 67.44$ ,  $gl = 6$ ,  $2172$ ,  $p < 0.001$ ), comunicación interpersonal ( $F = 77.80$ ,  $gl = 6$ ,  $2166$ ,  $p < 0.001$ ), independencia/competencia ( $F = 35.84$ ,  $gl = 6$ ,  $1921$ ,  $p < 0.001$ ), independencia/desempeño ( $F = 74.39$ ,  $gl = 6$ ,  $2103$ ,  $p < 0.001$ ), actividades recreativas ( $F = 37.37$ ,  $gl = 6$ ,  $2118$ ,  $p < 0.001$ ), desempeño prosocial ( $F = 55.66$ ,  $gl = 6$ ,  $2093$ ,  $p < 0.001$ ), y empleo/ocupación ( $F = 103.38$ ,  $gl = 6$ ,  $2097$ ,  $p < 0.001$ ).

ª Diferencia significativa (ANOVA de una vía) entre los grupos ( $F = 99.97$ ,  $gl = 6$ ,  $1755$ ,  $p < 0.001$ ).

con trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo. Otros trastornos de la personalidad del grupo B y del grupo C se distribuyeron equitativamente entre los grupos de familiares (Tabla 3).

Se evaluaron los antecedentes de enfermedad psiquiátrica en familiares en primer grado, segundo grado y parientes lejanos con base en toda la información disponible sobre los antecedentes de los probandos y su(s) familiar(es). Las frecuencias de las enfermedades psiquiátricas reportadas en las genealogías se enlistan en la Tabla 4, todas las comparaciones entre grupos se presentan descriptivamente. De los probandos con esquizofrenia, el 17.6% tenía un familiar en primer grado y el 22.4% tenía un familiar en segundo grado con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo; estos índices se redujeron en los familiares de probandos bipolares a 13.5% y 14.4%, respectivamente. De los probandos bipolares, el 44.6% tenía un familiar en primer grado con trastorno bipolar y el 30.5% informó de un familiar en segundo grado con el padecimiento, los cuales fueron menores en los probandos con esquizofrenia: 15.4% y 12.1%, respectivamente. Dentro de los probandos con esquizofrenia, el 27.0% tenía familiares con esquizofrenia, pero no con trastorno bipolar, el 11.5% tenía familiares con trastorno bipolar, pero no con esquizofrenia, y el 17.3% reportaron ambos tipos entre sus familiares. Dentro de los probandos bipolares, el 39.8% tenía familiares con trastorno bipolar, pero no esquizofrenia, el 9.9% tenía familiares con esquizofrenia, pero no trastorno bipolar, y el 25.4% tenían un linaje mixto, con trastorno bipolar y esquizofrenia presentes en sus genealogías. Además, la frecuencia de la depresión fue notablemente mayor en las genealogías de los probandos con trastorno

bipolar o trastorno esquizoafectivo que en las genealogías de los probandos con esquizofrenia (Tabla 4). El alcohol y el consumo de sustancias ilícitas fueron reportados con frecuencia en todos los grupos de familiares y los índices más elevados se presentaron entre los familiares de los probandos con trastorno esquizoafectivo. En todos los grupos, las tasas de diagnósticos psiquiátricos en parientes lejanos fueron más bajas en general, que las tasas de los familiares en primer y segundo grados.

## Discusión

Una distinción entre los dos diagnósticos principales de psicosis, esquizofrenia y trastorno bipolar, dio inicio con Kraepelin (24,37) y Bleuler (25) y se mantuvo durante todo el siglo pasado. Aunque el propio Kraepelin reconoció el traslape entre estos trastornos (37), la dicotomía se cosifica dentro de las ediciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de la APA (38), incluso ahora en la 5ª edición. El trastorno esquizoafectivo se introdujo por primera vez con sus propios criterios en el DSM-III-R, aunque fue mencionado como un subgrupo de la esquizofrenia en ediciones anteriores del DSM (9). Los estudios previos han intentado probar la validez de estas categorías y, si bien han resultado de interés, no han contado con poder suficiente (4,6) o son meramente conceptuales (2), y dejan las cuestiones relativas a las convergencias y divergencias sin resolver. En el presente estudio, los probandos con esquizofrenia, comparados con los probandos bipolares, tuvieron un elevado

**TABLA 3. Frecuencias de Trastornos Psiquiátricos del DSM-IV de Toda la Vida en Familiares de Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Bipolar I Psicótico**

Diagnósticos	Familiares de Probandos con Esquizofrenia (N = 386)		Familiares de Probandos con Trastorno Esquizoafectivo (N = 267)		Familiares de Probandos con Trastorno Bipolar (N = 339)	
	N	%	N	%	N	%
Diagnósticos que no son del Eje I ó II	147	38.1	89	33.3	116	34.2
Diagnósticos del Eje I <sup>a</sup>						
Trastornos psicóticos						
Esquizofrenia	26	6.7	11	4.1	4	1.2
Trastorno esquizoafectivo	6	1.6	2	0.7	1	0.3
Trastorno bipolar I psicótico	2	0.6	6	2.2	9	2.7
Trastorno depresivo mayor psicótico	4	1.0	6	2.2	4	1.2
Otro	6	1.6	5	1.9	4	1.2
Trastornos no psicóticos						
Trastorno bipolar no psicótico	4	1.0	14	5.2	28	8.3
Trastorno depresivo mayor no psicótico	91	23.6	59	22.1	85	25.1
Trastorno por consumo de sustancias	98	25.4	65	24.3	90	26.5
Trastorno de ansiedad	76	19.7	62	23.2	69	20.4
Otros	39	10.1	26	9.7	40	11.8
Diagnósticos del Eje II <sup>b</sup>						
Trastornos de la personalidad del Grupo A						
Paranoide	22	5.7	19	7.1	12	3.5
Esquizoide	9	2.3	8	3.0	4	1.2
Esquizotípico	3	0.8	3	1.1	6	1.8
Trastornos de la personalidad del Grupo B						
Límitrofe	5	1.3	11	4.1	11	3.2
Antisocial	8	2.1	6	2.2	8	2.4
Narcisista	7	1.8	5	1.9	6	1.8
Histriónico	1	0.3	1	0.4	1	0.3
Trastornos de personalidad del Grupo C						
Dependiente	3	0.8	2	0.7	1	0.3
Evitación	21	5.4	15	5.6	16	4.7
Obsesivo-compulsivo	26	6.7	19	7.1	24	7.1
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Número de diagnósticos del eje I	1.9	1.1	2.0	1.3	1.8	1.2
Número de diagnósticos del eje II	1.4	0.8	1.5	0.9	1.4	0.9

<sup>a</sup> Evaluado con la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV, Edición para el paciente (30).

<sup>b</sup> Evaluado con la Entrevista Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del DSM-IV (35).

grado de superposición en las características clínicas sin distinciones categóricas, pero en general mostraron una severidad de la psicosis modestamente mayor y un funcionamiento psicosocial un tanto más pobre, incluso durante los periodos estables de la enfermedad. Las características clínicas y demográficas del grupo de probandos con trastorno esquizoafectivo a menudo fueron más similares a las de los probandos con esquizofrenia que a los del grupo bipolar. Por ejemplo: 1) los grupos de probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo tuvieron menores proporciones de caucásicos que los probandos bipolares, una observación que también se reflejó en los grupos de familiares; 2) los probandos con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo tuvieron menos educación que el grupo de probandos bipolares, pero sólo los probandos con esquizofrenia tuvieron un nivel de lectura inferior, lo que refleja la educación y el coeficiente intelectual; 3) los puntajes en PANSS (total y todas las subescalas) fueron mayores tanto en los probandos con esquizofrenia como en aquellos con trastorno esquizoafectivo frente a los probandos bipolares y 4) los puntajes en las escalas de funcionamiento social fueron menores tanto en los probandos con esquizofrenia como en aquellos con trastorno esquizoafectivo que en los probandos

bipolares. No obstante, en algunos casos, las características del trastorno esquizoafectivo reflejaron las del trastorno bipolar psicótico: 1) los reportes de intentos previos de suicidio fueron igualmente altos entre estos dos grupos de probandos, pero menores que en la esquizofrenia y 2) los grupos de probandos con trastorno esquizoafectivo y con trastorno bipolar tuvieron proporciones igualmente elevadas de mujeres, mientras que los probandos con esquizofrenia tuvieron un menor número de éstas, lo cual es una característica frecuentemente citada en la esquizofrenia misma.

La frecuencia informada de intentos de suicidio de toda la vida fue alarmantemente elevada en todos los grupos de probandos en esta cohorte de B-SNIP, lo que subraya la enorme importancia para la salud pública de la psicosis y su imperiosa necesidad de atención médica. Es interesante que la frecuencia fue mayor entre los probandos con trastorno esquizoafectivo. El suicidio se encuentra entre las 10 principales causas de muerte a nivel mundial; tanto la esquizofrenia (cociente de riesgo = 1.87) como los trastornos del estado de ánimo (cociente de riesgo = 1.72) se asocian con el suicidio (39). El riesgo absoluto de suicidio a lo largo de toda la vida ha sido reportado en 7.77% para el trastorno bipolar y en 5.85% en la

TABLA 4. Antecedentes Familiares de Trastornos Psiquiátricos en los Probandos con Esquizofrenia, Trastorno Esquizoafectivo o Trastorno Bipolar I Psicótico

Diagnóstico del Familiar	Probandos con Esquizofrenia (N = 397)				Probandos con Trastorno Esquizoafectivo (N = 224)				Probandos con Trastorno Bipolar (N = 312)			
	Familiares en Primer Grado		Familiares en Segundo Grado		Familiares en Primer Grado		Familiares en Segundo Grado		Familiares en Primer Grado		Familiares en Segundo Grado	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo	70	17.6	89	22.4	46	20.5	62	27.7	42	13.5	45	14.4
Trastorno bipolar	61	15.4	48	12.1	81	36.2	75	33.5	139	44.6	95	30.5
Trastorno depresivo	112	28.2	79	19.9	121	54.0	83	37.1	172	55.1	119	38.1
Suicidio o intento de suicidio	30	7.6	46	11.6	24	10.7	34	15.2	53	17.0	48	15.4
Alcoholismo	129	32.5	147	37.0	100	44.6	110	49.1	131	42.0	148	47.4
Consumo de sustancias ilícitas	81	20.4	73	18.5	81	36.2	67	29.9	105	33.7	66	21.2
Otros trastornos psiquiátricos	73	18.4	79	19.9	46	20.5	59	26.3	99	31.7	103	33.0

esquizofrenia (40). La evidencia de que la preservación de la función cognitiva se asocia con una mayor ideación suicida (41) sugiere que a estos suicidios los impulsan consideraciones racionales aunadas al ánimo deprimido. Se han establecido correlaciones tanto genéticas (42,43) como moleculares (44) con el suicidio en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar. La prevalencia de este severo resultado entre los grupos, considerado aisladamente, guarda congruencia con el bajo nivel general de funcionamiento psicosocial que se observa en la psicosis.

Los estudios epidemiológicos habitualmente utilizan la historia familiar como la principal medida de la predisposición genética para la enfermedad (45). Los primeros estudios familiares en la esquizofrenia encontraron linajes puros de esquizofrenia en los probandos con antecedentes familiares positivos (46-48). Sin embargo, estas primeras observaciones ahora son puestas en tela de juicio por los resultados de los estudios de cohorte nacionales basados en registros (7,49), que muestran tasas más altas tanto de trastorno bipolar como de otros diagnósticos psiquiátricos dentro de las familias con esquizofrenia. También se observan fundamentos que apoyan la tesis de esta herencia compleja en los estudios basados en población (6,7), que se extienden a la identificación del autismo (50) y la epilepsia (51) en los linajes de esquizofrenia. En la cohorte B-SNIP actual, se verificaron las genealogías de esquizofrenia "pura" y de trastorno bipolar, así como linajes "mixtos" con esquizofrenia y trastorno bipolar. De los probandos con esquizofrenia, el 17.3% tenía genealogías mixtas (el 27.0% tenía genealogías de esquizofrenia sola), y de aquellos con trastorno bipolar, el 25.4% tenía genealogías mixtas (el 39.8% tenía genealogías bipolares aisladas). Estas tasas apoyan la existencia de un traslape genético entre estas enfermedades mentales graves e implican a mecanismos genéticos comunes. La evidencia actual de la familia y la genética, amplían esta idea ulteriormente, y apuntan que muchos diagnósticos psiquiátricos de trastornos del Eje I y II en los probandos son factores de riesgo para los trastornos psicóticos (49,52). Aquí, entre los familiares de los probandos con psicosis, sólo el 33% - 38% carecían de cualquier diagnóstico de trastornos del Eje I ó II. Estos resultados sugieren una elevada carga de morbilidad psiquiátrica en familias con psicosis, una morbilidad que es similar a través de los diagnósticos de los probandos.

El estudio de la B-SNIP ha sido motivado por la fuerte necesidad que hay en la investigación de las enfermedades mentales graves de conectar las características biológicas de la enfermedad psicótica, a través de fenotipos intermedios, con categorías diagnósticas, características moleculares y resultados terapéuticos. Los avances en la genética de enfermedades complejas (53) y la creciente base

de conocimientos de la neurociencia en nuestro campo (54) proporcionan una excelente oportunidad para que los correlatos biológicos de las enfermedades mentales graves lleven a la comprensión de la enfermedad. El consorcio de la B-SNIP se ha centrado en un fenotipo clínico único –la psicosis dentro del espectro de la esquizofrenia y la bipolaridad– y ha tratado de caracterizar biológicamente este fenotipo. Pueden observarse varios resultados significativos de tal proyecto, uno de ellos consiste en someter a prueba la distribución de los fenotipos clínicos y biológicos a través de diagnósticos categóricos, evaluando su heterogeneidad biológica. Otro posible resultado es determinar experimentalmente si las poblaciones biológicamente homogéneas emergen de tal fenotipo clínico tan ampliamente definido. No carece de importancia el propósito de comprender cómo estos fenotipos clínicos e intermedios dispares covarían y segregan, un resultado que podría sustentar su utilización como biomarcadores clínicos.

Tales metas transformadoras necesitarán ser sometidas a pruebas rigurosas en protocolos de fenotipificación densa con base biológica, con sobremuestreo, en un gran número de personas con enfermedades mentales graves (1). El consorcio multicéntrico de la B-SNIP proporciona un suficiente poder de reclutamiento como para abordar esta tarea, con 933 probandos psicóticos, junto con familiares y sujetos sanos de comparación. Por otra parte, el protocolo de fenotipificación densa, con su alta confiabilidad cruzada de fenotipificación entre los diferentes sitios y el procesamiento por expertos en un solo sitio, proporciona el tamaño de grupo requerido y los métodos de fenotipificación necesarios para hacer frente a estos objetivos. Los protocolos multicéntricos previos de fenotipo intermedio eran modelos (18,19). Los reportes de fenotipos intermedios de la B-SNIP ampliarán esta base de datos clínicos, comparando las características cognitivas, neurofisiológicas y de imagen de estos grupos de probandos y sus familiares, a fin de examinar las características biológicas de estas enfermedades mentales graves dentro del fenotipo clínico de la psicosis.

Recibido el 21 de octubre de 2012, revisión recibida el 13 de febrero de 2013, aceptado el 18 de marzo de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12101339). Del Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas; el Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Hospital, Harvard Medical School, Boston; el Institute of Living, Hartford, Conn.; el Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, Conn.; el Department of Psychology, University of Georgia, Atenas; el Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland School of Medicine, Baltimore; y la University of Illinois School of Pharmacy, Chicago, Illinois. Correspondencia: Dra. Tamminga (arol.tamminga@utsouthwestern.edu).

El Dr. Pearlson declara haber actuado como consultor para Bristol-Myers Squibb en 2012. El Dr. Bishop informa haber recibido apoyo para la investigación de Ortho-McNeil Janssen. El Dr. Sweeney informa de su participación en las juntas de consejo de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Pfizer, Roche y Takeda y haber recibido subvenciones para la investigación

de Janssen. Las declaraciones de conflictos de intereses de la Dra. Tamminga, como editor adjunto del *American Journal of Psychiatry*, fueron publicadas en la edición de enero. Los Drs. Ivleva, Keshavan, Clementz, Morris y Thaker y el Sr. Witte no informan de relaciones financieras con intereses comerciales.

Apoyado mediante las subvenciones del NIMH MH-077851 (Dra. Tamminga), MH-078113 (Dr. Keshavan), MH-077945 (Dr. Pearson), MH-077852 (Dr. Thaker) y MH-077862 (Dr. Sweeney).

Los autores agradecen a Amie Elliott por el manejo de los datos, a las familias de cada centro que participaron en este estudio y los numerosos participantes científicos en cada sitio que contribuyeron con este proyecto.

## Referencias

- Hyman SE: Grouping diagnoses of mental disorders by their common risk factors. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1–3
- Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV: Toward reformulating the diagnosis of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1041–1050
- Rosen C, Marvin R, Reilly JL, Deleon O, Harris MS, Keedy SK, Solari H, Weiden P, Sweeney JA: Phenomenology of first-episode psychosis in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a comparative analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2012; 6:145–151
- McDonald C (ed): *The Maudsley Family Study of Psychosis: A Quest for Intermediate Phenotypes*. Abingdon, UK, Psychology Press, 2008
- Ivleva EI, Morris DW, Moates AF, Suppes T, Thaker GK, Tamminga CA: Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia–bipolar disorder boundary. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34:897–921
- Laursen TM, Agerbo E, Pedersen CB: Bipolar disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia overlap: a new comorbidity index. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:1432–1438
- Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM: Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373:234–239
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P; International Schizophrenia Consortium: Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460:748–752
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D: Examining the validity of DSM-III-R schizoaffective disorder and its putative subtypes in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry* 1995; 152:755–764
- Scully PJ, Owens JM, Kinsella A, Waddington JL: Schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland: small area variation in rate. *Schizophr Res* 2004; 67:143–155
- Cheniaux E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, Lessa Dias A, Duncan T, Versiani M: Does schizoaffective disorder really exist? a systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord* 2008; 106:209–217
- Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD: The hippocampal formation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1178–1193
- Du W, Calhoun VD, Li H, Ma S, Eichele T, Kiehl KA, Pearson GD, Adali T: High classification accuracy for schizophrenia with rest and task fMRI data. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:145
- Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, Moran J, Chambert K, Toncheva D, Georgieva L, Grozeva D, Fjodorova M, Wollerton R, Rees E, Nikolov I, van de Lagemaat LN, Bayés A, Fernandez E, Olason PI, Böttcher Y, Komiyama NH, Collins MO, Choudhary J, Stefansson K, Stefansson H, Grant SG, Purcell S, Sklar P, O'Donovan MC, Owen MJ: De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012; 17:142–153
- Volk DW, Matsubara T, Li S, Sengupta EJ, Georgiev D, Minabe Y, Sampson A, Hashimoto T, Lewis DA: Deficits in transcriptional regulators of cortical parvalbumin neurons in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169:1082–1091
- Gottesman II, Shields J: Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973; 122:15–30
- Insel TR, Cuthbert BN: Endophenotypes: bridging genomic complexity and disorder heterogeneity. *Biol Psychiatry* 2009; 66:988–989
- Calkins ME, Dobie DJ, Cadenhead KS, Olincy A, Freedman R, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Nuechterlein KH, Radant AD, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Braff DL: The Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophr Bull* 2007; 33:33–48
- Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II: Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007; 33:21–32
- Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ: Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1242–1250
- Stone WS, Giuliano AJ, Tsuang MT, Braff DL, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Faraone SV, Freedman R, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Roe AH, Schork NJ, Siever LJ, Silverman JM, Swerdlow NR, Thomas AR, Tsuang DW, Turetsky BI, Seidman LJ: Group and site differences on the California Verbal Learning Test in persons with schizophrenia and their first-degree relatives: findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS). *Schizophr Res* 2011; 128:102–110
- Greenwood TA, Lazzaroni LC, Murray SS, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Green MF, Gur RE, Gur RC, Hardiman G, Kelsoe JR, Leonard S, Light GA, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Freedman R, Braff DL: Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168:930–946
- Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearson G, Thaker G, Seidman LJ, Eack SM, Tamminga C: A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res* 2011; 133:250–254
- Kraepelin E: *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, Scotland, ES Livingstone, 1919
- Bleuler E: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York, International Universities Press, 1950
- Cuthbert BN, Insel TR: Toward new approaches to psychotic disorders: the NIMH Research Domain Criteria project. *Schizophr Bull* 2010; 36:1061–1062
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P: Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167:748–751
- Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68:283–297
- Andreasen NC, Rice J, Endicott J, Reich T, Coryell W: The family history approach to diagnosis: how useful is it? *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:421–429
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. Arlington, Va, American Psychiatric Publishing, 1997
- Lançon C, Auquier P, Nayt G, Reine G: Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res* 2000; 42:231–239
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429–435
- Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382–389
- Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copestake S: The Social Functioning Scale: the development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1990; 157:853–859
- Zanarini MC, Frankenburg FR, Sackell AE, Yong L: *The Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders (DIP-DIV)*. Belmont, Mass, McLean Hospital, 1996
- Pfohl B, Blum N, Zimmerman M: *Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP)*. Iowa City, University of Iowa, Department of Psychiatry, 1997
- Trede K, Salvatore P, Baethge C, Gerhard A, Maggini C, Baldessarini RJ: Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's Textbook, 1883–1926. *Harv Rev Psychiatry* 2005; 13:155–178
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- Haukka J, Suominen K, Partonen T, Lönnqvist J: Determinants and outcomes of serious attempted suicide: a nationwide study in Finland, 1996–2003. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1155–1163
- Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB: Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:1058–1064
- Delaney C, McGrane J, Cummings E, Morris DW, Tropea D, Gill M, Corvin A, Donohoe G: Preserved cognitive function is associated with suicidal ideation and single suicide attempts in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 140:232–236
- Kim S, Choi KH, Baykiz AF, Gershenfeld HK: Suicide candidate genes associated with bipolar disorder and schizophrenia: an exploratory gene expression profiling analysis of post-mortem prefrontal cortex. *BMC Genomics* 2007; 8:413

43. Wang Y, Zhang J, Liu B, Shao L, Wei Z, Li X, Ji J, Yang F, Wang T, Liu J, Wan C, Li B, Xu Y, Feng G, He L, He G: Genetic polymorphisms in the SCN8A gene are associated with suicidal behavior in psychiatric disorders in the Chinese population. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:956–963
44. Carlborg A, Jokinen J, Jönsson EG, Erhardt S, Nordström P: CSF kynurenic acid and suicide risk in schizophrenia spectrum psychosis. *Psychiatry Res* 2013; 205:165–167
45. van Os J, Rutten BP, Poulton R: Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008; 34:1066–1082
46. Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J, Nurnberger JI Jr, Maxwell ME, Schreiber J, Dauphinais D, Dingman CW 2nd, Guroff JJ: A controlled family study of chronic psychoses: schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:328–336
47. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hare A, Spellman M, Walsh D: The Roscommon Family Study, I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:527–540
48. McGue M, Gottesman II, Rao DC: Resolving genetic models for the transmission of schizophrenia. *Genet Epidemiol* 1985; 2:99–110
49. Mortensen PB, Pedersen MG, Pedersen CB: Psychiatric family history and schizophrenia risk in Denmark: which mental disorders are relevant? *Psychol Med* 2010; 40:201–210
50. Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A, Boman M, Dalman C, Davidson M, Fruchter E, Hultman CM, Lundberg M, Långström N, Weiser M, Svensson AC, Lichtenstein P: Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:1099–1103
51. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, Clancy M, Cotter DR, Cannon M: Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry* 2012; 71:836–839
52. Thaker GK, Adami H, Moran M, Lahti AC, Cassady SL: Psychiatric illnesses in families of subjects with schizophrenia-spectrum personality disorders: high morbidity risks for unspecified functional psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:66–71
53. Koboldt DC; Cancer Genome Atlas Network: comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012; 490:61–70
54. Charney DS, Nestler EJ: *Neurobiology of Mental Illness*, 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2004

## Artículo

# Un Ensayo Doble Ciego con Asignación Aleatoria y Controlado Sobre Estrategias de Adición y de Cambio para el Trastorno de Ansiedad Social Refractario

Mark H. Pollack, M.D.

Michael Van Ameringen, M.D.

Naomi M. Simon, M.D., M.Sc.

John W. Worthington, M.D.

Elizabeth A. Hoge, M.D.

Aparna Keshaviah, Sc.M.

Murray B. Stein, M.D., M.P.H.

**Objetivo:** La mayoría de los pacientes permanecen sintomáticos después de una intervención inicial con los tratamientos aprobados para el trastorno de ansiedad social generalizado. Este ensayo controlado con asignación aleatoria proporciona datos sistemáticos prospectivamente derivados sobre los beneficios relativos de las farmacoterapias incrementales (*next-step*) para mejorar los resultados en individuos con trastorno de ansiedad social generalizado que permanecen sintomáticos tras el tratamiento inicial.

**Método:** Este ensayo doble ciego, controlado y con asignación aleatoria que duró 12 semanas y se llevó a cabo en tres sedes comparó los beneficios relativos de tres estrategias para los pacientes que permanecen sintomáticos (puntaje en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz [LSAS – *Liebowitz Social Anxiety Scale*] > 50) después de un curso con sertralina sola por 10 semanas: la adición de hasta 3.0 mg/día de clonazepam (sertralina más clonazepam), un cambio a venlafaxina hasta 225 mg/día o un tratamiento prolongado de sertralina con placebo (sertralina más placebo).

**Resultados:** Un total de 397 participantes recibieron por lo menos una dosis de sertralina; 181 pacientes sin respuesta (puntaje de la LSAS > 50) a la semana 10 se asignaron aleatoriamente a sertralina más

clonazepam, cambio a venlafaxina o a sertralina más placebo. En conjunto, el 21% de los pacientes alcanzó la remisión (puntaje de la LSAS ≤ 30) al término y el 27% de los pacientes asignados a sertralina más clonazepam logró la remisión en comparación con los pacientes asignados a sertralina más placebo (17%) o a venlafaxina (19%), pero las diferencias no alcanzaron significancia. Sertralina más clonazepam se asoció con superior descenso en la severidad ( $p = 0.020$ ) y en la discapacidad ( $p = 0.0028$ ) según la LSAS en comparación con sertralina más placebo; no se observaron diferencias significativas en estos parámetros entre venlafaxina y sertralina más placebo o sertralina más clonazepam. En un análisis suplementario, la tasa global de respuesta (puntaje de la LSAS ≤ 50) fue del 46%, incluyendo una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo con sertralina más clonazepam (56%) en comparación con el grupo de sertralina más placebo (36%;  $p = 0.027$ ) en cuanto a la consecución de respuesta; las diferencias entre venlafaxina y sertralina más placebo o sertralina más clonazepam no alcanzaron significancia.

**Conclusiones:** Los hallazgos sugieren que la estrategia de añadir clonazepam proporciona beneficios relativos a pacientes con trastorno de ansiedad social que no responden ante sertralina.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:44–53)

**E**l trastorno de ansiedad social (también conocido como fobia social) se encuentra entre las condiciones psiquiátricas más comunes, con una prevalencia de por vida del 12% (1) y se asocia con un malestar y una disfunción significativos en los individuos afectados. Los costos emocionales y sociales del trastorno de ansiedad social son considerables; se le asocian mayores dificultades físicas y emocionales, abuso de alcohol y de sustancias, intentos suicidas, dependencia financiera, uso de recursos de atención a la salud generales, funcionamiento marital deficiente, y menores logros y productividad educativos y vocacionales (1,2). El inicio del trastorno de ansiedad social generalizado sucede típicamente en la adolescencia temprana; así, el funcionamiento y la productividad globales se ven afectados precozmente y persisten a lo largo de la mayor parte del ciclo de vida, lo cual incrementa el riesgo de complicaciones como la depresión y las tendencias suicidas (2).

A pesar de la disponibilidad de tratamientos basados en la evidencia para el trastorno de ansiedad social generalizado, muchos pacientes siguen sintomáticos después de la intervención inicial. Por ejemplo, en un estudio en dos sedes que comparaba la terapia cognitivo-conductual (TCC) grupal con el tratamiento con fenelzina, inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) para pacientes con trastorno de ansiedad social generalizado, el 42% de los pacientes que recibió TCC grupal y el 35% de quienes tomaron fenelzina no respondieron a las 12 semanas en el análisis de intención de tratamiento (3). De igual modo, los estudios controlados sobre los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y de los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN) en el trastorno de ansiedad social generalizado reportaron tasas de falta de respuesta en el rango de 40% – 60% a lo largo de 3 – 5 meses de tratamiento (4-8). Además, en la mayoría de los estudios, los criterios sobre la respuesta en los individuos incluyen a pacientes que, aunque mejoraron, permanecían sintomáticos. Por ejemplo, en un estudio del ISRS paroxetina para el trastorno de ansiedad social generalizado (7), menos de la mitad del total de quienes exhibieron respuesta estaban “muy mejorados” a la semana 12 (un potencial marcador indirecto de remisión); entre el 78% y el 81% seguían sintomáticos. Así, los datos sobre resultados clínicos provenientes de los estudios sobre el tratamiento del trastorno de ansiedad social sugieren que aproximadamente tres cuartos o más de los pacientes no logran alcanzar la remisión después de la intervención inicial.

Por tanto, aunque los tratamientos actualmente disponibles para el trastorno de ansiedad social con eficaces, la mayoría de los pacientes permanecen sintomáticos tras la intervención inicial. Los médicos regularmente se enfrentan a la pregunta de qué hacer a continuación por estos pacientes; sin embargo, a pesar de la prevalencia y la morbilidad correspondientes a esta condición, no se dispone de datos empíricamente derivados que orienten la práctica clínica con respecto a los beneficios relativos de las estrategias incrementales (*next step*) para mejorar los resultados. Aquí, presentamos lo que hasta donde sabemos es el primer estudio que brinda datos sistemáticos, derivados prospectivamente, sobre los beneficios relativos de las farmacoterapias comúnmente disponibles y aplicadas para mejorar los resultados en pacientes persistentemente sintomáticos que padecen este trastorno común, angustiante e incapacitante.

Nuestro estudio consistió en un ensayo de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo y con asignación aleatoria en tres sedes que comparaba los beneficios relativos de tres estrategias potenciales para pacientes con trastorno de ansiedad social generalizado que permanecían sintomáticos después de un curso de 10 semanas con el ISRS sertralina como monoterapia. Estas estrategias

fueron las siguientes: 1) adición al ISRS de la benzodiazepina clonazepam (sertralina más clonazepam), que se seleccionó como el agente añadido debido a la evidencia previa en torno a su eficacia como monoterapia (9) y debido a su relativa facilidad de empleo; 2) cambio al IRSN venlafaxina (liberación prolongada), que se seleccionó como agente antidepresivo con un mecanismo de acción diferente (esto es, dual en lugar de selectivo con respecto a la serotonina) ó 3) continuar sertralina con la adición de una pastilla de placebo (sertralina más placebo), lo cual se usó como control para el tiempo adicional bajo el ISRS y el cambio potencial de intervención.

## Método

### Participantes

Los pacientes prospectivos se reclutaron entre agosto de 2006 y julio de 2011 a través de anuncios y de referencias clínicas al Massachusetts General Hospital, la McMaster University y la University of California en San Diego. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) pacientes externos que tuvieran por lo menos 18 años de edad con un diagnóstico principal vigente de trastorno de ansiedad social generalizado según los criterios del DSM-IV (incluyendo la designación del propio paciente como la fuente más importante de malestar y deterioro), 2) un puntaje total en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz (LSAS – *Liebowitz Social Anxiety Scale*) (10) de 60 o mayor y 3) sin anomalías médicas clínicamente significativas con base en exámenes físicos y de laboratorio.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1) antecedentes de más de dos cursos de un adecuado tratamiento farmacológico sin éxito, definido por una falta de respuesta frente a cuando menos 10 semanas de cualquiera de los que siguen: ISRS en la dosis adecuada (por ej., 40 mg/día de paroxetina o su equivalente); benzodiazepinas (por ej., > 2.5 mg/día de clonazepam) más un antidepresivo (a dosis adecuadas como arriba); IMAO (por ej., 60 mg/día de fenelzina o su equivalente) o un solo curso sin éxito de por lo menos 10 semanas de venlafaxina ( $\geq 150$  mg/día); 2) mujeres embarazadas, mujeres lactantes y mujeres en edad reproductiva que no usaban modalidades médicamente aceptadas de anticoncepción; 3) trastornos psicóticos, retraso mental, trastornos médicos orgánicos, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con un puntaje en la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (YBOCS – *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale*)  $\geq 25$ , o antecedentes recientes de trastornos alimenticios o de abuso o dependencia de alcohol o sustancias; 4) uso concurrente de otros medicamentos psicotrópicos con discontinuación de terapia regular con benzodiazepina o con antidepresivos por lo menos dos semanas antes de la evaluación basal (cinco semanas para fluoxetina); los pacientes con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) adulto comórbido podrían permanecer con medicación estimulante si la dosis había estado estable durante por lo menos un mes; 5) tendencia suicida significativa vigente o reciente y 6) cualquier psicoterapia concurrente iniciada dentro de los tres meses anteriores o psicoterapia en curso de cualquier duración dirigida específicamente hacia el tratamiento del trastorno de ansiedad social generalizado (por ej., TCC). Se permitió la inclusión de pacientes con depresión mayor, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizado, TDAH adulto, o trastorno de estrés postraumático (TEPT) si se consideró que el trastorno de ansiedad social generalizado era el trastorno predominante.

Los participantes se sometieron a un escrutinio telefónico inicial seguido de una evaluación psiquiátrica y médica *in situ*. La Tabla 1 resume la información demográfica, sobre comorbilidades y sobre la gravedad de los síntomas en los pacientes que se asignaron aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento. Las características demográficas y de la gravedad de los síntomas no difirieron a través de las tres condiciones de tratamiento en la evaluación basal.

### Diseño del Estudio y Procedimientos

Los participantes elegibles se inscribieron en el protocolo de dos fases. La fase 1 comprendió 10 semanas de tratamiento prospectivo abierto con sertralina iniciada a 25 mg/día y con un ajuste gradual creciente en el caso de todos los pacientes sintomáticos hasta la dosificación máxima tolerada

**TABLA 1. Características de la Población de Intención de Tratamiento por Grupo Terapéutico Aleatoriamente Asignado en un Estudio de Trastorno de Ansiedad Social Refractario**

Característica	Sertralina Más Clonazepam (N = 63)		Sertralina Más Placebo (N = 59)		Venlafaxina (N = 59)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad (años)	34.8	12.3	35.3	14.3	33.7	12
	N	%	N	%	N	%
<b>Sede</b>						
Massachusetts General Hospital	21	33	19	32	19	32
University of California en San Diego	16	25	15	25	15	25
McMaster University	26	41	25	42	25	42
Hombre	38	60	39	66	38	64
Mujer	25	40	20	34	21	36
<b>Raza</b>						
Asiática	8	13	10	17	3	5
Negra/afroamericana	4	6	1	2	3	5
Blanca	50	79	44	75	48	81
Otra	1	2	4	7	5	8
<b>Etnia</b>						
Hispánica	3	5	5	8	3	5
No hispánica	60	95	54	92	56	95
<b>Gravedad del trastorno de ansiedad social a la semana 10</b>						
Escala de Ansiedad Social de Liebowitz)						
Puntaje total ≤ 70	28	40	27	46	26	44
Puntaje total > 70	35	56	32	54	33	56
<b>Instrucciones recibidas en la fase 1</b>						
Exposición	38	60	26	44	29	49
Neutral	25	40	33	56	30	51
<b>Estatus de compleción del estudio</b>						
Discontinuación precoz	6	10	9	15	12	20
Completado	57	90	50	85	47	80
<b>Antecedentes de uso de psicotrópicos</b>						
	28	44	31	53	25	42
<b>Comorbilidad</b>						
<b>Trastorno depresivo mayor</b>						
Actual (últimas dos semanas)	11	17	15	25	12	42
De por vida	33	52	28	47	30	51
<b>Otro trastorno de ansiedad</b>						
Actual	26	41	24	41	19	32
De por vida	28	44	25	42	19	32
<b>Trastorno de pánico</b>						
Actual	7	11	3	5	7	12
De por vida	9	14	5	8	7	12
<b>Trastorno de ansiedad generalizado</b>						
Actual (últimos seis meses)	23	37	21	36	16	27
De por vida	23	37	21	36	16	37
<b>TOC</b>						
Actual (últimos seis meses)	6	10	7	12	4	7
De por vida	7	11	7	12	4	7
<b>TEPT</b>						
Actual	1	2	4	7	0	0
De por vida	2	3	4	7	1	2
<b>TDAH adulto</b>						
Actual (últimos seis meses)	2	3	5	8	3	5
De por vida	2	3	5	8	3	5
Cualquier trastorno alimenticio de por vida <sup>a</sup>	0	0	1	2	1	2
Abuso o dependencia de alcohol de por vida <sup>a</sup>	3	5	7	12	10	17
Abuso o dependencia de drogas de por vida <sup>a</sup>	5	8	3	5	6	10

<sup>a</sup> La anorexia o bulimia en los últimos seis meses, la dependencia de alcohol o drogas en los últimos seis meses y abuso de alcohol o drogas en los últimos tres meses fueron criterios de exclusión.

( $\leq 200$  mg/día) para la semana 8. Los participantes que no pudieron llegar por lo menos a 50 mg/día para el final de la fase 1 salieron del estudio y se refirieron a fin de recibir tratamiento clínico. Los participantes se observaron semanalmente durante las dos primeras semanas de la fase 1 y cada dos semanas de ahí en adelante. Además, los participantes de la fase 1 se distribuyeron aleatoriamente para recibir ya fuera instrucciones breves sobre la exposición o ninguna instrucción específica respecto a la actividad. Quienes respondieron ante el tratamiento abierto (fase 1) en la semana 10, continuaron el tratamiento con la misma posología de sertralina y se observaron en la semana 14 y en la semana 22 con el objeto de llevar a cabo evaluaciones de eficacia y seguridad.

En la fase 2, los participantes que siguieron sintomáticos al final de la fase 1 (definidos por un puntaje de la LSAS  $> 50$  para identificar individuos con cuando menos un nivel moderado de severidad y en quienes una intervención adicional estaba justificada) se asignaron al azar a uno de los tres grupos terapéuticos: sertralina más placebo; sertralina más clonazepam, hasta 3.0 mg/día; o cambio a venlafaxina con ajuste gradual ascendente flexible hasta 225 mg/día. La asignación aleatoria se estratificó por sede (Massachusetts General Hospital, University of California en San Diego y McMaster University) y por la gravedad según la LSAS en la semana 10 (puntaje total de la LSAS  $\leq 70$  en comparación con  $> 70$ ). La dosis de sertralina en los brazos con sertralina más placebo y sertralina más clonazepam se mantuvo en el mismo nivel que al inicio de la fase 2. Para los pacientes que se ubicaron aleatoriamente al grupo con venlafaxina, las primeras dos semanas consistieron en un ajuste gradual cruzado, doble ciego, en el cual las dosis de venlafaxina se fijaron en 37.5 mg/día para los primeros cinco días y luego a 75 mg/día. La posología se incrementó a 150 mg/día en la semana 12 y a partir de ahí, hubo un ajuste flexible hasta alcanzar un máximo de 225 mg/día. Sertralina se disminuyó gradualmente en las semanas 10 y 11 a razón de 50 mg cada cinco días. El objetivo del programa de ajuste gradual de la dosis fue que los pacientes recibieran un aumento, ya fuera con un máximo de 3.0 mg/día de clonazepam o placebo o que cambiaran a un máximo de 225 mg/día de venlafaxina para la semana 20. La posología fue flexible, lo cual permitió a los médicos demorar o suspender el ajuste gradual del medicamento debido a los efectos laterales o a la respuesta, pero los pacientes no podían recibir menos de 0.5 mg de clonazepam, 75 mg de venlafaxina, o una cápsula de placebo por día para permanecer en el estudio. Se empleó un diseño de simulación doble en el cual los pacientes recibían una cantidad idéntica de cápsulas del estudio en cada visita (una mezcla de la medicación examinada y placebo dependiendo de la asignación de tratamiento y la dosis) con el propósito de permitir que se mantuviese el doble enmascaramiento en los tres brazos terapéuticos. En cada visita, se preguntó a los pacientes sobre la presencia de efectos adversos asociados con la medicación examinada. El protocolo fue aprobado por los comités de revisión institucional del Massachusetts General Hospital, la McMaster University y la University of California en San Diego y se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los pacientes.

### Parámetros

**Instrumentos calificados por médicos.** Los diagnósticos iniciales fueron hechos por médicos del estudio capacitados usando la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos del Eje I del DSM-IV, Edición del Paciente (SCID-P – *Structured Clinical Interview for DSM-IV*) (11), un instrumento ampliamente usado para el diagnóstico confiable de los trastornos del eje I en las poblaciones clínicas. Todos los pacientes cumplían con los criterios para el subtipo generalizado del trastorno de ansiedad social. La LSAS es una escala de 24 rubros que evalúa el miedo y la evitación en situaciones sociales y de funcionamiento; se usa ampliamente en estudios sobre el tratamiento farmacológico del trastorno de ansiedad social generalizado (10). La LSAS se administró en cada visita y se usó para determinar el criterio de valoración categórico principal consistente en la remisión (esto es, puntaje de la LSAS  $\leq 30$ ) (12), para representar el criterio de valoración principal del cambio en la LSAS a lo largo del tiempo y para clasificar a los participantes como individuos con respuesta (puntaje de la LSAS  $\leq 50$ ) o sin respuesta al tratamiento. Se proporcionó capacitación para la administración de la LSAS a los médicos al inicio del estudio y periódicamente de ahí en adelante (aproximadamente dos veces al año). La escala de mejoría de las Impresiones Clínicas Globales (CGI-I – *Clinical Global Impressions improvement*) (13) es un instrumento

calificado por los médicos usado para valorar el cambio y efectuar una evaluación global de la severidad global de los síntomas y se usó como un criterio de valoración secundario. La Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS – *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) se diseñó para medir la severidad global de los síntomas depresivos y ha demostrado una confiabilidad y especificidad adecuadas para los síntomas de depresión en comparación con los síntomas de ansiedad, así como una sensibilidad al cambio con el tratamiento (14). La MADRS se usó en la basal, la semana 4, la semana 10 (asignación aleatoria), la semana 14, la semana 18 y la semana 22 (término) como un criterio de valoración secundario para evaluar el efecto del tratamiento sobre el estado de ánimo. La Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A – *Hamilton Anxiety Rating Scale*) (15) se desarrolló a fin de valorar los síntomas generales de ansiedad en una población clínica y ha demostrado sensibilidad al cambio con el tratamiento. Se administró en la basal, la semana 4, la semana 10 (asignación aleatoria), la semana 14, la semana 18 y la semana 22 (término) como un criterio de valoración secundario.

**Cuestionarios reportados por los propios pacientes.** La Escala de Discapacidad de Sheehan (16) es una escala breve que valora el funcionamiento global y en los ámbitos del trabajo, la vida social y la vida familiar y ha mostrado sensibilidad ante los cambios con el tratamiento. Se administró en cada visita de las fases 1 y 2.

El Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción (Q-LES-Q – *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*) (17) califica 16 aspectos de la calidad de vida; entre ellos la salud física, el estado anímico, las actividades cotidianas y la satisfacción global en la vida. Se administró en la basal, la semana 4, la semana 10 (asignación aleatoria), la semana 14 y la semana 22 (término) y se usó como un criterio de valoración secundario para examinar los cambios con respecto a la calidad de vida global con el tratamiento.

### Métodos Estadísticos

El criterio de valoración primario de remisión se definió como un puntaje total en la LSAS calificada por el médico  $\leq 30$  en la última visita de la fase 2. El tamaño de la muestra se determinó con el objetivo de proporcionar suficiente potencia para examinar la pregunta principal del estudio: la comparación de la remisión categórica (definida como un puntaje en la LSAS  $\leq 30$ ) para cada uno de los grupos con tratamiento mejorado (cambio a venlafaxina y clonazepam adyuvante) comparados por separado con placebo adyuvante en la fase 2 del estudio. Con 90 individuos por brazo terapéutico (270 participantes en total asignados aleatoriamente), el estudio contó con una potencia del 80% para detectar una diferencia que al menos duplicara las tasas de remisión (esto es, 20% comparado con 40%) entre los brazos con cambio a venlafaxina o con adición de clonazepam y el brazo con adición de placebo, asumiendo un alfa bilateral de 0.05. Sin embargo, la inscripción se terminó después de que la Junta de Control de Datos y Seguridad revisó los datos y determinó que era poco probable que un reclutamiento adicional afectara materialmente los resultados del estudio y, por lo tanto, no se justificaba un reclutamiento adicional. Las comparaciones *post hoc* de los resultados entre los brazos con venlafaxina y con sertralina más clonazepam también se llevaron a cabo asumiendo un alfa bilateral de 0.05.

Se usó un modelado por regresión logística con el propósito de examinar la relación entre la distribución aleatoria del tratamiento en la fase 2 y la remisión. También examinamos si el tratamiento predecía una mejoría con respecto a la gravedad en la LSAS a lo largo del tiempo. Por protocolo, planeamos analizar la mejoría calculando el cambio global en el puntaje de la LSAS (último puntaje de la LSAS en la fase dos menos el puntaje de la LSAS en la semana 10) y examinando el cambio en el curso del tiempo usando un modelado mixto con efectos aleatorios para la pendiente y la intercepción. Se verificó la normalidad del puntaje total de la LSAS y se usaron pruebas de razón de probabilidad y métodos gráficos para examinar la suposición de cambio lineal en el puntaje de la LSAS por semana.

Con el propósito de valorar si la ubicación al azar tuvo éxito en equilibrar las características demográficas a través de los grupos terapéuticos, comparamos la edad al momento del inicio del estudio, el sexo, la raza, la etnia y el estatus de completación de la fase 2 según la asignación al tratamiento usando las pruebas exactas de Fisher (categóricas) y las pruebas *t* de Student (continuas). También comparamos estas covariables según el estatus de remisión de la fase 2 para determinar el potencial de confusión; cualesquiera covariables con una *p* bilateral  $< 0.05$  se ajustaron para el modelado por regresión

logística multivariada. Los modelos de regresión logística se estratificaron por la sede y por el puntaje de la LSAS en la semana 10 (> 70 comparado con  $\leq 70$ ), mientras que los modelos mixtos dieron cuenta de la sede y del puntaje de la LSAS en la semana 10 a través del ajuste de covariables. Los modelos de tolerabilidad y de deserción explicaron la sede, pero no el puntaje de la LSAS en la semana 10. En ninguno de los modelados ajustamos por las instrucciones de exposición recibidas en la fase 1, puesto que las instrucciones no afectaron significativamente las tasas de respuesta de la fase 1 (reportadas por separado). Las interacciones sede por tratamiento se examinaron en todos los modelos (excepto aquéllos correspondientes a criterios de valoración secundarios) para determinar si la direccionalidad de los efectos del tratamiento difería entre las sedes. Todos los análisis se llevaron a cabo usando el programa Statistical Analysis System, versión 9.3 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte).

## Resultados

### Panorámica

Se presenta un diagrama CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials* – Estándares consolidados para reportar ensayos) del flujo de participantes en la Figura 1. Un total de 397 individuos recibió por lo menos una dosis de sertralina; esta población de intención de tratamiento de la fase 1 comprendió 139 mujeres y 258 hombres con un puntaje promedio en la LSAS de 91 (DE = 18) en la basal. Un total de 312 individuos (79%) completó las 10 semanas iniciales de tratamiento. Entre la población de intención de tratamiento (N = 397), 129 pacientes (32%) alcanzaron una respuesta (puntaje de la LSAS  $\leq 50$ ) y 53 (13%) lograron la remisión (puntaje de la LSAS  $\leq 30$ ). Entre los participantes que completaron la fase 1 (N = 312), 117 (38%) obtuvo una respuesta, incluyendo 46 (15%) que lograron la remisión.

Trece sujetos sin respuesta que completaron la fase 1 se retiraron del estudio antes de la fase 2 y una persona sin respuesta que fue asignada al azar en la fase 2 desertó antes de tomar el medicamento examinado y se excluyó de los análisis de la fase 2. Un total de 181 (61%) de los restantes 295 pacientes fueron individuos que no habían respondido para la semana 10 (puntaje de la LSAS > 50), y por lo tanto constituían la muestra de intención de tratamiento de la fase 2 que fue asignada al azar para recibir 12 semanas de tratamiento ya fuera con sertralina más placebo (N = 59), sertralina más clonazepam (N = 63), o venlafaxina (N = 59).

Las visitas en la fase 2 para quienes no respondieron al tratamiento se llevaron a cabo semanalmente desde la semana 11 hasta la 14 y cada dos semanas de ahí en adelante hasta la semana 22. Un total de 27 pacientes (15%) desertaron o fueron retirados antes de la semana 22 (nueve en el grupo con sertralina más placebo, seis en el grupo con sertralina más clonazepam y 12 en el grupo con venlafaxina). Los análisis se efectuaron en la población de intención de tratamiento de fase 2 (N = 181), y la remisión se basó ya fuera en el puntaje de la LSAS en la semana 22 para los participantes que completaron el estudio (N = 154) o en el último puntaje observado de la LSAS de la fase 2 para los 27 que dejaron el estudio precozmente.

Las características basales de la población de intención de tratamiento se presentan en la Tabla 1 según la asignación de la fase 2. No se observaron diferencias significativas por grupo terapéutico.

### Remisión

Un total de 38 pacientes de intención de tratamiento (21%) alcanzaron la remisión en la fase 2 (puntaje de la LSAS  $\leq 30$ ). Las tasas de remisión difirieron significativamente según la gravedad de la LSAS en la semana 10 (un factor de bloqueo para la asignación al azar) y también según el estatus de compleción del estudio que, por lo tanto, incluimos en todos los modelos de resultados (pero no

en los modelos de tolerabilidad o deserción). En conjunto, el 27% de los pacientes en el grupo con sertralina más clonazepam alcanzaron la remisión en comparación con el 17% en el grupo con sertralina más placebo y el 19% en el grupo con venlafaxina, pero las diferencias pareadas no alcanzaron significancia. Las conclusiones no cambiaron cuando se usó la estadística de Cochran-Mantel-Haenszel (esto es, cuando no se controló por estatus de compleción).

### Cambio en el Puntaje de la LSAS

Se analizó el cambio global en el puntaje de la LSAS en la fase 2 (último puntaje de la LSAS en la fase dos menos el puntaje de la LSAS en la semana 10), así como el cambio en la LSAS por semana. El patrón de cambio en cuanto a la severidad del trastorno de ansiedad social a lo largo del tiempo fue no lineal (Figura 2), y la mejoría disminuyó gradualmente a lo largo del tiempo. En lugar de usar un modelo no lineal, curvas polinomiales o términos polinómicos mayores para modelar este cambio no lineal en el puntaje de la LSAS por semana, los cuales serían difíciles de interpretar, comparamos el cambio en el puntaje de la LSAS de la semana 10 con cada visita en la fase 2, puesto que nuestro interés estaba en la mayor magnitud de cambio (más que en la tasa de cambio) y aplicamos conservadoramente la corrección de Bonferroni a estas comparaciones (alfa = 0.006).

En conjunto y dentro de cada sede, los pacientes en el grupo con sertralina más clonazepam tuvieron una reducción significativamente superior en la severidad de la ansiedad social desde la semana 10 hasta la última visita (media = descenso de 27 puntos, DE = 24.4 global) en comparación con los pacientes en el grupo con sertralina más placebo (media = descenso de 16 puntos, DE = 23.0 en conjunto). Los sujetos que se asignaron al azar al grupo con venlafaxina también tuvieron una reducción mayor en el puntaje total en la LSAS desde la semana 10 hasta la última visita (media = descenso de 18 puntos, DE = 19.0) en comparación con aquéllos en el grupo con sertralina más placebo, pero la separación nunca alcanzó la significancia. La Tabla 2 resume la comparación del cambio en cuanto al puntaje de la LSAS desde la semana 10 hasta la última visita de la fase 2 (esto es, en la semana 22 o la salida precoz) según el tratamiento.

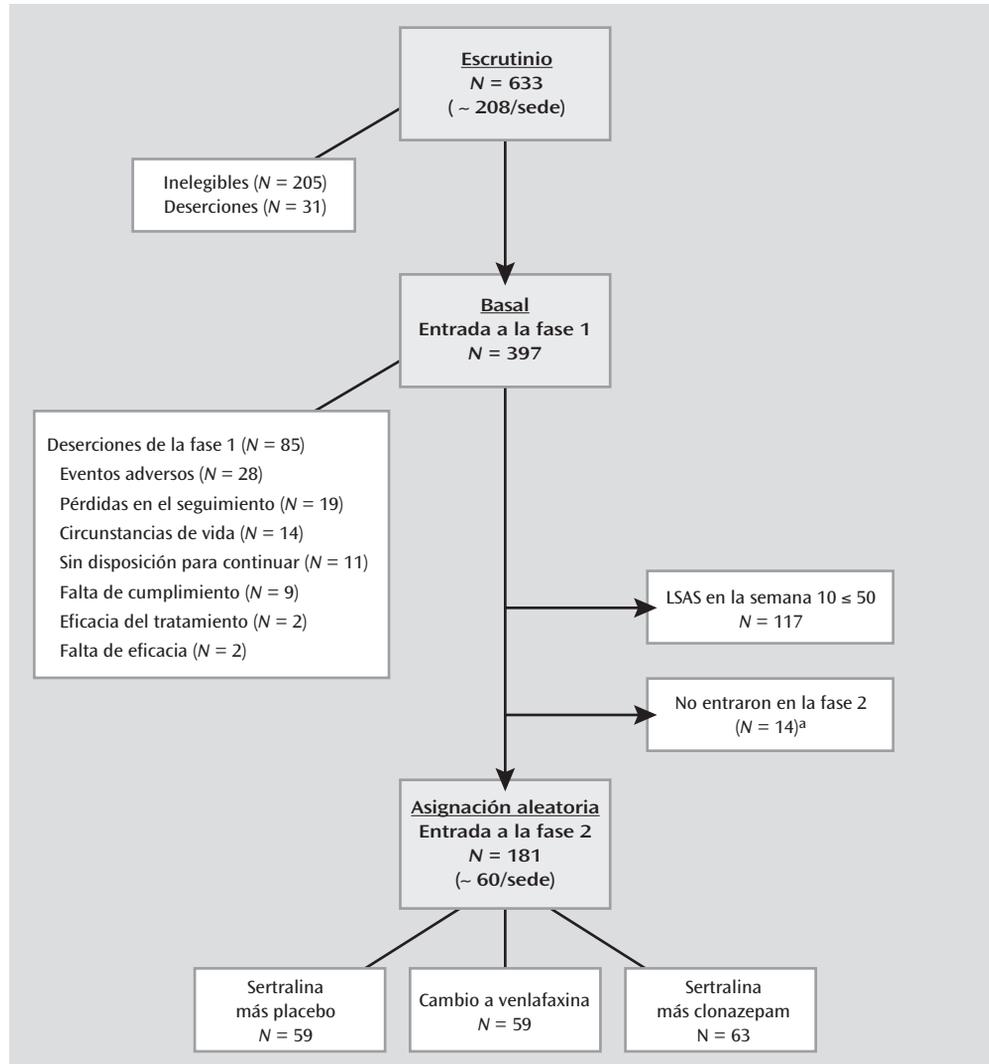
### Respuesta

Para complementar los análisis especificados en el protocolo, centrados en la remisión y el cambio del puntaje de la LSAS, llevamos a cabo análisis para examinar las tasas de respuesta por asignación de tratamiento. Un total de 83 pacientes de intención de tratamiento (46%), alcanzó una respuesta en la fase 2 (puntaje de la LSAS  $\leq 50$ ). Después de controlar por la gravedad del trastorno de ansiedad social en la semana 10 (un factor de bloqueo para la asignación aleatoria) y por el estatus de compleción del estudio, las tasas de respuesta difirieron significativamente por tratamiento: una proporción mayor de pacientes en el grupo con sertralina más clonazepam (56%) alcanzó una respuesta en comparación con aquéllos en el grupo con sertralina más placebo (36%;  $p = 0.029$ ), según se resume en la Tabla 2. En conjunto, el 46% de los sujetos en el grupo con venlafaxina alcanzó una respuesta, una tasa no significativamente diferente de la de los individuos en el grupo con sertralina más placebo ( $p = 0.010$ ). Las conclusiones no cambiaron cuando se usó la estadística de Cochran-Mantel-Haenszel (esto es, cuando no se controló por estatus de compleción).

### Dosificación y Tolerabilidad al Tratamiento

En conjunto, la dosis promedio de sertralina en la semana 10 (final de la fase 1) fue de 181 mg (DE = 37) entre los 181 pacientes

FIGURA 1. Diagrama CONSORT de Individuos en un Estudio de Estrategias de Adición y de Cambio para el Trastorno de Ansiedad Social Refractario



<sup>a</sup> Pérdida en el seguimiento, evento adverso, falta de cumplimiento, circunstancias de la vida, o falta de disposición para continuar.

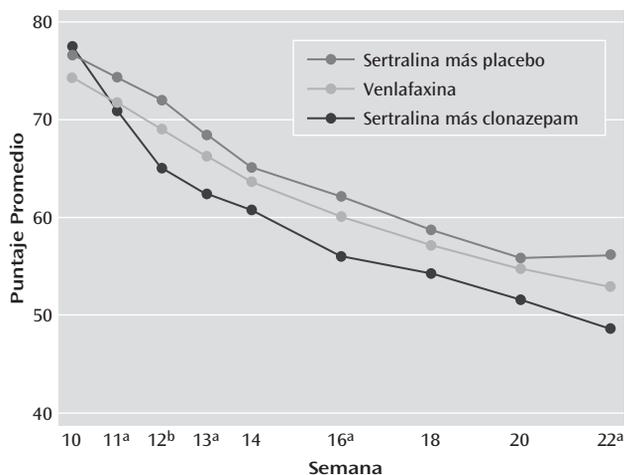
en población de intención de tratamiento de la fase 2, incluyendo 181 mg (DE = 39) para los pacientes que subsecuentemente se asignaron al azar al grupo con sertralina más placebo y 180 mg (DE = 38) para quienes posteriormente se asignaron al azar al grupo con sertralina más clonazepam. La dosificación de sertralina se mantuvo constante durante la fase 2 en ambos brazos. A lo largo del curso de la fase 2, las dosis promedio administradas por brazo de tratamiento fueron: sertralina más clonazepam, 1.5 mg (DE = 0.9); sertralina más placebo, 180 mg (DE = 39) y venlafaxina, 168 mg (DE = 65). En la última visita de la fase 2, las dosis promedio administradas fueron: sertralina más clonazepam, 2.3 mg (DE = 0.8); sertralina más placebo, 179 mg (DE = 39), y venlafaxina, 197 mg (DE = 56).

Los análisis de la tolerabilidad del tratamiento incluyeron un total de 155 pacientes (86%) en la población de intención de tratamiento que hubiesen tenido por lo menos un evento adverso no grave durante la fase 2. De éstos, 139 sujetos (90%) tuvieron al menos un evento adverso no serio que al menos posiblemente fue resultado del tratamiento y los reportes fueron en general congruentes con los perfiles conocidos de los efectos secundarios de

los medicamentos (ver la Tabla S1 en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo para la incidencia de eventos adversos no graves, por tipo, que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes en cualquier brazo de tratamiento). Hay que resaltar que no se observaron diferencias significativas con respecto a la ocurrencia de náusea y dispepsia (analizadas separadamente o juntas) o de ansiedad y nerviosismo (analizados separadamente o juntos). Sólo la ocurrencia de somnolencia difirió significativamente entre los brazos terapéuticos: significativamente más pacientes en el grupo con sertralina más clonazepam experimentaron somnolencia (32%) en comparación con los sujetos en el grupo con venlafaxina (15%); el 23% de los individuos en el grupo con sertralina más placebo experimentó somnolencia, pero las comparaciones pareadas no alcanzaron significancia.

No fue estadísticamente factible comparar los eventos adversos serios por brazo de tratamiento porque sólo se observaron seis eventos adversos graves durante el estudio (y sólo tres eventos durante la fase 2 entre tres pacientes que recibieron sertralina más clonazepam). Se consideró que sólo uno de estos eventos adversos

FIGURA 2. Puntaje Total Promedio de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz por Semana y Grupo de Tratamiento en un Estudio sobre Trastorno de Ansiedad Social Refractario



<sup>a</sup> Diferencia significativa en el puntaje total promedio de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz entre el grupo con sertralina más clonazepam y el grupo con sertralina más placebo en el nivel de alfa no ajustado = 0.05.

<sup>b</sup> Diferencia significativa en el puntaje total promedio de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz entre el grupo con sertralina más clonazepam y el grupo con sertralina más placebo con el nivel alfa ajustado por Bonferroni = 0.006 ( $p < 0.001$ ).

serios, fatiga y disnea, estaba potencialmente relacionado con el medicamento examinado (sertralina más clonazepam), y se resolvió al discontinuar el fármaco del estudio. Las tasas de discontinuación

precoz fueron superiores entre los pacientes asignados al azar a venlafaxina (20%), seguidas por las de aquellos asignados a sertralina más placebo (15%) y las de sertralina más clonazepam (10%), aunque las diferencias no fueron significativas.

**Crterios de Valoración Secundarios**

Comparamos el cambio en cuanto a los criterios de valoración secundarios (desde la semana 10 hasta la última valoración de la fase 2), incluyendo la MADRS, la HAM-A, la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS – *Sheehan Disability Scale*), y el Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción, por grupo de tratamiento. Como se resume en la Tabla 3, exclusivamente la disminución en el puntaje total del Inventario de Discapacidad de Sheehan difirió significativamente entre los pacientes en el grupo con sertralina más clonazepam y aquellos en el grupo con sertralina más placebo. Los sujetos asignados al azar a venlafaxina también presentaron un decremento mayor en el puntaje total de la Escala de Discapacidad de Sheehan en comparación con aquellos en el grupo con sertralina más placebo, pero la diferencia no alcanzó significancia.

**Discusión**

Hasta donde sabemos, éste es el primer ensayo clínico a gran escala, doble ciego, controlado con placebo y con asignación aleatoria que examina las estrategias incrementales (*next step*) para pacientes con un trastorno de ansiedad (en este caso trastorno de ansiedad social generalizado) que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con una farmacoterapia estándar de primera línea. Las tasas de remisión y de respuesta en 397 pacientes que recibían farmacoterapia inicial con sertralina eran del 13% y del 32%, respectivamente. La tasa de respuesta en esta fase del tratamiento fue

TABLA 2. Comparación de Criterios de Valoración Primarios, Secundarios y Exploratorios por Grupo de Tratamiento en un Estudio sobre Trastorno de Ansiedad Social Refractario

Criterio de Valoración Comparado <sup>a</sup>	Sertralina Más Clonazepam (N = 63)		Sertralina Más Placebo (N = 59)		Venlafaxina (N = 59)		Análisis			
	N	%	N	%	N	%	Estimación β	EE	χ <sup>2</sup> (gl = 1)	p
Remisión (LSAS ≤ 30)	17	27	10	17	11	19				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							0.62	0.47	1.74	0.19
Venlafaxina y sertralina + placebo							0.32	0.51	0.41	0.52
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							0.30	0.47	0.40	0.53
Respuesta (LSAS ≤ 50)	35	56	21	36	27	46				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							0.93	0.42	4.91	0.029 <sup>b</sup>
Venlafaxina y sertralina + placebo							0.70	0.43	2.67	0.10
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							0.23	0.41	0.30	0.58
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Estimación β	EE	t (gl = 1)	p
Cambio en el puntaje de la LSAS	-26.5	24.4	-16.5	23.0	17.6	19.1				
Desde la semana 10 a la última visita (intención de tratamiento)										
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							-8.78	3.75	-2.34	0.020 <sup>b</sup>
Venlafaxina y sertralina + placebo							-2.14	3.81	-0.56	0.57
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							-6.64	3.77	-1.76	0.080
Desde la semana 10 hasta la semana 22 (quienes completaron el estudio)	-28.5	24.2	-19.6	22.4	-21.7	19.0				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							-9.16	4.16	-2.20	0.029 <sup>b</sup>
Venlafaxina y sertralina + placebo							-2.34	4.38	-0.53	0.59
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							-6.82	4.24	-1.61	0.11

<sup>a</sup> LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*) = Escala de Ansiedad Social de Liebowitz.

<sup>b</sup> Significante en alfa = 0.05.

**TABLA 3. Asociación Entre el Tratamiento y el Cambio (Última Visita – Semana 10) en los Criterios de Valoración Secundarios**

Criterio de Valoración y Comparación <sup>a</sup>	Sertralina Más Clonazepam (N = 63)		Sertralina Más Placebo (N = 59)		Venlafaxina (N = 59)		Análisis			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Estimación β	EE	t (gl = 1)	p
<b>Puntaje de la CGI-I (R<sup>2</sup> = 0.19)</b>										
Última visita	2.2	1.1	2.5	1.2	2.3	1.2				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							-0.24	0.19	-1.22	0.23
Venlafaxina y sertralina + placebo							-0.25	0.20	1.26	0.21
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							0.013	0.07	0.07	0.95
<b>Puntaje total en la MADRS (R<sup>2</sup> = 0.066)</b>										
Semana 10	8.7	6.6	7.0	6.0	8.3	7.5				
Última visita	6.7	5.7	6.3	7.0	6.7	6.7				
Cambio	-2.1	5.9	-0.8	5.1	-1.6	4.5				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							-1.27	0.93	-1.37	0.17
Venlafaxina y sertralina + placebo							-0.88	0.95	-0.91	0.37
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							-0.42	0.93	-0.44	0.66
<b>Puntaje total de la SDS (R<sup>2</sup> = 0.18)</b>										
Semana 10	14.2	5.7	11.5	5.8	14.0	6.1				
Última visita	10.0	6.1	10.1	6.8	11.1	6.8				
Cambio	-4.3	5.5	-1.4	5.2	-2.9	4.4				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							-2.62	0.86	-3.03	0.0028 <sup>b</sup>
Venlafaxina y sertralina + placebo							-1.69	0.88	-1.91	0.058
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							-0.93	0.88	-1.07	0.29
<b>Puntaje total de la HAM-A (R<sup>2</sup> = 0.051)</b>										
Semana 10	10.2	5.4	10.3	6.9	9.8	6.6				
Última visita	7.9	5.5	9.0	6.7	8.3	5.1				
Cambio	-2.3	5.3	-1.3	5.8	-1.5	5.0				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							-0.88	0.97	-0.91	0.36
Venlafaxina y sertralina + placebo							-0.19	0.98	-0.19	0.85
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							-0.70	0.97	-0.72	0.48
<b>Puntaje total de la Q-LES-Q (R<sup>2</sup> = 0.11)</b>										
Semana 10	47.1	8.0	47.9	8.0	45.9	8.5				
Última visita	49.9	8.2	50.1	8.9	48.1	8.4				
Cambio	2.8	6.5	2.2	5.4	2.2	5.2				
Sertralina + clonazepam y sertralina + placebo							0.40	1.01	0.40	0.69
Venlafaxina y sertralina + placebo							0.16	1.02	0.15	0.88
Sertralina + clonazepam y venlafaxina							0.24	1.01	0.24	0.81

<sup>a</sup> CGI-I (*Clinical Global Impressions improvement*) = Escala de mejora de las Impresiones Clínicas Globales; MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) = Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; SDS (*Sheehan Disability Scale*) = Escala de Discapacidad de Sheehan; HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) = Escala de Ansiedad de Hamilton; Q-LES-Q (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*) = Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción.

<sup>b</sup> Significante en alfa = 0.05.

inferior de lo que se ha reportado en otros ensayos amplios sobre farmacoterapia aguda en el trastorno de ansiedad social (6-8), lo cual podría atribuirse en parte a nuestro uso de un puntaje de corte específico en la LSAS más que una valoración clínica global de la mejoría, como se usó en estos otros ensayos, así como nuestra inclusión de individuos con un rango amplio de comorbilidades clínicamente relevantes. De los 181 pacientes sin respuesta ante el tratamiento inicial con sertralina que se asignaron al azar a las intervenciones de fase 2; en conjunto, un 21% más de sujetos alcanzaron la remisión y un 46% lograron una respuesta. Si bien hubo una ventaja numérica para la adición de clonazepam en relación con el cambio a venlafaxina o la continuación con sertralina (más placebo), según se valoró por el criterio de valoración primario de remisión especificado previamente, la diferencia entre clonazepam y placebo no fue estadísticamente significativa (tampoco lo fue la diferencia entre venlafaxina y sertralina más placebo).

Los efectos relativos del tratamiento sobre los síntomas de la fobia social, según la determinación con el parámetro continuo de

la LSAS o con base en la respuesta definida categóricamente (una tasa de corte menor que la remisión), apuntaron con más solidez hacia la obtención de un beneficio con la estrategia de adición de clonazepam: los efectos significativos y sostenidos surgieron precozmente en el tratamiento frente a placebo. La diferencia de 10 puntos en la magnitud del cambio entre la adición de clonazepam y de placebo en el puntaje de la LSAS se ubica en el rango de lo que se ha reportado para las farmacoterapias efectivas en el trastorno de ansiedad social, como se evidencia en los ensayos de 12 semanas sobre ISRS e IRSN (6-8), lo cual sugiere que esta respuesta representa un efecto clínicamente significativo. Aunque el uso de un puntaje específico de corte para determinar la respuesta (puntaje de la LSAS ≤ 50) genera la posibilidad de que algunos pacientes pudieran haber alcanzado el estatus de sujetos con respuesta con cambios de puntaje relativamente pequeños, es poco probable que este método sea una causa significativa de los hallazgos diferenciales de los individuos con respuesta, dada la ausencia de diferencia entre los grupos en la severidad promedio en la basal (fase 2) y el

descenso significativamente mayor en los puntajes de la LSAS en los participantes en el grupo con sertralina más clonazepam. Los análisis *post hoc* mostraron un número necesario para tratar de cinco para que un paciente adicional alcanzara una respuesta con la adición de clonazepam en comparación con placebo, y un número necesario para tratar de 10 a fin de alcanzar una respuesta con la adición de clonazepam en comparación con el cambio a venlafaxina, lo cual sugiere el beneficio de esta estrategia para mejorar los resultados, a pesar de algunos síntomas residuales al término del ensayo en muchos pacientes. No se sabe si los participantes tendrían logros ulteriores con el transcurso del tiempo, aunque los datos disponibles sí sugieren logros continuos hasta por un año con el tratamiento para el trastorno de ansiedad social generalizado (18). La estrategia de añadir clonazepam también indicó una superioridad en la discapacidad relacionada con la ansiedad, según la evaluación con la Escala de Discapacidad de Sheehan.

Las tasas de deserción del tratamiento con asignación aleatoria estuvieron en el rango del 10% – 20%, lo cual apunta a que todos los tratamientos fueron bien tolerados en lo general. Como en la mayoría de los ensayos clínicos farmacoterapéuticos, los eventos adversos y los resultados fueron evaluados por el mismo médico investigador. Es posible que la concurrencia de tal información haya sesgado a los evaluadores de un modo u otro, pero la confiabilidad de la LSAS —esencialmente un reporte del propio paciente sobre sus síntomas inducido por el médico— (19) mitigaría esta posibilidad.

Las dosificaciones de clonazepam usadas en este estudio fueron algo menores que las dosis más altas alcanzadas en un estudio anterior sobre la monoterapia con clonazepam en el trastorno de ansiedad social (18). Dada la buena tolerabilidad observada en nuestro estudio de las dosis de hasta 3 mg/día, es posible que incluso las posologías más altas pudieran resultar benéficas para algunos pacientes y producir incluso mejores respuestas. A pesar de algunas inquietudes teóricas acerca del uso de benzodiazepinas en los trastornos basados en la evitación, como el trastorno de ansiedad social generalizada (20), estos datos apoyan la idea de que la adición de clonazepam parece representar una opción eficaz para aquellos con trastorno de ansiedad social generalizado refractario a un curso antidepresivo inicial y sugieren que podría surtir un efecto terapéutico mayor que un tiempo adicional con el agente inicial por sí solo o que el cambio a un antidepresivo alternativo.

Para los pacientes en este estudio, la tasa de remisión global a la semana 22 tras el tratamiento con el ISRS sertralina por 10 semanas y la asignación al azar subsecuente a una de tres alternativas de quienes no respondieron se situó en el orden del 21%. Este resultado podría contrastarse con los resultados del estudio STAR-D (21) sobre pacientes con depresión mayor, donde las tasas de remisión en cada una de las dos primeras fases de tratamiento fueron del 30%. Aunque hay algunas diferencias importantes en el estudio STAR-D, entre ellas una más flexible asignación al azar estratificada con base en la equiponderación para quienes no respondieron en comparación con la asignación aleatoria ciega en este ensayo, la pronunciada diferencia en cuanto a las tasas de remisión sugiere que el trastorno de ansiedad social generalizado tuvo una respuesta global menos robusta frente a la farmacoterapia inicial que la depresión mayor. Es probable que la respuesta absoluta y las tasas de remisión pudieran haber sido incluso menores si se hubieran incluido pacientes con falla ante más de dos cursos adecuados de farmacoterapia. Podrían requerirse estrategias terapéuticas farmacológicas y psicosociales adicionales, así como un curso de tratamiento más largo, para llevar a los pacientes con trastorno de ansiedad social generalizado hacia la remisión; cabe resaltar que los pacientes que se mantuvieron con una dosificación constante de sertralina

durante la fase 2 continuaron mejorando entre las semanas 10 y 22, en un grado comparable a quienes se cambiaron a un antidepresivo diferente. Nuestros hallazgos sobre tasas de remisión son relativamente modestas, sin embargo, subrayan la importancia de los esfuerzos destinados a desarrollar estrategias nuevas para mejorar los resultados en individuos con trastorno de ansiedad social generalizado.

---

Recibido el 25 de octubre de 2012; revisiones recibidas el 23 de mayo y el 29 de julio de 2013; aceptado el 15 de agosto de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353). Del Rush University Medical Center, Chicago; la McMaster University, Hamilton, Ontario; Massachusetts General Hospital, Boston; y la University of California, San Diego. Dirigir la correspondencia al Dr. Pollack (mark\_pollack@rush.edu).

Identificador en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) NCT00282828.

Patrocinado por el NIMH (subvención 1R01MH070919). Patrocinio del fármaco examinado y el empaquetado recibido de Pfizer y Wyeth Pharmaceuticals.

El Dr. Pollack ha recibido emolumentos como miembro de juntas de consejo o por asesorías de Brain Cells, Concept Pharma, Concept, Edgemont, Eli Lilly, Ironwood Pharmaceuticals, Johnson and Johnson, Labopharm, Medavante, Merck, Mindsite, Otsuka, Pfizer, Sepracor, Targia y Transcept; subvenciones de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Euthymics, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, el National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institute on Drug Abuse, NIMH y Sepracor; patrocinio a la actividad del CME de AstraZeneca, Pfizer y Sepracor; regalías o fondos por patentes por la Structured Interview Guide para la Hamilton Anxiety Scale, SAFER interviews; y derechos de propiedad en Doyen Medical, Medavante, Mensante Corporation, Mindsite y Targia. El Dr. Van Ameringen ha recibido ayuda financiera o apoyo a la investigación del Canadian Foundation for Innovation, Forest Laboratories, Janssen-Ortho, NIH, Pfizer, Servier y Wyeth-Ayerst y ha recibido emolumentos como parte de un equipo de conferenciantes, por asesoría o participación en juntas de consejo de AstraZeneca, Biovail, Eli Lilly, Forest Laboratories, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Labo Pharm, Lundbeck, Pfizer, Shire y Valiant. El Dr. Simon ha recibido subvenciones o emolumentos como asesor de la American Cancer Society, American Foundation for Suicide Prevention, Department of Defense, Eli Lilly, Forest Research, GlaxoSmithKline, Highland Street Foundation, Massachusetts General Hospital Psychiatry Academy, NARSAD, NIH, NIMH, Pfizer y Sepracor y su cónyuge tiene derechos de propiedad en Elan, Dandreon, G Zero y Gatekeeper. El Dr. Worthington ha recibido subvenciones o apoyo para la investigación de Eli Lilly, Forest Pharmaceuticals, Pfizer y Sepracor. El Dr. Stein posee una patente sobre el uso de pruebas genéticas para predecir los resultados del tratamiento en el trastorno de ansiedad social y ha recibido ingresos por su trabajo como coeditor en jefe de *UpToDate in Psychiatry* y como editor adjunto de *Depression and Anxiety* y *Biological Psychiatry*. El Dr. Hoge y Ms. Keshaviah no reportan relaciones financieras con intereses comerciales.

Los autores agradecen a Laura Fischer, B.A., Nannette Herlands, R.N., Maria Kredlow, B.A., Eliora Porter, B.A. y Elizabeth Thompson, Ph.D., de la sede del Massachusetts General Hospital; Beth Patterson, B.Sc.N., B.Ed., Catherine Mancini, M.D., F.R.C.P.C., Dipen Kalaria, B.Sc.Pharm., Jonathan Oakman, Ph.D., y Bill Eickmeier de la sede de McMaster; y Andrea Letamendi, Ph.D., Orah Stein, M.D., M.P.H., Lakshmi Ravindran, M.D., Jeremy Sable, M.D., y Tali M. Ball de la sede de la University of California San Diego por sus invaluable contribuciones a este estudio.

---

## Referencias

- Ruscio AM, Brown TA, Chiu WT, Sareen J, Stein MB, Kessler RC: Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2008; 38:15–28
- Stein MB, Stein DJ: Social anxiety disorder. *Lancet* 2008; 371:1115–1125
- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, Juster HR, Campeas R, Bruch MA, Cloitre M, Fallon B, Klein DF: Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1133–1141
- Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B: Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1999; 156:756–760
- Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, Johnston DG, Lavallee YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Swinson RP: Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:275–281
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I: Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:708–713
- Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD: A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:66–74
- Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D: Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:190–198
- Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, Wilson WH: Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:423–428

10. Heimberg RG, Horner KJ, Juster HR, Safren SA, Brown EJ, Schneier FR, Liebowitz MR: Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med* 1999; 29:199-212
11. First MS, Gibbon RL, Williams JBW: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition (SCID-P), version 2. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1994
12. Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG, Schneier FR, Davies SO, Liebowitz MR: Screening for social anxiety disorder in the clinical setting: using the Liebowitz Social Anxiety Scale. *J Anxiety Disord* 2002; 16:661-673
13. Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. Washington, DC, US Department of Health Education and Welfare, 1976, pp 217-222
14. Montgomery SA, Åsberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382-389
15. Hamilton M: The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55
16. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA: The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(suppl 3):89-95
17. Endicott J, Nee J, Harrison W, Blumenthal R: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:321-326
18. Van Ameringen M, Allgulander C, Bandelow B, Greist JH, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, Pollack MH, Stein DJ, Swinson RP; World Council of Anxiety: WCA recommendations for the long-term treatment of social phobia. *CNS Spectr* 2003; 8(suppl 1):40-52
19. Fresco DM, Coles ME, Heimberg RG, Liebowitz MR, Hami S, Stein MB, Goetz D: The Liebowitz Social Anxiety Scale: a comparison of the psychometric properties of self-report and clinician-administered formats. *Psychol Med* 2001; 31:1025-1035
20. Westra HA, Stewart SH: Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy: complementary or contradictory approaches to the treatment of anxiety? *Clin Psychol Rev* 1998; 18:307-340
21. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917

### **Orientación Clínica: Estrategias Incrementales para el Trastorno de Ansiedad Social**

Añadir clonazepam incrementa la probabilidad de obtener respuesta en los pacientes con trastorno de ansiedad social que siguen sintomáticos tras un curso de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS). La investigación de Pollack *et al.* apoya la práctica clínica habitual de combinar una benzodiacepina con un ISRS. Entre 181 sujetos sin respuesta con sertralina sola, aquellos a quienes se añadió clonazepam hasta 3 mg/día a sertralina exhibieron una tasa de respuesta del 56% tras 12 semanas frente al 36% en los que continuaron bajo sertralina sola y al 46% en los pacientes que cambiaron a venlafaxina. Las tasas de remisión fueron del 27%, 17% y 19%, respectivamente, pero no mostraron una diferencia estadística. En un editorial, Peter Roy-Byrne señala que el tratamiento más prolongado con un ISRS también implica un valor, puesto que un tercio de los pacientes que simplemente permanecieron con el mismo régimen de sertralina continuaron mejorando.

## **Revisiones y Panorámicas**

*Mecanismos de la Enfermedad Psiquiátrica*

# **Ansiedad por Separación en la Infancia y la Patogénesis y Tratamiento de la Ansiedad en Adultos**

**Barbara Milrod, M.D.**

**John C. Markowitz, M.D.**

**Andrew J. Gerber, M.D., Ph.D.**

**Jill Cyranowski, Ph.D.**

**Margaret Altemus, M.D.**

El trastorno de ansiedad por separación clínicamente significativo en la niñez conduce a padecer trastorno de pánico u otros trastornos de ansiedad en la edad adulta. El modelo fisiopatológico predominante en los trastornos de ansiedad, que enfatiza los déficits de extinción de las respuestas por miedo condicionado, no considera completamente el papel de la ansiedad por separación. Los apegos patológicos durante la infancia temprana tienen consecuencias de gran alcance en la edad adulta sobre la

capacidad de experimentar e internalizar relaciones positivas con el fin de desarrollar capacidades mentales para auto tranquilizarse, tolerar la ansiedad, modular el afecto y para la individualización. Identificado inicialmente en la investigación del apego, el fenómeno de la ansiedad por separación está fundamentado en modelos animales, en estudios de neuroimagen y estudios genéticos. Se ha postulado el papel de la oxitocina. Los adultos, habituados a su ansiedad, generalmente no identifican la ansiedad

Theodore Shapiro, M.D.

Myron Hofer, M.D.

Charles Glatt, M.D.

por separación como un problema, pero aquellos que desarrollan ansiedad y trastornos del estado de ánimo no responden bien al tratamiento farmacológico ni a las intervenciones psicoterapéuticas. Esta respuesta deficiente puede reflejar la dificultad de los pacientes para formar y mantener vínculos, incluidas las relaciones terapéuticas.

Las psicoterapias que se enfocan en las relaciones y en la ansiedad por separación pueden beneficiar a pacientes con ansiedad por separación al usar la relación didáctica entre terapeuta y paciente para recapturar y entender mejor los elementos importantes de las relaciones tempranas patológicas entre padres e hijos.

(Am J Psychiatry 2014; 171:34-43)

**E**l modelo de ansiedad de extinción del miedo, un constructo unificador en los Criterios para la Investigación de Ámbitos (RDoC – *Research Domain Criteria*) del Instituto Nacional de Salud Mental, se enfoca en los fundamentos biológicos y la plasticidad de la respuesta conductual crucial. A pesar de sus muchas fortalezas empíricas, proporciona un modelo de ansiedad incompleto (1,2). La ansiedad por separación y los modelos de apego resultan prometedores para la investigación traslacional, abordan aspectos sobre la ansiedad que complementan el condicionamiento del miedo y pueden merecer considerarse al trabajar modelos teóricos sobre la ansiedad.

La ansiedad inducida por la separación de las figuras de apego cercanas es normal y adaptativa en la infancia temprana (3-5). No obstante, si este estado emocional prominente persiste hacia la infancia tardía, la adolescencia y la edad adulta, entonces la separación por ansiedad se ve acompañada de un incremento en las auto-percepciones patológicas y de una inadecuada regulación homeostática de relaciones internas objetivas. Un individuo con ansiedad por separación se siente incapaz de funcionar en ausencia de su madre o madre sustituta (4,5). Las comorbilidades frecuentemente asociadas a la ansiedad por separación son los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de personalidad (6). Su papel en el desarrollo de los trastornos de pánico se ha considerado como formativo desde hace mucho tiempo (7-11). Desde la perspectiva de los sistemas neurales subyacentes al miedo y la recompensa, la separación por ansiedad puede indicar una activación excesiva de los circuitos del miedo en respuesta a la separación y una sobre activación de los circuitos de recompensa con la reunión. Sin embargo, parece posible, incluso probable, que las diferencias funcionales observadas en el circuito de miedo y recompensa en individuos con ansiedad por separación no causan, sino más bien resultan de anomalías o déficits en los sistemas que subyacen a la representación y cognición sociales (12,13). Mientras el paradigma del condicionamiento del miedo ilumina la ansiedad que resulta de un trauma, arroja menos luz a la vía del desarrollo de la ansiedad crónica de aparición más insidiosa. El siguiente caso ilustra el punto.

“Lena”, una estudiante de licenciatura de 25 años, tenía varios ataques de pánico aterradores, diarios y graves, en que sentía que no podía respirar y que moría. Describió agorafobia severa, incapacidad para viajar sola a cualquier parte (incluso al consultorio del médico), terror a estar a cualquier distancia de su casa y una incapacidad nueva para manejar por el pánico y un apego frenético a su novia, “Jane”, por quien tenía sentimientos encontrados. Buscó tratamiento después de haber sido forzada a salirse por un tiempo de su programa escolar, ya que no podía manejar sola en su auto para trasladarse a clases. Los diagnósticos según el Programa de Entrevistas de los Trastornos

de Ansiedad del DSM-IV (14) al inicio fueron: trastorno de pánico (con una puntuación de 7 de 8 posibles, indicando síntomas graves), agorafobia (7 de 8, graves) y trastorno de ansiedad generalizada (3 de 8, que indicaron síntomas de rasgos, pero que no cumplieron con todos los criterios del DSM-IV). La ansiedad de Lena había aumentado a proporciones de pánico varios meses antes, cuando comenzó a contemplar terminar su relación con su novia previa. Una anamnesis minuciosa reveló que la ansiedad había dominado a Lena desde su infancia temprana.

Aterrada y muy ansiosa durante la infancia, Lena experimentó ansiedad grave diaria cuando su madre se iba a trabajar. Comentó que lloraba durante el día, incluso cuando su padre o su abuela estaban presentes. Durante la infancia sólo podía dormir cuando compartía cama con su madre, situación que contribuyó al divorcio de sus padres. A la edad de nueve años, cuando su madre la expulsó de su cama, Lena comenzó a dormir con su hermana menor. Continuó con miedo a estar sola, sobre todo durante la noche. En la universidad, compartió de inmediato la cama con su compañera de cuarto. Cuando buscó tratamiento a los 25 años de edad, nunca había pasado una sola noche sola en cama, pues había buscado frenéticamente a familiares, amigos y amantes para evitar esta experiencia aterradora, que ella describía como “estar sola en el vacío”.

Los padres de Lena la habían enviado varias veces con psiquiatras y terapeutas durante su infancia y adolescencia. Y aunque algunas veces ella había encontrado de gran ayuda analizar aspectos sobre su vida, nunca mencionó su terror a la separación a ningún terapeuta, a sabiendas de que “era inusual y muy vergonzoso”. Lo consideraba un trasfondo aceptado, casi imperceptible, si bien muy vergonzoso de todos los aspectos de su vida caótica.

## Importancia de la Ansiedad por Separación Dentro de los Trastornos de Ansiedad

Las relaciones centrales de apego forman el núcleo del desarrollo emocional de los seres humanos. La formación y cualidades del vínculo diádico entre la madre (cuidador primario) y el niño pequeño crean el nexo de un “modelo de trabajo interno” de la mente/cerebro (4,5). Bowlby describió este modelo de trabajo interno como una base segura desde la cual un niño puede explorar el mundo que lo rodea. A su vez, este modelo a menudo afecta los patrones en las futuras relaciones adultas. Nosotros describimos este modelo como un esquema social sensible a la separación.

La dependencia inherente de los bebés humanos hace que la ansiedad sea normal en los niños pequeños (como en otros mamíferos) cuando se separan de sus cuidadores. Por contraste,

el trastorno de ansiedad por separación en la niñez y en la edad adulta describe un estado de ansiedad generalizado, no normativo, que se acentúa con la separación de figuras de apego cercanas durante las coyunturas del desarrollo donde la necesidad de la proximidad con las figuras de apego deja de ser adaptativa. El DSM-IV identificó el trastorno de ansiedad por separación solamente como un síndrome de ansiedad en la infancia, ciertamente es el único trastorno de ansiedad enlistado bajo los “Trastornos Generalmente Diagnosticados por Primera Vez en la Infancia o la Adolescencia” (15). El DSM-5 lo agrupa de manera general entre los trastornos de ansiedad. La encuesta epidemiológica Réplica Nacional de la Encuesta de Comorbilidades documentó una prevalencia de 6.6% del trastorno de separación por ansiedad de por vida en adultos en una gran muestra nacional de población general (16). La prevalencia varía entre 12% y 40% en entornos clínicos psiquiátricos de adultos (17,18). (Los estudios realizados por Silove y cols., [17] y Pini y cols., [18] tuvieron dos de las muestras clínicas más grandes utilizadas para investigar el trastorno de ansiedad por separación en el adulto. Silove y cols., [17] encontraron sistemáticamente un mayor grado en la intensidad de los síntomas y en la incapacidad relacionada con la ansiedad por separación, en comparación con cualquier otro trastorno de ansiedad. Pini y cols., [18] encontraron una delineación entre las edades de inicio para los pacientes exclusivamente con ansiedad por separación en la infancia con los pacientes que tuvieron el trastorno tanto en la infancia como en la adultez).

La ansiedad por separación tiene orígenes tanto hereditarios (genéticos) como sociales (de experiencias y epigenéticos). Se puede suponer que algunos pacientes tienen propensión innata a la ansiedad (es decir, umbrales bajos); otros pueden ser fenocopias debido a cuidadores ansiosos o que provoquen ansiedad (niños ansiosos tienen madres ansiosas [19]); otros más pueden representar la interacción entre genes y ambiente. La ansiedad sobre la separación en niños de uno a tres años es un signo normativo de relaciones sanas (19); pero su persistencia patológica impide que los niños se sientan cómodos en la exploración independiente y autónoma, y complica el desarrollo normal acorde con la edad, como dormir sin uno de los padres o acudir a la escuela y, por lo tanto, interfiere con la adaptación según la edad y la etapa (10).

Los pacientes con trastorno de ansiedad por separación experimentan mayor incapacidad, depresión y síntomas de ansiedad más graves, así como superiores respuestas al estrés que las observadas en otros pacientes con trastornos de ansiedad tratados de ordinario en clínicas de trastornos de ansiedad (17). En los hallazgos de estudios transversales, el 75% de los adultos con trastornos de ansiedad que solicitan tratamiento en clínicas de trastornos de ansiedad, reporta haber padecido ansiedad por separación en la niñez (20). Un estudio longitudinal reciente sobre gemelos sugiere que una diátesis genética común constituye la base del trastorno de ansiedad por separación en la infancia y de los ataques de pánico durante la adultez (21). Un metanálisis de estudios de casos y controles, retrospectivos y de cohorte, relacionó el trastorno de ansiedad por separación en la infancia con los ataques de pánico y otros trastornos de ansiedad en la edad adulta (10). No obstante, la perspectiva del desarrollo que fundamenta dichos estudios –específicamente los vínculos de la ansiedad por separación con el curso de otros trastornos del estado del ánimo o de ansiedad–, ha carecido de una articulación suficiente (20).

La tabla 1 contrasta el resumen de los hallazgos sobre la ansiedad por separación con los hallazgos sobre la extinción del miedo en los trastornos de ansiedad.

## Modelos Animales Genéticos y Epigenéticos de la Ansiedad por Separación

La ansiedad por separación tiene raíces evolutivas profundas. Más adelante se hace una selección de muestras de la literatura más amplia sobre mamíferos primates y subprimates.

En la etapa juvenil, las ratas criadas para tener altos niveles de respuesta al llamado infantil ante la separación de sus madres, mostraron cambios mayores en las respuestas autonómicas al encontrarse aisladas. Estos animales participaron significativamente menos en juegos de comportamiento social que las ratas control. Como adultos, salían más lentamente de lugares cerrados que les eran familiares hacia áreas abiertas y mostraron el distintivo patrón de conducta pasiva, “indefensa”, en la prueba de natación, validada para detectar vulnerabilidad a la depresión y ansiedad en ratas de laboratorio (28,29).

Las macacos coronadas madres mostraron un comportamiento de rechazo hacia sus bebés (30) cuando se exponían a un horario de comida variable, un estrés ambiental inducido en el laboratorio (31). El comportamiento distante de las madres estresadas hacia sus bebés provocó temor y que se aferraran a sus madres, dificultades tanto para abandonar a sus progenitoras como para interactuar socialmente y “timidez” de por vida acompañada de respuestas de alto estrés. Los investigadores (32) identificaron una interacción genético-ambiental que constituye un riesgo para desarrollar esta relación anormal entre madre e hijo que produjo ansiedad crónica más tarde en la vida. Los altos niveles de “ansiedad” o estrés maternos parecen mediar estos cambios, mermando la capacidad de las madres para crear vínculos normales con sus bebés.

Diorio y Meaney (33) encontraron que los cambios en la conducta materna postnatal de la rata en respuesta al estrés del medio ambiente durante el embarazo produjeron un aumento en el comportamiento de miedo y de las respuestas de la corteza suprarrenal en su descendencia adulta. Los investigadores rastrearon estos efectos transgeneracionales a cambios epigenéticos en los patrones de expresión genética del cerebro a lo largo del desarrollo de las crías. Mientras que es posible que estos cambios sean adaptativos en un ambiente de estrés agudo durante la edad adulta, bajo condiciones normales, estos cambios colocan a los hijos en una situación de riesgo para múltiples patologías y a respuestas de estrés elevado durante toda la vida. Estas diferencias de crianza tempranas generaron cambios a largo plazo a nivel de la expresión génica a lo largo de la vida (28,34).

## Ansiedad por Separación en Adultos: Prevalencia en Pacientes con Trastorno de Ansiedad y del Estado de Ánimo

Los rasgos de sensibilidad ante la separación, dependencia excesiva de figuras de apego cercanas y de separaciones por ansiedad circundante (el umbral estándar es una puntuación de 35 o más en el Auto Informe del Espectro de Pánico y Agorafobia [35]) se han relacionado con el desarrollo de duelo complicado (36) después de una pérdida. Un estudio que comparó a 53 sujetos con duelo complicado con 50 sujetos en duelo saludable encontró niveles de ansiedad por separación en el adulto significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en el grupo con duelo complicado que en el grupo control. En ambos grupos, un nivel superior de ansiedad por separación se asoció con mayores niveles de síntomas depresivos y maníacos en la versión de auto reporte de la Entrevista

Tabla 1 Comparación de los Modelos de Extinción de Miedo y de Modelos de Ansiedad por Separación Potencial y Apego

Ámbito	Modelo de Extinción del Miedo	Modelo de Separación y Apego
Trastorno paradigmático	Trastorno por estrés postraumático	Pánico con o sin agorafobia
Tratamiento psicosocial	Exposición	Terapia psicodinámica o interpersonal
Modelo animal	Condicionamiento al miedo	Cuidados maternos interrumpidos que produjeron mayor capacidad de respuesta hipotalámica/pituitaria ante el estrés
Hallazgos en neuroimagen	Aumento en la actividad de la amígdala y la corteza cingulada anterodorsal (expresión de miedo), disminución de la actividad en la corteza prefrontal ventromedial	Circuitos subyacentes a los esquemas sociales sensibles a la separación y apego: áreas subcorticales (amígdalas, hipocampo, cuerpo estriado) y áreas límbicas corticales (ínsula, corteza cingulada); puede implicar endofenotipos predisponentes de los circuitos involucrados en la atención, aprendizaje y control ejecutivo (corteza prefrontal medial, surco temporal superior y unión temporoparietal) (22)
Genética	Sistemas potenciales: proteína de unión 5 FK506 (FKBP5, 6) factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF, 23) transportador de serotonina (24)	Sistemas potenciales: receptor de oxitocina (25), receptor de vasopresina 1A (26), receptor de dopamina D <sub>2</sub> (DRD2, 27)

Clínica Estructurada para el Espectro del Estado de Ánimo (MOODS-SR) (37) y en ambos grupos, las variaciones del estado de ánimo aparecieron dimensionalmente relacionadas con la ansiedad por separación (38). No obstante, la comorbilidad de los trastornos de depresión mayor, bipolar y de ansiedad en el grupo con duelo complicado, dificulta la interpretación de estas observaciones. Un estudio diferente de 283 sujetos (36) relacionó de manera significativa la ansiedad por separación en la infancia con el desarrollo de duelo complicado (razón de momios: 3.2, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.2 a 8.9).

Niveles altos de ansiedad general (39), niveles elevados de ansiedad por separación y elevadas tasas de síntomas dentro del espectro del pánico, que incluyen parámetros de la ansiedad por separación, son comunes entre los pacientes con trastorno bipolar I (prevalencia del 50% de un alto nivel de ansiedad por separación en el trastorno bipolar I [40,41]), lo que complica el curso y la respuesta terapéutica. Los pacientes con trastorno bipolar y altos niveles de síntomas del espectro de pánico reportan peor depresión después del tratamiento a corto plazo, tasas más altas de ideación suicida (49% en pacientes con elevados niveles de síntomas del espectro de pánico en comparación con 19% en aquellos con niveles bajos de síntomas de pánico) y un retraso de seis meses en la respuesta al tratamiento a corto plazo comparados con pacientes con trastorno bipolar I con niveles bajos de sintomatología de pánico (44 semanas frente a 17 semanas) (40). El trastorno de ansiedad por separación en los adultos y en la infancia se asocia con inestabilidad en el estado de ánimo y con el desarrollo de trastorno bipolar II o ciclotimia en el adulto (42-44). Tanto la ansiedad por separación en el adulto como en el niño fueron comunes en pacientes con trastornos de la personalidad del grupo B (29% en pacientes con trastornos del grupo B *versus* 10% en aquellos sin trastornos del grupo B,  $p < 0.01$ ) y pacientes con trastornos del grupo C (55% en pacientes con trastornos del grupo C frente a 26% de los que no lo tuvieron,  $p < 0.01$ ) en un estudio de 397 pacientes ambulatorios adultos con trastornos de ansiedad primaria (45).

## Efecto Negativo de la Ansiedad por Separación sobre el Resultado del Tratamiento

A través de mecanismos aún desconocidos, la ansiedad por separación se acompaña de una mala respuesta a los tratamientos de la ansiedad en el adulto o de trastornos del estado del

ánimo, potencialmente a través de interrupciones en la relación terapéutica (40,46-49). En adultos en quien concurre la ansiedad por separación, así como la ansiedad general (49), se modera negativamente la respuesta al tratamiento en la depresión mayor, empeorando la cronicidad de los síntomas y la calidad de vida (46,49). En 226 pacientes tratados por depresión mayor, la ansiedad por separación representa 24% de la varianza asociada con el deterioro de la calidad de vida (46). Los altos niveles de síntomas del espectro de pánico inhibieron los beneficios de la psicoterapia interpersonal (50), tanto por sí sola como combinada con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Los síntomas relacionados con el pánico disminuyeron la tasa de respuesta a la terapia interpersonal por sí sola de 68.4% a 43.5% y prolongaron el tiempo de respuesta después de adicionar un ISRS a la terapia interpersonal de 10.3 semanas a 18.1 semanas (47).

En el único estudio publicado que conocemos que investigó el efecto moderador de la ansiedad por separación en adultos sobre la respuesta a la terapia cognitivo conductual (TCC) en pacientes con trastorno de pánico, se encontró de igual manera que la ansiedad por separación disminuía la respuesta a la TCC. En 256 pacientes con trastorno de pánico primario con o sin agorafobia que recibieron 11 semanas de TCC, la tasa de respuesta general para el grupo de intención de tratamiento fue del 44.1% y la tasa para los que lo completaron fue del 65.6%; la razón de momios para la falta de respuesta en los pacientes con ansiedad por separación fue de 3.74 (IC del 95%, 1.8 a 7.8) (51). La ansiedad por separación predijo la falta de respuesta a la medicación en un ensayo abierto (ISRS y antidepresivos tricíclicos, solos o combinados, según un algoritmo) en 57 sujetos con trastorno de pánico con agorafobia ( $p = 0.001$ ) (48).

## Contexto Familiar

La ansiedad por separación en la infancia a menudo se presenta en el contexto de una crianza ansiosa (52-57). La sensación de incompetencia de los padres para hacer frente a la ansiedad de los hijos (54,58) puede agravar los síntomas de ansiedad, incluso en la ausencia de trastornos de ansiedad en los padres *per se*.

Debido a que la ansiedad por separación se agrupa en las familias, puede no emerger como un foco del tratamiento en los adultos, quienes normalizan la cotidianidad con restricciones profundas que limitan la vida y que son congruentes con las preocupaciones familiares y las estructuras aceptadas. Aun así, estas predisposiciones pueden surgir más tarde como trastornos de ansiedad y del

estado de ánimo abrumadores (7,20). La ansiedad en los hijos que rodea a las separaciones puede hacer eco de la ansiedad por separación en los adultos, que a menudo posee una calidad de ruido del fondo, a menudo imperceptible; así, los padres pueden no percibir la ansiedad por separación en los hijos; esta situación ofrece un sentido de patrones típicos en estas familias (59,60).

El trabajo de Bowlby sobre el apego y la literatura que han producido sus hallazgos, esclarecen el carácter central de la relación entre el niño y su cuidador para la subsecuente calidad de por vida de los patrones de apego, de calidad de relaciones y para la salud mental. Bowlby resaltó la premisa del desarrollo de que las madres de niños pequeños amortiguan y modulan los estímulos externos abrumadores que el infante biológicamente inmaduro no puede integrar. Bowlby contrastó el desarrollo normal, en que los niveles de ansiedad no limitan la capacidad del niño de explorar los retos del desarrollo apropiados a su edad, con el desarrollo con carga de ansiedad y apegos inseguros que subyacen a la ansiedad por separación y que limitan la exploración del ambiente y el sentido de seguridad del niño.

Los apegos normales, seguros, surgen de la capacidad de maduración del niño para utilizar a sus madres como “una base segura desde la cual pueden explorar el medio ambiente” (4, p.13). Cuando las madres reafirman y alientan una conducta exploradora dentro del ámbito de competencia del niño, los niños desarrollan un sentido de habilidades seguro dentro de sus ambientes (sociales). Los cuidadores ansiosos, ambivalentes, deprimidos, retraídos o negligentes pueden fomentar apegos inseguros, generando inhibición y evitación ansiosa (5).

Los preescolares manifiestan una gama de tipos de asociación conforme desarrollan la capacidad física para la locomoción (61). La seguridad de los niños al explorar el ambiente más allá de la presencia de la madre o cuidador se relaciona inversamente con el grado de ansiedad por separación. El apego seguro describe el paradigma de Mahler de separación e individualización: la comodidad de un niño preescolar al explorar el ambiente, tocando base brevemente con la madre o cuidador para corroborar la seguridad (“para recargar”) y luego emprendiendo nuevas aventuras lejos de la madre o cuidador (61). El calmado estímulo de la madre hacia la exploración del hijo fomenta el desarrollo de apegos seguros. Sin embargo, en los apegos inseguros, algunos niños pequeños se vuelven ansiosos e inhibidos, manifestando miedo y varios patrones de respuesta al estrés que incluyen congelamiento, mutismo, lloriqueo y encogimientos cuando se separan de sus madres (19).

Aunque ansiosos, los estilos de apego temprano inhibidos se han relacionado con el desarrollo de trastornos de ansiedad en la infancia (54); un metanálisis que conectó el apego inhibido con trastornos de internalización (62) encontró que este vínculo era “pequeño” ( $d$  de Cohen = 0.15). Sin embargo, varias observaciones mostraron que las relaciones de apego entre madre e hijo, que forman el núcleo del esquema social sensible a la separación, influyen poderosamente en el desarrollo de los trastornos de ansiedad. El estilo de la crianza, el nivel de ansiedad de los padres, especialmente en torno a las separaciones, y la capacidad de los padres para tolerar la angustia de sus hijos sin intervenir inmediatamente afectan la aparición de trastornos de ansiedad durante la niñez, independientemente de que los padres tengan trastornos de ansiedad (54,55,63,64). Los seres humanos, al igual que otros mamíferos (28,30-32), muestran una relación compleja de predisposición genética, de experiencias tempranas (los primeros tres años de la vida humana) y el desarrollo de ansiedad en la edad adulta (65). Cualquiera que sea la contribución del medio ambiente a esta ansiedad, el desarrollo de apegos centrales inseguros no requiere criterios a nivel de trauma, tales como el criterio A del

trastorno por estrés postraumático del DSM (p.ej., abuso infantil). El estilo del apego probablemente dependa de muchas más interacciones sutiles entre padres e hijos, de respuestas a la angustia y ansiedad de los niños y de la disposición de capacidad para moderar los estímulos (52,58).

## Apoyo social

Los estilos de apego seguro y las relaciones sociales de apoyo supuestamente amortiguan los efectos emocionales y físicos negativos del estrés agudo y avasallador, protegiendo contra el TEPT y otros trastornos (53,66,67). Por lo tanto, la ansiedad por separación surgió como un factor de riesgo específico para el TEPT en niños quemados (68). Tanto el grado de estrés materno como la separación física de la madre se correlacionan directamente con las respuestas de ansiedad de los niños a los ataques con misiles *Scud* (66). El estilo de apego ansioso y la elevada ansiedad por separación probablemente comprometan la capacidad de modular el estrés con el apoyo social por varias razones: las personas con ansiedad por separación desarrollan menos apoyo social, se acercan con más cautela y los apoyos sociales que poseen cuentan con más carga emocional y menos “apoyo” (66,69).

## Implicaciones del Tratamiento

### *Sintonicidad del Ego Relativa de la Separación por Ansiedad*

Los pacientes con ansiedad por separación exhiben una profunda sensibilidad ante las transiciones y las pérdidas, incluidas las experimentadas en relaciones terapéuticas (7). A menudo normalizada, de tal modo que los pacientes y médicos difícilmente reconocen su presencia o potencia, la ansiedad por separación sirve como combustible para la ansiedad crónica y un sentido de insuficiencia e incompetencia generalizado que puede socavar los tratamientos psiquiátricos bajo cualquier modalidad (7). Para permitir el cambio, los psicoterapeutas deben enfocarse, de manera consistente, en la ansiedad por separación y en la distorsión que evoca para facilitar su articulación verbal. Resulta interesante que los dispositivos para la comunicación contemporánea (p.ej., los teléfonos celulares) puedan encubrir una necesidad patológica de contacto inmediato, haciendo que la evaluación clínica cuidadosa sea aún más importante.

### *Intervenciones Psicosociales*

La naturaleza diádica de la psicoterapia nos lleva a predecir que los estilos de apego pueden afectar la eficacia de la psicoterapia. Por el contrario, los estilos de apego pueden cambiar: varios de los estudios han demostrado que la psicoterapia puede hacer que los estilos de apego sean más seguros (70-72). Ciertamente, el apego puede diferir entre diversas diádas en el mismo individuo, aunque los modelos diádicos primarios formativos influyen fuertemente en los apegos centrales posteriores.

Los ingredientes activos principales de la psicoterapia incluyen la capacidad para confiar, compartir y sentirse aliviado por el terapeuta (71). Las psicoterapias difieren en el grado en que se centran en el apego y en los esquemas sociales de sensibilidad a la separación. Las terapias conductuales para la ansiedad tienden a centrarse en el paradigma de la extinción del miedo (73) en lugar del apego en sí. Por el contrario, las psicoterapias psicodinámicas e interpersonales para la ansiedad se centran en las relaciones y afectos asociados. Estas terapias se dedican activamente a mejorar la capacidad de reflexión de los pacientes y los

ayudan a reconocer y tolerar las respuestas emocionales y las percepciones de peligro en torno al apego (69). Los terapeutas en sintonía con los temores a la separación de sus pacientes pueden detectarlos en la transferencia o en relaciones externas y pueden usar enfoques dinámicos o interpersonales para articular y ayudar a los pacientes a entenderlos mejor, disminuyendo de ese modo su intensidad. Este trabajo presumiblemente aumenta la función reflexiva de los pacientes (74). Como supuesto mediador de las psicoterapias enfocadas en el afecto, la función reflexiva mide la comprensión emocional de las propias relaciones formativas y de los apegos y las emociones propias y ajenas (75). Los estudios de la función reflexiva pueden ser útiles para delinear los mecanismos de cambio que ocurren en los síntomas psiquiátricos a través de la modulación del apego y la reflexión (74-76).

### **Psicoterapias Enfocadas en el Afecto Dirigidas a la Separación por Ansiedad**

El efecto negativo de la ansiedad por separación y de los síntomas del espectro de pánico sobre los resultados del tratamiento para los trastornos del estado de ánimo sugiere que la investigación debe de evaluar las intervenciones psicoterapéuticas dirigidas a las relaciones, el apego y a los afectos asociados. De hecho, la potencia de la ansiedad de separación respalda el desarrollo de tratamientos mejor adaptados para los trastornos (49,77). Destacamos dos pequeños ensayos piloto de psicoterapia en que algunos de nosotros estuvimos involucrados.

Cyranowsky y cols. (77) trataron a 18 sujetos con depresión mayor primaria y con altos niveles de síntomas del espectro de pánico de toda la vida (35) en un ensayo abierto de psicoterapia interpersonal adaptada para enfocarse en la depresión, la ansiedad y la evitación ansiosa. Catorce (78%) sujetos cumplieron con los criterios de remisión al cabo de 12 semanas, con mejorías ( $p < 0.0001$ ) en todos los ámbitos evaluados: depresión, ansiedad y funcionamiento psicosocial. Un estudio con asignación aleatoria para comparar este tratamiento con la terapia de apoyo evaluando ulteriormente este enfoque.

En otro estudio, 49 adultos con trastorno de pánico primario, con o sin agorafobia, fueron asignados aleatoriamente a psicoterapia psicodinámica enfocada en el pánico (78) o a entrenamiento en relajación aplicada (manual inédito de J.A. Cerny *et al.*, 1984), una intervención eficaz para el trastorno de pánico enfocada en la ansiedad no causada por separación (79). Los principios de la psicoterapia psicodinámica enfocada en el pánico enfatizan la asociación libre, la centralidad de la transferencia y los pensamientos inconsistentes subyacentes a las sensaciones físicas del pánico y a la dificultad ante la separación y la autonomía. El terapeuta se enfoca en este proceso en tanto se relacionen con los síntomas del pánico. Los temas comunes de la dificultad con las separaciones y la rabia inconsciente fundamentan las intervenciones interpretativas. La psicoterapia psicodinámica enfocada en el pánico, como una psicoterapia enfocada en el afecto, se dirige en concreto contra la ansiedad por separación como el componente central para entender el pánico; los altos niveles de ansiedad por separación de los pacientes constituyen un elemento organizacional medular en su visión de sí mismos como sujetos incompetentes e incapaces de gestionar sus tareas evolutivas normativas sin la presencia de sus figuras de apego centrales. La repetición inevitable de este patrón diádico con el terapeuta en un formato de duración limitada de 24 sesiones en 12 semanas, aumenta la oportunidad de trabajar con la ansiedad por separación y permite volver a experimentar y entender mejor, de manera verbal, el paradigma cargado de afectividad (7,78).

Once de 23 pacientes que recibieron el entrenamiento en relajación aplicada (48%) y 15 de 26 en psicoterapia psicodinámica enfocada

en el pánico (58%) tuvieron altos niveles basales de ansiedad por separación vigente y síntomas del espectro del pánico; es decir, una calificación de 35 o más en el Auto Informe del Espectro del Pánico con Agorafobia (37). Una interacción significativa entre el tratamiento y la calificación basal predijeron la mejoría en los síntomas de pánico al finalizar el tratamiento ( $b = -11.0$ ,  $t = -3.68$ ,  $gl = 44$ ,  $p < 0.001$ ), indicando que la gravedad inicial de la ansiedad por separación moderó el efecto de la psicoterapia psicodinámica enfocada en pánico sobre los síntomas del pánico. La terapia enfocada en el pánico tuvo una eficacia significativamente mayor que el entrenamiento en relajación en los pacientes con ansiedad por separación más grave. Por lo tanto, los pacientes con trastorno de pánico primario con niveles basales más altos respondieron de manera particularmente robusta a la psicoterapia psicodinámica enfocada en el pánico, pero no al entrenamiento en relajación aplicada.

Cuando Lena comenzó con la psicoterapia psicodinámica enfocada en el pánico, necesitó de una amiga que la acompañara desde un suburbio lejano por su terror a viajar sola. El terapeuta exploró primero los ataques de pánico más intensos de Lena, que habían ocurrido en automóviles en la época en que estaba decidiendo terminar la relación con su última novia seria. Durante los ataques de pánico se sintió aterrada y completamente aislada, como si su auto fuera su “tumba” y “como si nunca más fuese a ver a nadie de los que amo.”

El terapeuta ayudó a Lena a comenzar a trazar una línea emocional entre la furia hacia su exnovia abusiva y su plan de dejarla, sus subsecuentes sensaciones físicas de ansiedad abrumadora, su sentido de pérdida del control ejecutivo ilustrado por la relativa nueva incapacidad para conducir y su fantasía central de su auto como una tumba, separándola para siempre de la gente que amaba, especialmente de su madre. Al ahondar cuidadosamente en las relaciones complicadas, ambivalentes, si bien intensas y dependientes que tendía a formar, el terapeuta exploró una fantasía central emergente que Lena tuvo sobre sí misma y que le inyectó mucho de la energía a sus relaciones: que ella era incompetente e inútil para manejar situaciones que pudieran surgir (en el tren rumbo a las citas con su terapeuta, por ejemplo).

Para la sesión 5, Lena había renunciado a su compañera de viaje y comenzó a transportarse y a asistir sola a las sesiones. Volvió a conducir y ya no se sentía tan aislada en su auto o como si fuera a sentir pánico. El terapeuta continuó siguiendo la fantasía nuclear de Lena de que ella era incompetente como un niño pequeño y aterrada de estar alejada de su madre, como había estado cuando era muy joven, y que por tanto era incapaz de manejar cuestiones que pudiesen surgir en la noche si tuviese que dormir sola sin su nueva novia. Después de 11 sesiones Lena durmió sola por primera vez en su vida.

El terapeuta ayudó a Lena a articular verbalmente cómo su fortaleza y su nueva independencia se asociaban con su relación con el terapeuta, algo a lo que ella tendría que renunciar pronto a causa del límite de tiempo (24 sesiones). Lena activamente experimentó un duelo por la pérdida de su terapeuta, sintiendo los “nervios de punta” al trasladarse en tren para ir a verla, resistiéndose al “impulso” para “ligarse mujeres para que lo hagan mejor”, y más adelante mostrando enojo y tristeza de que la terapia no pudiera continuar. Dijo que nunca había dicho adiós como lo estaba haciendo ahora con el terapeuta, permitiéndose a sí misma sentir la tristeza de la pérdida sin llegar a sentir una ansiedad abrumadora y sin tener la necesidad desesperada de remplazar al terapeuta con nuevas relaciones de “emergencia”. Pese a la tremenda ansiedad expectante, Lena

se sintió más calmada y más cómoda: al viajar, en el trabajo y al asistir a la escuela sin ansiedad por el término. Había logrado terminar la relación con la nueva novia después de la sesión 17 y pese a sentirse “sola y rara”, de manera inusual, no se precipitó a formar una nueva relación y fue adoptando un enfoque de “esperar y ver” respecto a las siguientes citas. Al finalizar, en el Programa de Entrevistas para los Trastornos de Ansiedad del DSM-IV dio un puntaje de 3 de 8 para el trastorno de pánico (sub sindrómica), 3 de 8 para agorafobia y de 0 para el trastorno de angustia generalizada.

Estos dos pequeños estudios en adultos muestran resultados preliminares, pero prometedores, de las psicoterapias para pacientes con síntomas de ansiedad por separación prominentes y para disintos trastornos del DSM. Un mejor seguimiento de la ansiedad por separación a lo largo del curso del tratamiento y el desarrollo de intervenciones para aliviar sus efectos globales puede ayudar a elegir intervenciones específicas para cada paciente en lo individual.

## La Separación por Ansiedad como un Modelo de Investigación para el Desarrollo y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad

### Marcadores Neuroendocrinos

Las relaciones cercanas pueden tranquilizar profundamente a los pacientes con ansiedad y depresión. Hay mecanismos biológicos y un circuito neural que subyacen a este fenómeno. Notamos dos sistemas interrelacionados que pueden servir como biomarcadores potenciales de la ansiedad en torno a la separación y el apego: la arritmia sinusal respiratoria –marcador para la activación del sistema nervioso parasimpático–, y la oxitocina. Los niveles menores de arritmia sinusal respiratoria en reposo se relacionan con una alteración de la reactividad adaptativa a los factores estresantes (80,81). Se han identificado reducciones en los trastornos de ansiedad (82), la depresión (83) y en el trastorno de la personalidad límite (84). La arritmia sinusal respiratoria baja se correlaciona con respuestas de adaptación ineficaces e inflexibles y también con un apego inseguro (85,86). Las hipótesis importantes por probar son si la arritmia sinusal respiratoria baja se relaciona con la ansiedad por separación y si al mejorar la ansiedad por separación aumenta la arritmia respiratoria sinusal.

La oxitocina es un neuropéptido hipotalámico que en todas las especies suprime las respuestas al estrés endocrinas y conductuales, alivia el dolor y facilita las actitudes prosociales, incluido el comportamiento materno y la búsqueda de contacto social (87). Para los individuos con estilo de apego ansioso (88) o con trastorno de personalidad límite, la oxitocina intranasal agrava las reacciones negativas ante los estímulos sociales (89). Las concentraciones plasmáticas de oxitocina en reposo tienen una relación compleja, pero aún indefinidamente trazada, con la empatía interpersonal, la cercanía y la confianza (25,90,91), y con la ansiedad (25,92), las dificultades interpersonales y con la ansiedad y angustia de los apegos románticos (93,94). Concentraciones plasmáticas de oxitocina más elevadas se acompañan de una mayor ansiedad y de relaciones insatisfactorias en el trastorno de ansiedad por separación (95). Hay evidencia creciente que apoya a las concentraciones de oxitocina periférica y al poliformismo del receptor de oxitocina rs53576 como biomarcadores potenciales de la respuesta social y de la capacidad de apego (25,96).

### Neuroimágenes

La investigación en neuroimagen se ha enfocado en las regiones y en los circuitos del cerebro cuya actividad parece anormal en un solo punto temporal en individuos con ansiedad y ansiedad por separación de relaciones cercanas. Los biomarcadores de vulnerabilidad subyacentes relacionados con los sistemas de atención y memoria que predisponen a la ansiedad por separación, pero que no son en sí mismos circuitos de ansiedad en el sentido habitual, merecen explorarse.

Como la interacción social es fundamental para la ansiedad por separación, debemos identificar los circuitos neuronales implicados en las representaciones sociales o los esquemas “sensibles a la separación”, esquemas que puedan predecir un peligro cuando ocurre la separación. Se cuenta con evidencia que sugiere que la corteza temporal y las áreas específicamente importantes para la cognición social pueden organizar estos modelos heteromodales (97). La evaluación del afecto puede ser menor a lo normal en individuos con apego evasivo y mayor a lo normal en aquellos con apego ansioso (22).

## Conclusiones

La aparente centralidad clínica de la ansiedad por separación y del apego ansioso subraya la necesidad de entender mejor su significancia para delinear empíricamente la vía evolutiva de la ansiedad. La ansiedad por separación debe relacionarse con los circuitos de regulación de las emociones en la psicopatología humana, ejemplificada en los procesos emocionales del apego y la separación. El reto es pasar de las observaciones clínicas hacia una refinada comprensión del riesgo, la vulnerabilidad y la expresión de síntomas que pueden afinar la dirección de las intervenciones.

La descripción de la ansiedad por separación en este artículo ha sido necesariamente esquemática. La información básica es escasa, incluso en áreas clave como lo es la prevalencia de la ansiedad por separación entre los pacientes con trastornos de ansiedad o del estado de ánimo, y la respuesta diferencial al tratamiento relacionada con la ansiedad por separación. Este campo requiere de investigación adicional para corroborar o refutar el argumento anterior. No obstante, los resultados pudieran ser emocionantes. La vigilancia estrecha de la ansiedad por separación puede poner al descubierto diferentes mecanismos de vulnerabilidad ante la ansiedad y para la ansiedad que responde deficientemente a las intervenciones de tratamiento convencionales. Por ejemplo, ¿es la extinción del miedo basada en la exposición más o menos efectiva en individuos con ansiedad por separación? Como marcador clínico de la desregulación patológica del efecto ansiolítico, de amortiguación del estrés de las relaciones cercanas, la ansiedad por separación y su tratamiento pueden representar una ventana importante hacia los circuitos neurales u otros procesos biológicos relacionados con la internalización del apoyo social (35,98).

---

Recibido el 14 de junio de 2013; aceptado el 26 de agosto de 2013 (doi:10.1176/appi.ajp.2013.13060781). Del Department of Psychiatry, Weill Cornell Medical College, Nueva York; New York State Psychiatric Institute, Nueva York; y el Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine. Correspondencia: Dra. Milrod (bmilrod@med.cornell.edu).

La Dra. Milrod recibe regalías de Taylor & Francis por un libro académico. El Dr. Markowitz recibe financiamiento para la investigación de los NIMH y un salario del New York State Psychiatric Institute; regalías menores por libros de la American Psychiatric Publishing, Basic Books y Oxford University Press; y honorarios por labor editorial de Elsevier Press; nada de esto implica algún conflicto de interés con el artículo actual. La Dra. Altemus ha recibido pagos por consultoría de Ironwood Pharmaceuticals y Concept

Pharmaceuticals; también ha recibido financiamiento para la investigación de Fisher-Wallace Corporation. Los demás autores no informan de relaciones económicas con intereses comerciales.

Financiado en parte por un fondo del New York Community Trust establecido por DeWitt Wallace (Dra. Milrod), por las subvenciones de NIMH números R01 MH70918-01A2 (Dra. Milrod) y R01 MH-079078 (Dr. Markowitz), de la Brain and Behavior Research Foundation (Dra. Milrod) y del New York State Psychiatric Institute (Dr. Markowitz).

Los autores agradecen a la bioestadística Eva Petkova, Ph.D.

## Referencias

- Simpson HB: The RDoC project: a new paradigm for investigating the pathophysiology of anxiety. *Depress Anxiety* 2012; 29:251–252
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, Sanislow C, Wang P: Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010; 167:748–751
- Freud S: Analysis of a phobia in a five-year-old boy (1909), in *Complete Psychological Works*, standard ed, vol 10. London, Hogarth Press, 1955
- Bowlby J: *A Secure Base: Parent-Child Attachment and Healthy Human Development*. London, Routledge, 1988
- Bowlby J: *Attachment and Loss*. New York, Basic Books, 1973
- Manicavasagar V, Silove D, Curtis J: Separation anxiety in adulthood: a phenomenological investigation. *Compr Psychiatry* 1997; 38:274–282
- Busch FN, Milrod BL, Singer MB, Aronson AC: *Manual of Panic Focused Psychodynamic Psychotherapy: eXtended Range*. New York, Routledge, 2011
- Shear MK: Factors in the etiology and pathogenesis of panic disorder: revisiting the attachment-separation paradigm. *Am J Psychiatry* 1996; 153(July suppl):125–136
- Gittelman R, Klein DF: Relationship between separation anxiety and panic and agoraphobic disorders. *Psychopathology* 1984; 17(suppl 1):56–65
- Kossowsky J, Pfaltz MC, Schneider S, Taeymans J, Locher C, Gaab J: The separation anxiety hypothesis of panic disorder revisited: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2013; 170:768–781
- Levinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE: Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:548–555
- Oler JA, Fox AS, Shelton SE, Rogers J, Dyer TD, Davidson RJ, Shelledy W, Oakes TR, Blangero J, Kalin NH: Amygdalar and hippocampal substrates of anxious temperament differ in their heritability. *Nature* 2010; 466:864–868
- Paquette V, Lévesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgoin P, Beauregard M: “Change the mind and you change the brain”: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 2003; 18:401–409
- DiNardo PA, Brown TA, Barlow DH: *Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV: Lifetime Version (ADIS-IV-L)*. New York, Graywinds Publications, 1995
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*, 4th ed (DSM-IV). Washington, DC, APA, 1994
- Shear K, Jin R, Ruscio AM, Walters EE, Kessler RC: Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1074–1083
- Silove DM, Marnane CL, Wagner R, Manicavasagar VL, Rees S: The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry* 2010; 10:21
- Pini S, Abelli M, Shear KM, Cardini A, Lari L, Gesi C, Muti M, Calugi S, Galderisi S, Troisi A, Bertolino A, Cassano GB: Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122:40–46
- Ainsworth M, Blehar M, Waters E, Wall S: *Patterns of Attachment*. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1978
- Manicavasagar V, Marnane C, Pini S, Abelli M, Rees S, Eapen V, Silove D: Adult separation anxiety disorder: a disorder comes of age. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:290–297
- Roberson-Nay R, Eaves LJ, Hettrema JM, Kendler KS, Silberg JL: Childhood separation anxiety disorder and adult onset panic attacks share a common genetic diathesis. *Depress Anxiety* 2012; 29:320–327
- Vrtička P, Vuilleumier P: Neuroscience of human social interactions and adult attachment style. *Front Hum Neurosci* 2012; 6:212
- Soliman F, Glatt CE, Bath KG, Levita L, Jones RM, Pattwell SS, Jing D, Tottenham N, Amso D, Somerville LH, Voss HU, Glover G, Ballon DJ, Liston C, Teslovich T, Van Kempen T, Lee FS, Casey BJ: A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science* 2010; 327:863–866
- Hartley CA, McKenna MC, Salman R, Holmes A, Casey BJ, Phelps EA, Glatt CE: Serotonin transporter polyadenylation polymorphism modulates the retention of fear extinction memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:5493–5498
- Costa B, Pini S, Gabelloni P, Abelli M, Lari L, Cardini A, Muti M, Gesi C, Landi S, Galderisi S, Mucci A, Lucacchini A, Cassano GB, Martini C: Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:1506–1514
- Walum H, Westberg L, Henningsson S, Neiderhiser JM, Reiss D, Igl W, Ganiban JM, Spotts EL, Pedersen NL, Eriksson E, Lichtenstein P: Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:14153–14156
- Gillath O, Shaver PR, Baek JM, Chun DS: Genetic correlates of adult attachment style. *Pers Soc Psychol Bull* 2008; 34:1396–1405
- Brunelli SA, Hofer MA: Selective breeding for infant rat separation-induced ultrasonic vocalizations: developmental precursors of passive and active coping styles. *Behav Brain Res* 2007; 182:193–207
- Hofer MA: Multiple regulators of ultrasonic vocalization in the infant rat. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21:203–217
- Coplan JD, Mathew SJ, Abdallah CG, Mao X, Kral JG, Smith EL, Rosenblum LA, Perera TD, Dwork AJ, Hof PR, Gorman JM, Shungu DC: Early-life stress and neuro-metabolites of the hippocampus. *Brain Res* 2010; 1358:191–199
- Jackowski A, Perera TD, Abdallah CG, Garrido G, Tang CY, Martinez J, Mathew SJ, Gorman JM, Rosenblum LA, Smith EL, Dwork AJ, Shungu DC, Kaffman A, Gelernter J, Coplan JD, Kaufman J: Early-life stress, corpus callosum development, hippocampal volumetrics, and anxious behavior in male nonhuman primates. *Psychiatry Res* 2011; 192:37–44
- Coplan JD, Abdallah CG, Kaufman J, Gelernter J, Smith EL, Perera TD, Dwork AJ, Kaffman A, Gorman JM, Rosenblum LA, Owens MJ, Nemeroff CB: Early-life stress, corticotropin-releasing factor, and serotonin transporter gene: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36:289–293
- Diorio J, Meaney MJ: Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32:275–284
- Champagne FA, Weaver IC, Diorio J, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ: Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring. *Endocrinology* 2006; 147:2909–2915
- Cassano GB, Michelini S, Shear MK, Coli E, Maser JD, Frank E: The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry* 1997; 154(June suppl):27–38
- Vanderwerker LC, Jacobs SC, Parkes CM, Prigerson HG: An exploration of associations between separation anxiety in childhood and complicated grief in later life. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194:121–123
- Cassano GB, Dell’Osso L, Frank E, Miniati M, Fagioli A, Shear K, Pini S, Maser J: The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *J Affect Disord* 1999; 54:319–328
- Dell’osso L, Carmassi C, Corsi M, Pergentini I, Socci C, Marenmani AG, Perugi G: Adult separation anxiety in patients with complicated grief versus healthy control subjects: relationships with lifetime depressive and hypomanic symptoms. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10:29
- Feske U, Frank E, Mallinger AG, Houck PR, Fagioli A, Shear MK, Grochocinski VJ, Kupfer DJ: Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:956–962
- Frank E, Cyranowski JM, Rucci P, Shear MK, Fagioli A, Thase ME, Cassano GB, Grochocinski VJ, Kostelnik B, Kupfer DJ: Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:905–911
- Fagioli A, Frank E, Rucci P, Cassano GB, Turkin S, Kupfer DJ: Mood and anxiety spectrum as a means to identify clinically relevant subtypes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9:462–467
- Perugi G, Akiskal HS: The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25:713–737
- Toni C, Perugi G, Frare F, Tusini G, Fountoulakis KN, Akiskal KK, Akiskal HS: The clinical-familial correlates and naturalistic outcome of panic-disorder-agoraphobia with and without lifetime bipolar II comorbidity. *Ann Gen Psychiatry* 2008; 7:23
- Perugi G, Toni C, Marenmani I, Tusini G, Ramacciotti S, Madia A, Fornaro M, Akiskal HS: The influence of affective temperaments and psychopathological

- traits on the definition of bipolar disorder subtypes: a study on bipolar I Italian national sample. *J Affect Disord* 2012; 136:e41–e49
45. Silove D, Marnane C, Wagner R, Manicavasagar V: Brief report—associations of personality disorder with early separation anxiety in patients with adult separation anxiety disorder. *J Pers Disord* 2011; 25:128–133
  46. Benvenuti A, Rucci P, Calugi S, Cassano GB, Miniati M, Frank E: Relationship of residual mood and panic-agoraphobic spectrum phenomenology to quality of life and functional impairment in patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25:68–74
  47. Frank E, Shear MK, Rucci P, Cyranowski JM, Endicott J, Fagiolini A, Grochocinski VJ, Houck P, Kupfer DJ, Maser JD, Cassano GB: Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1101–1107
  48. Miniati M, Calugi S, Rucci P, Shear MK, Benvenuti A, Santoro D, Mauri M, Cassano GB: Predictors of response among patients with panic disorder treated with medications in a naturalistic follow-up: the role of adult separation anxiety. *J Affect Disord* 2012; 136:675–679
  49. Coryell W, Fiedorowicz JG, Solomon D, Leon AC, Rice JP, Keller MB: Effects of anxiety on the long-term course of depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2012; 200:210–215
  50. Weissman MM, Markowitz JC, Klerman GL: *Clinicians' Quick Guide to Interpersonal Psychotherapy*. New York, Oxford University Press, 2007
  51. Aaranson CJ, Shear MK, Goetz RR, Allen LB, Barlow DH, White KS, Ray S, Money R, Saksa JR, Woods SW, Gorman JM: Predictors and time course of response among panic disorder patients treated with cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:418–424
  52. Last CG, Hersen M, Kazdin A, Orvaschel H, Perrin S: Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:928–934
  53. Rapee RM, Kennedy SJ, Ingram M, Edwards SL, Sweeney L: Altering the trajectory of anxiety in at-risk young children. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1518–1525
  54. Warren SL, Huston L, Egeland B, Sroufe LA: Child and adolescent anxiety disorders and early attachment. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 1997; 36:637–644
  55. Hudson JL, Rapee RM: Parent-child interactions in clinically anxious children and their siblings. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2002; 31:548–555
  56. Rosenbaum JF, Biederman J, Gersten M, Hirshfeld DR, Meminger SR, Herman JB, Kagan J, Reznick JS, Snidman N: Behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and agoraphobia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:463–470
  57. Last CG, Hersen M, Kazdin AE, Francis G, Grubb HJ: Psychiatric illness in the mothers of anxious children. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1580–1583
  58. Herren C, In-Albon T, Schneider S: Beliefs regarding child anxiety and parenting competence in parents of children with separation anxiety disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2013; 44:53–60
  59. Milrod B, Bush F, Shapiro T: *Psychodynamic Approaches to the Adolescent with Panic Disorder*. Malabar, Fla, Krieger, 2004
  60. Benoit D, Parker KC: Stability and transmission of attachment across three generations. *Child Dev* 1994; 65:1444–1456
  61. Mahler MS, Pine F, Bergman A: *The Psychological Birth of the Human Infant Symbiosis and Individuation*. New York, Basic Books, 1975
  62. Groh AM, Roisman GI, van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Fearon RP: The significance of insecure and disorganized attachment for children's internalizing symptoms: a meta-analytic study. *Child Dev* 2012; 83:591–610
  63. Fonagy P, Steele M, Steele H, Leigh T, Kennedy R, Mattoon G, Target M: Attachment, the reflective self, and borderline states: the predictive specificity of the Adult Attachment Interview and pathological emotional development, in *Attachment Theory: Social, Developmental, and Clinical Perspectives*. Edited by Goldberg S, Muir R, Kerr J. Hillsdale, NJ, Analytic Press, 1995, pp 233–278
  64. Baram TZ, Davis EP, Obenaus A, Sandman CA, Small SL: Fragmentation and unpredictability of early-life experience in mental disorders. *Am J Psychiatry* 2012; 169:907–915
  65. Fonagy P: The human genome and the representational world: the role of early mother-infant interaction in creating an interpersonal interpretive mechanism. *Bull Menninger Clin* 2001; 65: 427–448
  66. Laor N, Wolmer L, Mayes LC, Golomb A, Silverberg DS, Weizman R, Cohen DJ: Israeli preschoolers under Scud missile attacks: a developmental perspective on risk-modifying factors. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:416–423
  67. Markowitz JC, Milrod B, Bleiberg KL, Marshall RD: Interpersonal factors in understanding and treating posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Pract* 2009; 15:133–140
  68. Saxe GN, Stoddard F, Hall E, Chawla N, Lopez C, Sheridan R, King D, King L, Yehuda R: Pathways to PTSD, part I: children with burns. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1299–1304
  69. Markowitz JC, Milrod BL: The importance of responding to negative affect in psychotherapies. *Am J Psychiatry* 2011; 168:124–128
  70. Stefani A, Horn H, Winkelmann K, Geiser-Elze A, Hartmann M, Kronmüller KT: Attachment styles and outcome of psychoanalytic psychotherapy for children and adolescents. *Psychopathology* 2013; 46:192–200
  71. Levy KN, Ellison WD, Scott LN, Bernecker SL: Attachment style. *J Clin Psychol* 2011; 67:193–203
  72. Torres B, Alonso-Arbiol I, Cantero MJ, Abubakar A: Infant-mother attachment can be improved through group intervention: a preliminary evaluation in Spain in a non-randomized controlled trial. *Span J Psychol* 2011; 14:630–638
  73. Ramsauer B, Gehrke J, Lotzin A, Powell B, Romer G: [Attachment and attachment-based intervention: the Circle of Security intervention project in Hamburg]. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2011; 60:417–429
  74. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM, Reynoso JS, Weber M, Clarkin JF, Kernberg OF: Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74:1027–1040
  75. Rudden M, Milrod B, Target M, Ackerman S, Graf E: Reflective functioning in panic disorder patients: a pilot study. *J Am Psychoanal Assoc* 2006; 54:1339–1343
  76. Fonagy P, Leigh T, Steele M, Steele H, Kennedy R, Mattoon G, Target M, Gerber A: The relation of attachment status, psychiatric classification, and response to psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64:22–31
  77. Cyranowski JM, Frank E, Shear MK, Swartz H, Fagiolini A, Scott J, Kupfer DJ: Interpersonal psychotherapy for depression with panic spectrum symptoms: a pilot study. *Depress Anxiety* 2005; 21:140–142
  78. Milrod B, Leon AC, Busch F, Rudden M, Schwalberg M, Clarkin J, Aronson A, Singer M, Turchin W, Klass ET, Graf E, Teres JJ, Shear MK: A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164:265–272
  79. Siev J, Chambless DL: Specificity of treatment effects: cognitive therapy and relaxation for generalized anxiety and panic disorders. *J Consult Clin Psychol* 2007; 75:513–522
  80. Bornstein MH, Suess PE: Child and mother cardiac vagal tone: continuity, stability, and concordance across the first 5 years. *Dev Psychol* 2000; 36:54–65
  81. Sack M, Hopper JW, Lamprecht F: Low respiratory sinus arrhythmia and prolonged psychophysiological arousal in posttraumatic stress disorder: heart rate dynamics and individual differences in arousal regulation. *Biol Psychiatry* 2004; 55:284–290
  82. Friedman BH: An autonomic flexibility-neurovisceral integration model of anxiety and cardiac vagal tone. *Biol Psychol* 2007; 74:185–199
  83. Rottenberg J: Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol* 2007; 74:200–211
  84. Weinberg A, Klonsky ED, Hajcak G: Autonomic impairment in borderline personality disorder: a laboratory investigation. *Brain Cogn* 2009; 71:279–286
  85. Fabes RA, Eisenberg N: Regulatory control and adults' stress-related responses to daily life events. *J Pers Soc Psychol* 1997; 73:1107–1117
  86. Friedman BH, Thayer JF: Autonomic balance revisited: panic anxiety and heart rate variability. *J Psychosom Res* 1998; 44:133–151
  87. Insel TR: The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 2010; 65:768–779
  88. Bartz JA, Zaki J, Ochsner KN, Bolger N, Kolvezon A, Ludwig N, Lydon JE: Effects of oxytocin on recollections of maternal care and closeness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:21371–21375
  89. Bartz J, Simeon D, Hamilton H, Kim S, Crystal S, Braun A, Vicens V, Hollander E: Oxytocin can hinder trust and cooperation in borderline personality disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011; 6:556–563
  90. Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Hollander E, Ludwig NN, Kolvezon A, Ochsner KN: Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychol Sci* 2010; 21:1426–1428
  91. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A: Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci* 2007; 18:965–970
  92. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Leckman JF, Feldman R: Prolactin, oxytocin, and the development of paternal behavior across the first six months of fatherhood. *Horm Behav* 2010; 58:513–518
  93. Marazziti D, Dell'Osso B, Baroni S, Mungai F, Catena M, Rucci P, Albanese F, Giannaccini G, Betti L, Fabbri L, Italiani P, Del Debbio A, Lucacchini A, Dell'Osso L: A relationship between oxytocin and anxiety of romantic attachment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:28
  94. Declerck CH, Boone C, Kiyonari T: Oxytocin and cooperation under conditions of uncertainty: the modulating role of incentives and social information. *Horm Behav* 2010; 57:368–374
  95. Hoge EA, Pollack MH, Kaufman RE, Zak PJ, Simon NM: Oxytocin levels in social anxiety disorder. *CNS Neurosci Ther* 2008; 14:165–170

96. Meinschmidt G, Heim C: Sensitivity to intranasal oxytocin in adult men with early parental separation. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1109-1111
97. Zahn R, Moll J, Krueger F, Huey ED, Garrido G, Grafman J: Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:6430-6435
98. Preter M, Lee SH, Petkova E, Vannucci M, Kim S, Klein DF: Controlled cross-over study in normal subjects of naloxone-precipitated lactate infusions; respiratory and subjective responses: relationship to endogenous opioid system, suffocation false alarm theory and childhood parental loss. *Psychol Med* 2011; 41:385-393

### **Orientación Clínica: Ansiedad por Separación y Tratamiento para los Trastornos de Ansiedad**

Las psicoterapias centradas en las relaciones y en la ansiedad por separación pueden resultar útiles para los adultos con trastornos de ansiedad que experimentaron ansiedad por separación en la niñez. El modelo de extinción del miedo de la ansiedad requiere de la desensibilización ante los estímulos amenazantes y no toma en cuenta el papel del anterior trastorno de ansiedad por separación en el trastorno de pánico y otros trastornos en adultos. En estos pacientes, la ansiedad por separación no atendida atempera los efectos tanto de la medicación como de la psicoterapia. Milrod *et al.* agregan que los pacientes pueden no estar conscientes de la ansiedad por separación, ya que se agrupa en las familias y puede percibirse como un comportamiento normal.