

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Modelo de Respuesta a Placebo en Estudios Clínicos con Antidepresivos  
Bret R. Rutherford, M.D.  
Steven P. Roose, M.D.

6

Un Adolescente con Autolesión No Suicida: Un Caso y Análisis Sobre la Investigación Neurobiológica en Torno a la Regulación de las Emociones  
Kathryn R. Cullen, M.D. *et al.*

17

Revisión de la Hipótesis de la Ansiedad por Separación en el Trastorno de Pánico: Metanálisis  
Joe Kossowsky, Ph.D. *et al.*

21

Investigación Longitudinal Sobre Mortalidad en Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa  
Debra L. Franko, Ph.D. *et al.*

34

Enero 2014

Volumen 2 • Número 3

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-02141599-AA

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

---

## Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

*Director Médico - CAIYRAD*

*Representante Regional - AMESAD*

---

## Artículos

- 6 **Modelo de Respuesta a Placebo en Estudios Clínicos con Antidepresivos.**  
*A Model of Placebo Response in Antidepressant Clinical Trials.*  
Bret R. Rutherford, Steven P. Roose.

- 17 **Un Adolescente con Autolesión No Suicida: Un Caso y Análisis sobre la Investigación Neurobiológica en Torno a la Regulación de las Emociones.**  
*An Adolescent With Nonsuicidal Self-Injury: A Case and Discussion of Neurobiological Research on Emotion Regulation.*  
Kathryn R. Cullen, Melinda K. Westlund, Lori L. LaRiviere, Bonnie Klimes-Dougan.

- 21 **Revisión de la Hipótesis de la Ansiedad por Separación en el Trastorno de Pánico: Metanálisis.**  
*The Separation Anxiety Hypothesis of Panic Disorder Revisited: A Meta-Analysis.*  
Joe Kossowsky, Monique C. Pfaltz, Silvia Schneider, Jan Taeymans, Cosima Locher, Jens Gaab.

- 34 **Investigación Longitudinal Sobre Mortalidad en Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa.**  
*A Longitudinal Investigation of Mortality in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa.*  
Debra L. Franko, Aparna Keshaviah, Kamryn T. Eddy, Meera Krishna, Martha C. Davis, Pamela K. Keel, David B. Herzog.
-

**D**e las múltiples facetas que se presentan a través de los artículos que conforman la revista *American Journal of Psychiatry*, órgano informativo de edición mensual de la Asociación Psiquiátrica Americana, los relacionados con investigaciones psicofarmacológicas son frecuentes y permiten al profesional de la salud mental (psiquiatras, residentes de la especialidad e incluso psicólogos) participar en un proceso de actualización y retroalimentación que favorece la mejora continua de su ámbito laboral. En la selección de artículos de la edición mexicana correspondiente a enero del año en curso presentamos un análisis crítico a través de la revisión de Rutherford y cols. sobre la expectativa que se tiene en la actualidad de la medicación antidepressiva; en tal análisis se demuestra que cuando los agentes se comparan con placebo, en muchos estudios se pone en entredicho la verdadera eficacia psicofarmacológica, ya que los resultados en múltiples ocasiones son muy similares. Este tipo de estudios es aconsejable evaluarlos en países como el nuestro y, en su momento, compararlos con los realizados en otros países.

Sin duda, en la actualidad el tema del suicidio es de gran trascendencia puesto que la incidencia y prevalencia en muchos países, incluso en México, tiende a ser cada vez mayor. El estudio de Cullen y cols. lleva cabo una evaluación de las conductas de autolesión que con frecuencia se presentan en la adolescencia y que no forzosamente deben ser consideradas como verdaderos procesos suicidas. El artículo pone énfasis en los estudios sobre el control de las emociones desde el punto de vista neurobiológico y los resultados necesariamente han de tomarse en cuenta en virtud de que esta área de las neurociencias aún está en su etapa inicial.

La investigación epidemiológica mundial nos pone de manifiesto que los trastornos de pánico poseen también una alta incidencia y muchos estudios se han hecho a fin de investigar y determinar su posible génesis. En el estudio de Kossowsky y cols. se hace referencia a los resultados de investigaciones relacionadas con la ansiedad de separación que se ve frecuentemente en los niños durante su primera infancia y se ha encontrado una correlación metodológicamente alta.

Finalmente, el estudio de Franko y cols. nos presenta otra revisión de gran relevancia que está relacionada con una psicopatía de alta incidencia, especialmente en la población joven y con gran frecuencia en el sexo femenino, se trata de los trastornos alimenticios (anorexia y bulimia). El estudio retrospectivo de más de 15 años demuestra claramente que la mortalidad por anorexia, aun cuando no es de alta incidencia, sí se observa en personas que desarrollan esta enfermedad durante largo tiempo; también se aprecia que la bulimia tiene un menor rango de presentación.

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

Kathleen T. Brady, M.D. Ph.D.

David A. Brent, M.D.

Linda Brzustowicz, M.D.

Cameron S. Carter, M.D.

Steven Hamilton, M.D., Ph.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Jeffrey A. Lieberman, M.D.

Barbara Milrod, M.D.

Maria A. Oquendo, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Larry J. Siever, M.D.

Patricia Suppes, 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

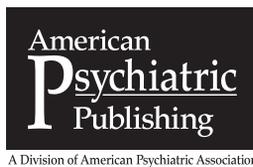
**Director Médico y Director Ejecutivo** James H. Scully, Jr., M.D.

## 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. Nininger, 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.

## EDITORA

Rebecca D. Rinehart



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

# Modelo de Respuesta a Placebo en Estudios Clínicos con Antidepresivos

**Bret R. Rutherford, M.D.**

**Steven P. Roose, M.D.**

La respuesta a placebo en estudios clínicos de medicamentos antidepresivos es considerable y ha ido en aumento. Las altas tasas de respuesta a placebo dificultan los esfuerzos para detectar las señales de eficacia de nuevos medicamentos antidepresivos, contribuyendo al fracaso de los estudios y retrasando el abastecimiento de nuevos tratamientos al mercado. Los reportes de los medios de comunicación esgrimen la creciente respuesta a placebo y las modestas ventajas de los fármacos activos como razones para cuestionar el valor de los fármacos antidepresivos, lo cual puede estigmatizar aún más los tratamientos para la depresión y disuadir a los pacientes de acceder a la atención de la salud mental. Por el contrario, perfeccionar los factores responsables de la respuesta a placebo puede representar una estrategia destinada a mejorar los tratamientos disponibles para el trastorno depresivo mayor. Se necesita un

marco conceptual que describa las causas de la respuesta a placebo con el fin de desarrollar estrategias para minimizar la respuesta a placebo en los estudios clínicos, maximizando la respuesta a placebo en la práctica clínica, y conversar con los pacientes deprimidos acerca de los riesgos y beneficios de los fármacos antidepresivos. En esta revisión, los autores examinan los aspectos que contribuyen a la respuesta a placebo en estudios clínicos con antidepresivos y proponen un modelo para explicarlo. La investigación destinada a la reducción de la respuesta a placebo debería centrarse en limitar la expectativa del paciente y la intensidad del contacto terapéutico en los estudios clínicos con antidepresivos, en tanto que la estrategia óptima en la práctica clínica puede ser combinar los medicamentos activos con una presentación y nivel de contacto terapéutico diseñado para mejorar la respuesta al tratamiento.

*(Am J Psychiatry 2013; 170:723–733)*

**R**ecientemente, la respuesta a placebo en los estudios clínicos con antidepresivos ha capturado la atención de los investigadores en psiquiatría, los médicos y el público en general. El interés científico se centra en la influencia de la respuesta a placebo sobre la detección de señales en los estudios clínicos y lo que sus mecanismos fisiológicos revelan acerca de la fisiopatología del trastorno depresivo mayor. Al público le gustaría saber si las respuestas a los antidepresivos son causadas por los efectos específicos de los agentes o si “únicamente” son efectos placebo. Los médicos pueden considerar la respuesta a placebo como un desafío a sus decisiones para prescribir antidepresivos y como una potencial herramienta para mejorar la atención del paciente. Una de las principales causas de que este discurso se complique radica en la escasa comprensión de los factores contribuyentes de la respuesta a placebo en los ensayos clínicos. En esta revisión, se presenta un modelo de respuesta a placebo con el fin de contribuir a la interpretación de los resultados de los estudios controlados con distribución aleatoria y su aplicación a la práctica clínica, se establece una agenda para futuras investigaciones y se proporciona información para ayudar a que los médicos conversen con sus pacientes acerca de los tratamientos antidepresivos.

## El Problema y las Expectativas de la Creciente Respuesta a Placebo

En los estudios con antidepresivos para adultos, la tasa promedio de la respuesta a placebo es del 31%, en comparación con una tasa media de respuesta al agente activo del 50%, y en los últimos 30 años se ha incrementado a un ritmo del 7% por década (1). En los niños y adolescentes con depresión mayor, las tasas de respuesta a placebo son incluso más altas (índice promedio del 46%, en comparación con una tasa media de respuesta al medicamento del 59%) y también han ido aumentando con el tiempo (2). La elevada tasa de respuesta a placebo reduce las diferencias fármaco-placebo y lleva a los investigadores a realizar modificaciones metodológicas (por ejemplo, usar múltiples sitios de estudio para aumentar la dimensión de la muestra) que incrementan el error de medición, ambas circunstancias hacen más difícil demostrar el beneficio estadísticamente significativo de un agente antidepresivo dado sobre placebo. En consecuencia, la diferencia promedio observada entre medicamento y placebo en estudios de antidepresivos publicados ha disminuido de un promedio de seis puntos en la escala de Hamilton para la Depresión (HAM-D) en 1982 a tres puntos en 2008 (3).



**TABLA 1. Fuentes de Respuesta a Placebo en los Estudios Clínicos de Antidepresivos**

Factor	Contribuye a la Respuesta a Placebo	Influye en la Fisiopatología de la Depresión	Susceptible de Modificación
Factores del tratamiento			
Efectos placebo basados en la expectativa	+	+	+
Entorno terapéutico	+	+	+
Factores de medición	+	—	+
Factores de la historia natural	+	+/-	—

observado en un paciente que recibe placebo en un estudio clínico (es decir, respuesta a placebo) es causado por la suma de los efectos de estos factores y de sus interacciones. Mientras que los grandes efectos placebo pueden conducir a los grandes índices observados de respuesta a placebo, también es posible que tasas elevadas de respuesta a placebo puedan ser observadas incluso donde operan mínimos efectos placebo (por ejemplo, si ha habido una mejoría sustancial resultante del entorno terapéutico, la regresión a la media, el sesgo del evaluador o la variación espontánea en la gravedad de la enfermedad).

### Factores del Tratamiento que Contribuyen a la Respuesta a Placebo

#### Expectativa

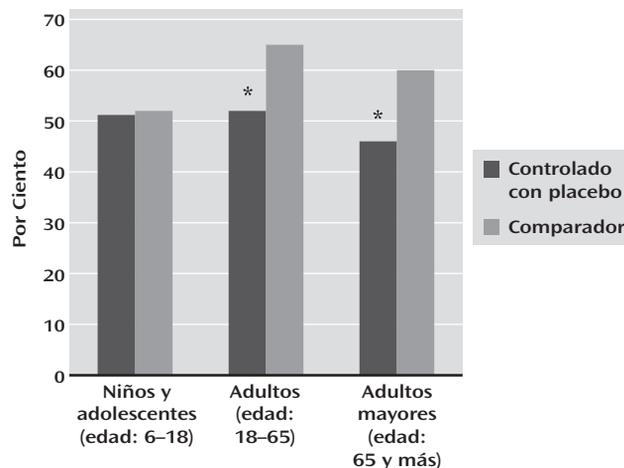
Dos enfoques teóricos que han sido propuestos para la comprensión de los mecanismos del efecto placebo son la teoría de la expectativa y el condicionamiento clásico (12). La teoría de la expectativa postula que los tratamientos con placebo establecen una expectativa (consciente) positiva de mejoría en el paciente que de hecho causa el cambio en los síntomas del paciente. Los teóricos del condicionamiento sostienen que la respuesta a placebo representa un tipo de aprendizaje no consciente en el cual una persona asocia la mejoría de los síntomas (respuesta no condicionada) con un estímulo neutro, —como las píldoras, el personal de atención médica o los procedimientos (estímulo condicionado)—, que por sí mismo se torna capaz de provocar un efecto (respuesta condicionada). En general, tanto la expectativa consciente como los mecanismos de condicionamiento no conscientes probablemente contribuyen a los efectos placebo observados en los estudios farmacológicos. Sin embargo, dada la importancia de la información verbal sobre la conformación de los efectos placebo y el hecho de que se observen efectos placebo sustanciales en pacientes sin tratamiento previo, la mayoría de los estudios empíricos de los mecanismos de los efectos placebo en los estudios clínicos con antidepresivos se han enfocado en la expectativa de los pacientes.

Khan *et al.* (13) informaron por primera vez que el número de brazos de tratamiento en un estudio se correlacionaba negativamente con el “éxito” del estudio, definido como el hallazgo de una diferencia significativa entre fármaco y placebo. Una mayor cantidad de brazos terapéuticos aumenta la probabilidad de recibir

medicamentos activos, lo que puede incrementar las expectativas del paciente y generar mayores tasas de respuesta a placebo. La influencia de la expectativa de los pacientes sobre la respuesta anti-depresiva se ha observado asimismo en las comparaciones de la respuesta al medicamento entre los estudios controlados con placebo (es decir, uno o más fármacos comparados con placebo) y en estudios con comparador activo (es decir, dos o más agentes sin grupo placebo) (Figura 2). En adultos y adultos mayores con depresión mayor, los índices promedio de respuesta al medicamento en los estudios comparativos son significativamente mayores que en los ensayos controlados con placebo (14,15). Los pacientes de los estudios comparativos saben que tienen un 100% de probabilidad de recibir un agente activo, lo que puede elevar sus expectativas de mejoría, lo que lleva a un ascenso en los efectos placebo y a que se observe una mayor respuesta antidepresiva.

De acuerdo con estos resultados, Papakostas y Fava (16) informaron que la probabilidad de recibir placebo en un estudio clínico se correlacionó negativamente con la respuesta al antidepresivo y a placebo. Para cada disminución del 10% en la probabilidad de recibir placebo, la probabilidad de respuesta antidepresiva aumentó en 1.8% y la probabilidad de respuesta a placebo aumentó en 2.6%. Del mismo modo, Sinyor *et al.* (17) evaluaron 90 estudios controlados con distribución al azar de agentes antidepresivos para la depresión unipolar, comparando las tasas de respuesta y remisión entre las pruebas que contrastaban medicamentos contra placebo (fármaco-placebo), dos medicamentos contra placebo (fármaco-fármaco-placebo) y un agente contra otro (fármaco-fármaco). Ellos encontraron que la respuesta al medicamento fue significativamente mayor en los estudios fármaco-fármaco (65.4%) en comparación con los estudios fármaco-fármaco-placebo (57.7%) y estudios fármaco-placebo (51.7%) ( $p < 0.0001$ ). La respuesta a placebo en estudios controlados con placebo fue significativamente más alta en los estudios fármaco-fármaco-placebo frente a los ensayos fármaco-placebo (46.7% y 32.2%, respectivamente,  $p = 0.002$ ).

**FIGURA 2. Tasas de Respuesta a los Medicamentos Antidepresivos en Estudios con Diseños Controlados con Placebo y con Comparador, para Niños y Adolescentes, Adultos y Adultos Mayores**



\*  $p < 0.05$ .

Estos resultados procedentes del metanálisis sugieren que el diseño de un estudio clínico moldea la expectativa de mejoría de los síntomas de los pacientes durante el ensayo, la cual a su vez influye sobre la respuesta a los fármacos antidepresivos y a placebo. Sin embargo, la veracidad de esta interpretación debe probarse en los estudios que miden directamente la expectativa de los pacientes en diferentes tipos de estudios clínicos con antidepresivos y determinar la relación de la expectativa con el resultado del tratamiento. Dos ensayos que midieron la expectativa del paciente en la basal, encontraron que una mayor expectativa predecía una superior mejoría de los síntomas durante el tratamiento de la depresión con medicamentos antidepresivos (18,19). En un estudio piloto reciente (20), la expectativa fue manipulada experimentalmente mediante la asignación aleatoria de 43 pacientes ambulatorios con depresión mayor a un brazo controlado con placebo (es decir, 50% de probabilidad de recibir el fármaco activo) o a uno de medicamento antidepresivo comparador (es decir, 100% de probabilidad de recibir un agente activo). La asignación aleatoria a la vertiente del comparador dio como resultado una expectativa significativamente mayor del paciente en relación con el brazo controlado con placebo de la prueba ( $t = 2.60$ ,  $gl = 27$ ,  $p = 0.015$ ). Entre los pacientes que estaban recibiendo medicamento, la mayor expectativa de mejoría previa al tratamiento se correlacionó positivamente con el cambio en los síntomas depresivos observados en el estudio, aunque la relación no alcanzó significancia ( $r = 0.44$ ,  $p = 0.058$ ). La manipulación de la expectativa en ese estudio permite que se haga la inferencia causal de que una superior expectativa positiva conduce a una mayor mejoría en los síntomas depresivos, tanto dentro de un mismo tipo de estudio clínico como entre diferentes tipos de ensayos.

En resumen, el procedimiento de consentimiento para los estudios de farmacoterapia, en los cuales se da a conocer a los posibles participantes el diseño del estudio, la eficacia pretérita de los fármacos y placebos usados en el estudio y las opiniones del investigador sobre las opciones de tratamiento, influyen en las expectativas de los pacientes en cuanto a cómo afectará sus síntomas depresivos la participación en un estudio clínico. La expectativa parece ser un mecanismo primario de los efectos placebo e influye significativamente tanto en la respuesta a placebo observada como en la respuesta al agente antidepresivo. En ambos grupos terapéuticos, los pacientes recibieron una píldora que ellos creían que podría representar un tratamiento para su padecimiento.

### **Entorno Terapéutico**

Dado que la capacidad para generar expectativas terapéuticas requiere capacidades cognitivas relativamente avanzadas, resulta desconcertante observar una respuesta a placebo elevada en niños con depresión. En comparación con los adultos, los participantes en estudios clínicos pediátricos sobre depresión mayor están menos preparados desde el punto de vista cognitivo para entender la naturaleza del ensayo en que están participando y, de hecho, reciben menos información al momento de la admisión (ya que sus padres otorgan el consentimiento informado). Con el propósito de evaluar la significancia de los efectos de la expectativa en los pacientes más jóvenes, nuestro grupo analizó la respuesta antidepresiva

entre estudios con comparador y controlados con placebo sobre antidepresivos para niños y adolescentes con trastornos depresivos (21). Por contraste con las grandes diferencias que se observan entre estos tipos de pruebas en adultos y adultos mayores con depresión, no hubo una diferencia significativa en la respuesta al medicamento entre los estudios con comparador y los controlados con placebo, que involucran a niños y adolescentes.

En lugar de la expectativa del paciente, lo que pareció influir en la respuesta al tratamiento fue la cantidad de contacto terapéutico recibido por los pacientes: los adolescentes experimentaron una mayor respuesta a placebo conforme aumentó el número de visitas del estudio. En un estudio clínico de antidepresivos, los pacientes que experimentan aislamiento social y una disminución en los niveles de actividad como parte de su enfermedad depresiva entraron en un nuevo entorno de activación conductual y rico desde el punto de vista interpersonal. Los pacientes interactúan con los coordinadores de la investigación y el personal médico, participan en largas evaluaciones clínicas efectuadas por profesionales altamente capacitados y se les proporcionan diagnósticos y psicoeducación que explican sus síntomas. Se realizan procedimientos médicos, como análisis de sangre, electrocardiogramas y medición de signos vitales, y los médicos se reúnen con los pacientes semanalmente para escuchar sus experiencias y facilitar el cumplimiento al alimentar la confianza en la eficacia del tratamiento.

Hay evidencia empírica considerable que apoya la eficacia terapéutica de estas intervenciones. Las actitudes optimistas o entusiastas de los médicos, en comparación con las actitudes neutras o pesimistas, están asociadas con una mayor mejoría clínica en condiciones médicas tan diversas como el dolor, la hipertensión y la obesidad (22). Una relación terapéutica en que el médico le proporciona al paciente un diagnóstico claro, se le brinda una oportunidad para comunicarse y en que ambos están de acuerdo respecto al problema, ha demostrado que produce una recuperación más rápida (23). Además, los aspectos físicos del tratamiento, como el régimen de dosificación de las tabletas, el color de las píldoras y el refinamiento tecnológico de los procedimientos terapéuticos pueden influir sobre la respuesta al tratamiento (24).

Posternak y Zimmerman (25) investigaron la influencia de la frecuencia del contacto terapéutico sobre la respuesta a los antidepresivos y a placebo en 41 estudios con asignación aleatoria controlados de antidepresivos para la depresión mayor. Estos investigadores calcularon el cambio en el puntaje HAM-D a lo largo de las primeras seis semanas de tratamiento en los pacientes distribuidos a los fármacos antidepresivos y a placebo, comparando los ensayos que tenían seis evaluaciones semanales (semanas 1-6) contra aquellos que tenían cinco evaluaciones (semanas 1-4 y 6) o cuatro evaluaciones (semanas 1, 2, 4 y 6). En los participantes asignados a placebo que regresaron para la visita de la semana tres, la reducción en el puntaje HAM-D entre las semanas 2 y 4 fue 0.86 puntos mayor que en aquellos que no lo hicieron y en los participantes que recibieron placebo que regresaron para una visita en la semana 5, la reducción del puntaje HAM-D entre las semanas 4 y 6 fue 0.67 puntos mayor que en aquellos que no regresaron. Se observó un efecto terapéutico acumulativo de las visitas adicionales en la

respuesta a placebo: entre las semanas 2 y 6, la mejoría promedio en el puntaje HAM-D fue de 4.24 puntos en los pacientes que hicieron visitas semanales, en comparación con 3.33 puntos en quienes hicieron una visita menos y 2.49 puntos en quienes realizaron dos visitas menos. Por lo tanto, la presencia de visitas adicionales pareció explicar aproximadamente 50% del cambio observado en los síntomas entre las semanas 2 y 6 en los pacientes bajo placebo. Los participantes a quienes se administraron medicamentos activos también experimentaron más cambios en la sintomatología con el aumento en la cantidad de visitas, pero el efecto relativo de este mayor contacto terapéutico fue aproximadamente 50% menor que el percibido en el grupo con placebo.

El contacto terapéutico intensivo encontrado en las pruebas clínicas puede contrastarse con el que reciben los pacientes en tratamiento con antidepresivos en la comunidad. En muestras de pacientes de la comunidad que reciben medicamentos antidepresivos, el 73.6% es tratado exclusivamente por su médico general, en contraposición con un psiquiatra (26). Menos del 20% de los pacientes tiene una consulta de atención a la salud mental en las primeras cuatro semanas tras iniciar un antidepresivo (27), y menos del 5% de los adultos que comenzaron el tratamiento con un antidepresivo tienen hasta siete visitas al médico en sus primeras 12 semanas con el fármaco (28). Por lo tanto, la asignación a placebo en un estudio clínico de antidepresivos representa una forma intensiva de manejo clínico que surte efectos terapéuticos.

#### **Métodos de Control de la Expectativa y del Entorno Terapéutico en los Estudios Clínicos**

La superior expectativa del paciente y los efectos terapéuticos del entorno de atención a la salud desembocan en un aumento en la respuesta a placebo y, en menor medida, en una mayor respuesta ante el medicamento. Se coloca un techo a la potencial respuesta al fármaco por la proporción relativamente constante de pacientes en la muestra que no responderán al tratamiento (por los errores de clasificación diagnóstica, a la refractariedad del tratamiento u otros factores). Puesto que un aumento en la respuesta a placebo disminuye las diferencias fármaco-placebo, los investigadores han tratado de identificar métodos para minimizar la respuesta a placebo (y el componente de respuesta al agente causado por la respuesta a placebo) como un medio para mejorar la detección de señales en los estudios clínicos. Una estrategia para hacer frente a los efectos placebo basados en la expectativa y a las respuestas terapéuticas al entorno de atención a la salud ha sido realizar periodos introductorios a ciego simple dirigidos a identificar y excluir a los participantes cuyos síntomas responden rápidamente a placebo. Múltiples análisis han determinado que tales periodos introductorios no han sido eficaces para abatir la respuesta a placebo o para mejorar la detección de diferencias fármaco-placebo (21,29,30). Sin embargo, un estudio sugiere que los periodos introductorios doble ciegos, en los cuales el personal del estudio también desconoce la duración del periodo introductorio con placebo, pueden ser más eficaces (31).

## **Factores de Medición que Contribuyen a la Respuesta a Placebo**

En la mayoría de los estudios clínicos, los investigadores evalúan los cambios en la gravedad de la enfermedad depresiva de los pacientes con base en los cambios en las medidas de la severidad de los síntomas que son auto-reportados por los pacientes u obtenidos por evaluadores entrenados. Las mediciones de los síntomas depresivos están sujetas al error aleatorio como cualquier otra determinación, pero a diferencia de mediciones más objetivas, como el nivel de colesterol sérico o la presión arterial, los puntajes de la gravedad de los síntomas de depresión pueden estar sujetos a fuentes adicionales de sesgo. Conceptualmente, se pueden distinguir los casos en los cuales el puntaje de depresión de un paciente disminuyó porque los síntomas en realidad mejoraron de aquellos casos en que el puntaje cambió por otras razones.

#### **Regresión a la Media**

Una fuente de un aparente cambio en los síntomas en los estudios de antidepresivos es la regresión a la media, el cual es un fenómeno estadístico que se produce cuando las mediciones repetidas asociadas con un error aleatorio se realizan en el mismo sujeto con el transcurso del tiempo (32). Para ilustrarlo, uno puede imaginar que si un paciente con un “verdadero” puntaje HAM-D de 10 es sometido a evaluaciones repetidas, se obtendría una distribución normal con una media de 10 como resultado del error aleatorio en la determinación. Si el valor inicial obtenido resulta inusualmente alto o bajo, entonces el siguiente valor observado probablemente estará más cerca del puntaje promedio verdadero de 10 correspondiente al paciente con base en el azar por sí solo. La regresión a la media plantea un problema a nivel grupal en los estudios clínicos porque se establece un umbral del puntaje de gravedad de la depresión como criterio de inclusión (por ejemplo, un puntaje HAM-D de > 16). Algunos de los participantes del estudio de hecho tienen una media verdadera por debajo de 16 y la tendencia de los puntajes de depresión de estos pacientes hacia el descenso en la medición repetida dará la apariencia de mejoría a nivel grupal, cuando en realidad no se ha producido ningún cambio verdadero. Este decremento en la media de los puntajes HAM-D no será compensada por la correspondiente regresión ascendente a la media en los individuos cuyos puntajes HAM-D fueron inicialmente subestimados, ya que estos sujetos habrán sido excluidos de la participación en el estudio.

#### **Fuentes de Sesgo**

El sesgo del evaluador se produce cuando la calificación de la severidad de los síntomas de un participante en un estudio clínico de antidepresivos es influida por creencias o motivaciones subyacentes con respecto a los tratamientos en examinados (33). Por ejemplo, los evaluadores clínicos normalmente perciben más cambio en los síntomas en respuesta al tratamiento que lo autorreportado por los pacientes, posiblemente reflejando un entusiasmo excesivo para detectar los efectos del tratamiento en estudio (34-36). Las

evaluaciones de elegibilidad correspondientes a un estudio clínico pueden estar sesgadas hacia un puntaje basal abultado cuando los investigadores tienen un incentivo financiero para reclutar pacientes (37). La evidencia del abultamiento del puntaje basal proviene de estudios que comparan los datos del HAM-D administrados por el médico con los correspondientes puntajes HAM-D autorreportados que se obtienen mediante sistemas interactivos de voz (38,39). Estos ensayos han encontrado que los puntajes HAM-D calificados por el médico son significativamente mayores que los puntajes reportados por los propios pacientes al momento de su incorporación, mientras que los dos métodos de evaluación arrojan puntajes convergentes tras la asignación aleatoria. Esto sugiere que los investigadores pueden estar influidos, tal vez inconscientemente, por los rendimientos financieros y profesionales procedentes de un paciente admitido (a diferencia de un paciente descartado) y aumentan sus calificaciones basales de severidad de la depresión.

Por el contrario, un sesgo de respuesta en la medición psicológica es la tendencia sistemática de un sujeto a responder a los elementos del cuestionario sobre una base diferente a la que los rubros fueron diseñados para medir (40). El sesgo de respuesta se produce cuando los encuestados eligen la respuesta que ellos perciben como la más deseable socialmente o la que es favorecida por los médicos del estudio. El término “características de la demanda” se ha utilizado para describir las señales que hacen que los participantes en un estudio experimental estén conscientes de qué resultados esperan encontrar los investigadores, lo que puede dar lugar a que los participantes alteren sus respuestas para adaptarse a las expectativas de los investigadores (40). Los “efectos Hawthorne” son un fenómeno estrechamente relacionado en el cual los participantes en un experimento mejoran o modifican el aspecto de su comportamiento que se encuentra bajo escrutinio por el simple hecho de saber que dicho comportamiento se está midiendo (40). El sesgo de respuesta puede ser más problemático en estudios clínicos de antidepresivos que en las pruebas de trastornos no psiquiátricos en razón de la naturaleza inherentemente subjetiva de calificar la gravedad de la enfermedad con base en los reportes verbales de los pacientes.

#### **Métodos para Minimizar los Factores de Medición en los Estudios Clínicos**

Los tamaños del efecto de los medicamentos antidepresivos en relación con placebo se calculan dividiendo la diferencia entre la mejoría promedio en el grupo con medicamento y la mejoría promedio en el grupo con placebo entre la desviación estándar combinada de la muestra ( $(\text{Mejoría}_{\text{Medicamento}} - \text{Mejoría}_{\text{placebo}}) / \text{desviación estándar}$ ). Conforme aumenta el error de medición (y la desviación estándar), disminuye el tamaño del efecto calculado para los fármacos antidepresivos y la probabilidad de detectar un beneficio estadísticamente significativo del medicamento sobre el placebo disminuye. Por tanto, para la detección de las señales en los estudios clínicos con antidepresivos es importante reducir el error de medición. El método primario para disminuir el error de medición en los ensayos clínicos de antidepresivos es instituir un programa de entrenamiento del evaluador integral y continuo, en

el cual la fiabilidad entre evaluadores se determina cuidadosamente y se mantiene a un nivel mínimo. Lamentablemente, la información sobre la confiabilidad entre evaluadores en los estudios clínicos de antidepresivos rara vez se proporciona en los informes publicados (41).

Los problemas planteados por la regresión a la media y el sesgo del evaluador (particularmente al abultar el puntaje basal) en los estudios clínicos con antidepresivos han sido abordados de diversas formas (42). Una de las estrategias consiste en especificar un puntaje mínimo de severidad de la depresión necesario para la admisión en el estudio y después establecer *a priori* un umbral de puntaje más alto para su inclusión en el análisis de datos. Otra técnica consiste en cegar a los evaluadores en los sitios individuales de estudio al momento de la evaluación basal, de manera que no tengan conocimiento de cuáles calificaciones serán utilizadas a fin de determinar la elegibilidad del paciente para el estudio. Por último, muchos investigadores ahora utilizan por separado dos escalas de calificación de la depresión para los estudios clínicos: una medida para determinar la elegibilidad del paciente y otra para servir como determinación principal del resultado en los análisis.

Una variante de estas estrategias es el uso de evaluadores centralizados para llevar a cabo el tamizaje y las mediciones del resultado en los estudios clínicos (42). El uso de evaluadores centralizados proporciona a los investigadores la oportunidad de acceder a un grupo de evaluadores altamente entrenados, lo que a menudo no es posible en cada uno de los sitios de estudio. Los evaluadores centralizados son menos propensos al sesgo en virtud de que se ubican fuera del sitio y del cegamiento respecto a los criterios de ingreso al estudio, la fase de tratamiento del paciente y la asignación del tratamiento. Por lo tanto, el uso de evaluadores centralizados puede mejorar la confiabilidad entre evaluadores, aliviar la presión para inscribir pacientes, reducir los sesgos hacia el abultamiento del puntaje basal y la mejoría posterior, así como eliminar los efectos de las evaluaciones repetidas por el mismo médico. Una desventaja relativa de utilizar evaluadores centralizados estriba en la necesidad de evaluar a los pacientes de manera remota a través de videoconferencias o por teléfono en vez de realizar entrevistas frente a frente.

#### **Factores de la Historia Natural que Contribuyen a la Respuesta a Placebo**

Dadas las dificultades éticas asociadas con el seguimiento del curso de la depresión sin tratamiento, se han realizado pocos estudios prospectivos no intervencionistas utilizando criterios modernos de diagnóstico que puedan ser usados con el objeto de estimar la magnitud de la mejoría espontánea que puede esperarse en los episodios depresivos agudos (43). Las fuentes alternativas de información sobre el curso natural de los trastornos depresivos son los estudios de psicoterapia en los cuales se utiliza un grupo de control en lista de espera como medio para determinar si la psicoterapia tiene un efecto en la depresión más allá del paso del tiempo. Un reciente metanálisis sobre los cambios de los síntomas agudos en condiciones de control en lista de espera, encontró que los

individuos con depresión mayor experimentan una mejoría promedio de cuatro puntos en HAM-D (tamaño del efecto,  $d$  de Cohen = 0.5) a lo largo de un seguimiento promedio de 10 semanas (44). Con fines comparativos, los metanálisis de respuesta a medicamento y placebo en estudios clínicos con antidepresivos informan tamaños estandarizados del efecto de aproximadamente 1.5 con medicamento y 1.2 con placebo (10). Así, los pacientes bajo condiciones de control en lista de espera experimentan aproximadamente un 33% de la mejoría que se obtiene con farmacoterapia y 40% de la mejoría observada con la administración de placebo.

Resulta interesante especular que los factores de la historia natural pueden desempeñar un papel más relevante en los estudios clínicos con antidepresivos a lo largo del tiempo conforme cambia la población de pacientes que se admiten en los estudios experimentales. La mayoría de los participantes en la investigación de los años 1960 y 1970 fueron reclutados en unidades de hospitalización psiquiátrica, en tanto que los participantes actuales son voluntarios sintomáticos que responden a anuncios (45). Se necesitan estudios para comparar las características basales, la respuesta al tratamiento y las tasas de deserción de los pacientes con depresión autorreferidos contra aquellas de quienes responden a los anuncios. Los factores de la historia natural pueden ser más importantes en esta última población, al ser más variables y transitorios los síntomas experimentados por los que respondieron a la publicidad, lo que da como resultado mayores tasas de respuesta a placebo en comparación con los pacientes autorreferidos.

Es posible mitigar los factores de la historia natural al exigir una mayor duración de la enfermedad en curso a fin de ser incluido en los estudios con antidepresivos, pero la fluctuación espontánea de la gravedad de la depresión está menos sujeta al control del investigador que los factores de medición. Los estudios epidemiológicos muestran que los pacientes con depresión mayor suelen experimentar síntomas durante varios meses antes de buscar tratamiento (46). Los pacientes son más propensos a buscar tratamiento durante los periodos de mayor estrés o deterioro de los síntomas, por lo que aquellos que se incorporan a un estudio clínico bajo tales circunstancias pueden experimentar una disminución natural de los síntomas o el alivio de los factores estresantes precipitantes, independientemente del tratamiento que se les proporcione.

## Características de los Pacientes que Moderan la Respuesta a Placebo

Los efectos placebo basados en la expectativa dependen de una cognición intacta a fin de generar una respuesta a placebo (47) y debe existir una vía fisiológica mediante la cual la expectativa pueda influir sobre la enfermedad (por ejemplo, se observan mínimos efectos placebo sobre la regresión tumoral en el cáncer metastásico). Sin embargo, entre los pacientes cognitivamente intactos con depresión, la investigación no ha logrado identificar características constantes de los pacientes con probabilidad de responder a placebo, generando la expresión “reactor a placebo evasivo” ya desde la década de 1960 (48). No se ha encontrado que características de los

pacientes como el neuroticismo, la sugestionabilidad, la introversión, la inteligencia y la autoestima tengan una relación significativa con la respuesta a placebo (49). Tales hallazgos han llevado a muchos a rechazar la hipótesis de que ciertas personas responden a los placebos, mientras que otros no y en su lugar surgió el consenso de que la mayoría de las personas parecen susceptibles a la influencia de los efectos placebo bajo condiciones adecuadas (50).

Mientras que la evidencia de las características del paciente que influyen en la respuesta a placebo es limitada, las características de la enfermedad depresiva bajo tratamiento parecen influir sobre la magnitud de la respuesta a placebo observada en un estudio clínico de antidepresivos. Uno de los hallazgos más replicados en años recientes ha sido que la respuesta a placebo disminuye al aumentar la severidad de los puntajes basales de depresión. Tanto Kirsch *et al.* (51) como Fournier *et al.* (52) encontraron que la respuesta a placebo se redujo significativamente conforme aumentó el puntaje basal en HAM-D (especialmente conforme el puntaje excedió de 25). Otros estudios sugieren que los pacientes que sufren de trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos (53) y trastorno depresivo mayor recurrente (54) tienen menores tasas de respuesta a placebo, al igual que los pacientes deprimidos ancianos con depresión de inicio precoz –antes de los 60 años– (55).

## Relación de la Respuesta a Placebo con la Respuesta al Fármaco en Estudios Clínicos de Antidepresivos

Una cuestión importante y fascinante en los tratamientos farmacológicos es cómo conceptualizar la contribución de la respuesta a placebo a la respuesta al medicamento. La “respuesta al medicamento” indica el cambio en los síntomas que ocurre durante un estudio clínico en pacientes asignados aleatoriamente a recibir el agente. Por contraste, el “efecto del medicamento” es el efecto fisiológico específico del fármaco examinado sobre el trastorno blanco (por ejemplo, el efecto de la inhibición de la recaptura de serotonina en el trastorno depresivo mayor). Por extensión de la Figura 1, la respuesta al medicamento representa una combinación del efecto específico del medicamento con las fuentes anteriormente descritas de respuesta a placebo (efectos placebo basados en la expectativa, efectos del entorno terapéutico, factores de medición y factores de la historia natural). La manera más simple y común de entender la naturaleza de esta combinación es asumir que los efectos del medicamento son aditivos a la respuesta a placebo (es decir, la respuesta a placebo es la misma en los grupos de medicamento y placebo). En otras palabras, si la tasa de respuesta a placebo observada en un estudio clínico es del 30% y la tasa de respuesta al medicamento observada es del 50%, entonces los efectos específicos del medicamento representan  $50\% - 30\% =$  tasa de respuesta del 20%. Si los efectos específicos de la medicación son relativamente constantes entre muestras similares de pacientes, las diferencias en la respuesta al medicamento registradas entre los diferentes tipos de estudios con antidepresivos (por ejemplo, controlado con placebo, de comparación, abierto) serían presumiblemente

causadas por las divergencias en los efectos placebo basados en la expectativa y otros factores no farmacológicos.

La lógica de los estudios clínicos y de su aplicación al tratamiento clínico se basa en esta “hipótesis de adición” (56). Los medicamentos son aprobados para su uso después de que se demuestra una diferencia significativa en comparación con placebo y el “número necesario para tratar” se calcula en relación con la respuesta a placebo. Por tanto, es sorprendente que haya poca o ninguna evidencia en el tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor que demuestre que los efectos del medicamento y la respuesta a placebo son aditivos. Igualmente posible es que la totalidad de la respuesta al medicamento observada sea causada por el efecto específico del agente sin ninguna contribución de la respuesta a placebo, en cuyo caso el efecto del fármaco sería sustancialmente mayor que el calculado con base en la adición. Alternativamente, la presencia de interacciones entre los efectos del medicamento y las fuentes de la respuesta a placebo podría derivar en que la verdadera contribución de los efectos del medicamento a la respuesta al medicamento, fuese más pequeña de lo que se consideraba previamente. Por ejemplo, experimentar efectos secundarios que se sabe son causados por el medicamento examinado puede “desenmascarlo” ante los pacientes durante un estudio clínico, incrementando su expectativa de mejora y generando mayores efectos placebo basados en la expectativa.

Para responder a la pregunta de cómo los efectos del medicamento se combinan con las fuentes de respuesta a placebo, es necesario llevar a cabo estudios diseñados para probar la hipótesis de la adición en ensayos clínicos con antidepresivos. Kirsch (57) sugirió que una forma modificada del diseño de placebo balanceado puede servir para esta función mediante la asignación aleatoria de una muestra de pacientes con depresión mayor a la que se le diga, o bien que están recibiendo el medicamento activo o que están recibiendo placebo. A continuación, cada grupo nuevamente se asigna aleatoriamente para, de hecho, recibir medicamento o placebo, lo que permitirá a los investigadores estimar el verdadero efecto del fármaco mediante la comparación de la respuesta en los grupos de “se le dijo placebo/recibió medicamento” y “se le dijo placebo/recibió placebo”. Asimismo, al utilizar un placebo activo, este diseño de estudio haría posible controlar el desenmascaramiento causado por los efectos secundarios. Aunque este diseño de ensayo representa una estrategia convincente para aislar los efectos del medicamento de la respuesta a placebo, las preocupaciones éticas relacionadas con el engaño temporal a los pacientes deprimidos han impedido su uso hasta la fecha.

Por otra parte, se han desarrollado nuevos enfoques estadísticos para estimar con mayor precisión el efecto causal del fármaco sobre la depresión usando conjuntos de datos de estudios clínicos convencionales: Muthén y Brown (58) delimitan conceptualmente cuatro tipos de pacientes en un estudio controlado con distribución aleatoria: quienes no responderían al medicamento o a placebo (“nunca responden”), aquellos que responderían tanto al medicamento como a placebo (“siempre responden”), los que responden al agente, pero no a placebo (“sólo responden al medicamento”) y quienes responderían a placebo, pero no al fármaco (“sólo responden

a placebo”). Los que responden exclusivamente al medicamento son el grupo de interés para los investigadores farmacológicos, ya que se supone que estas personas son las que experimentan un verdadero efecto del medicamento. Quienes sólo responden a placebo son quienes experimentan los efectos adversos del fármaco y se supone que son pocos en número. Aplicando modelos mixtos de crecimiento con la estimación de máxima probabilidad a un conjunto de datos de estudios clínicos con antidepresivos, Muthén y Brown reportan un método que resulta en mayores estimaciones del tamaño del efecto para quienes sólo responden a los medicamentos en comparación con los análisis convencionales. Si bien este enfoque parece prometedor, no está claro si da cuenta de la posibilidad de que haya interacciones entre los efectos del medicamento y la respuesta a placebo descritos anteriormente.

Parece probable que el efecto específico del medicamento y la respuesta a placebo sean al menos parcialmente aditivos, aunque su magnitud precisa no se puede determinar sin saber si hay interacciones significativas entre la respuesta al medicamento y el efecto placebo. Las consideraciones analizadas en esta sección dejan en claro cómo el aumento de la respuesta a placebo hace difícil demostrar que hay beneficios estadísticamente significativos de los agentes sobre placebo. En primer lugar, el aumento de la respuesta a placebo conduce a la disminución de las diferencias placebo-medicamento (3) porque el grupo de pacientes que no responden al medicamento ni a placebo (nunca responden) establece un techo a la respuesta al fármaco en un estudio clínico de antidepresivos. De este modo, un aumento en la respuesta a placebo provoca una disminución proporcional en la diferencia medicamento-placebo. En segundo lugar, los investigadores han tratado de compensar los tamaños de efecto decrecientes observados en los fármacos antidepresivos mediante el empleo de múltiples sitios de estudio con el propósito de obtener muestras de mayor dimensión. El mayor error de medición asociado con los estudios clínicos multicéntricos deriva en tamaños de efecto inferiores para los medicamentos y a menudo contrarresta los beneficios de las muestras de mayor tamaño.

## Implicaciones para la Controversia Antidepresivos-Placebo

La cobertura mediática de la respuesta a placebo ha sido utilizada como plataforma para criticar a la industria farmacéutica y como caballito de batalla para cuestionar la eficacia de los antidepresivos. Por ejemplo, un reportaje reciente del programa televisivo *60 minutes* titulado “Tratamiento de la depresión: ¿existe un efecto placebo?” (CBS, 19 de febrero de 2012) se centró en un metanálisis de 35 estudios clínicos de cuatro antidepresivos para la depresión mayor publicado en 2008 (51). Se calcularon los tamaños de efecto promedio estandarizados para el cambio en los síntomas observados desde la basal hasta el final del tratamiento en participantes asignados aleatoriamente a un agente antidepresivo y a placebo, lo que dio como resultado un tamaño del efecto de 1.24 para el medicamento y de 0.92 para el placebo ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, cuando se examinaron las diferencias promedio estandarizadas entre el fár-

maco y el placebo como una función de la gravedad de la depresión inicial, la diferencia en el tamaño promedio del efecto excedió el umbral correspondiente a una diferencia “clínicamente significativa” (definida como una diferencia del tamaño del efecto de 0.5) exclusivamente entre los pacientes cuyos puntajes HAM-D basales fueron  $\geq 28$ .

La crítica a este metanálisis se ha centrado en que su muestra es relativamente pequeña y selectiva frente a los estudios clínicos disponibles. Además, la comparación de las diferencias promedio globales entre los grupos con medicamento y con placebo no toma en cuenta las diferentes trayectorias de la respuesta al tratamiento (59) y es relativamente insensible a los cambios grandes e importantes experimentados por los subgrupos de la muestra (60). Sin embargo, otros análisis que utilizaron diferentes métodos y muestras han reportado resultados similares, lo que sugiere que la diferencia promedio del puntaje de HAM-D entre los fármacos antidepresivos y placebo puede ser modesto para los pacientes con depresión más leve (52).

Una conclusión extraída con frecuencia de estos estudios por los medios de comunicación, así como por el público, es que “los antidepresivos no funcionan mejor que la falta total de tratamiento”. Esta conclusión representa una interpretación incorrecta de los datos y puede tener consecuencias de salud pública peligrosas al disuadir de acceder al tratamiento a los pacientes con depresión. En primer lugar, los pacientes que reciben antidepresivos en los estudios clínicos mejoran mucho: el tamaño del efecto promedio estandarizado de 1.24 para el tratamiento con antidepresivos es considerable. En segundo lugar, el ser asignado a placebo en un estudio de antidepresivos está lejos de representar una “falta total de tratamiento”, ya que implica un contacto intenso con el personal de atención a la salud que es muy superior a lo que se brinda con el tratamiento convencional en la comunidad. Más exactamente, los resultados del metanálisis discutido anteriormente sugieren que la obtención de los efectos placebo y proveer un entorno terapéutico constituyen tratamientos poderosos para la depresión de leve a moderada y que los efectos específicos del agente antidepresivo generan pequeñas disminuciones adicionales en los puntajes HAM-D a lo largo de estas intervenciones.

Con el propósito de obtener un beneficio de los efectos placebo y de un entorno terapéutico, los pacientes deben recibir algún tipo de tratamiento. La mayoría de los psiquiatras coincidirían en que el engaño y la receta encubierta de placebo no son éticos para los pacientes con depresión. Por tanto, la pregunta que enfrentan los médicos se transforma en la siguiente: de los tratamientos actualmente disponibles, ¿cuál es la mejor manera de obtener los efectos placebo y proporcionar un ambiente terapéutico para los pacientes con las formas más leves de depresión? Algunos de quienes instituyen las políticas de salud han aconsejado la utilización de la psicoterapia como tratamiento inicial, presumiblemente como medio de obtención de una respuesta placebo sin el costo y el potencial de carga de efectos secundarios asociados con los antidepresivos (61). Si bien esto puede ser razonable para ciertos pacientes, debemos pronunciarnos en contra de las recomendaciones generales y favorecer una cuidadosa consideración de los

riesgos y beneficios del medicamento y la psicoterapia para cada individuo. La psicoterapia no siempre es más barata que los fármacos antidepresivos; los análisis de su rentabilidad comparativa, han demostrado en su mayoría diferencias mínimas (62), y en algunas poblaciones la psicoterapia puede ser más cara que los fármacos como tratamiento para la depresión (63). Al igual que los medicamentos, la psicoterapia puede asociarse con efectos secundarios significativos, como el deterioro de los síntomas y el fomento de la dependencia y regresión (64). Por último, tanto la psicoterapia como los medicamentos antidepresivos pueden tener efectos terapéuticos distintos a los de la disminución de los puntajes HAM-D que deben ser considerados. Por ejemplo, se ha demostrado que el tratamiento con fármacos antidepresivos da lugar a cambios saludables en la personalidad (disminución del neuroticismo) en comparación con la terapia cognitiva o placebo (65).

### Rumbos Futuros: Maximizar y Minimizar la Respuesta a Placebo en el Tratamiento de la Depresión

La evaluación válida de los potenciales agentes antidepresivos requiere que la respuesta a placebo sea minimizada en el entorno del desarrollo de los fármacos, en tanto que la mejor atención para los pacientes con depresión puede involucrar la maximización de la respuesta a placebo en los tratamientos clínicos. Los datos presentados en esta revisión sugieren que la próxima generación de pruebas dirigidas a la reducción de la respuesta a placebo debería enfocarse en limitar la expectativa del paciente y la intensidad del contacto terapéutico en los estudios clínicos con antidepresivos (Tabla 2). Se requiere de más investigación a fin de dilucidar cómo se afectan la expectativa de los pacientes y los resultados terapéuticos por el diseño del estudio de antidepresivos, por el contenido y el proceso de las conversaciones destinadas a obtener el consentimiento informado y por las actitudes del médico. Los diseños en

**TABLA 2. Características del Diseño del Estudio que Influyen Sobre la Respuesta a Placebo en Estudios Clínicos de Antidepresivos**

Aumenta la respuesta a Placebo	Disminuye la Respuesta a Placebo	Calidad de la Evidencia
Más sitios de estudio	Menos sitios de estudio	Sólida
Cegamiento del evaluador deficiente	Buen enmascaramiento del evaluador con valoración ciega	Sólida
Múltiples brazos de tratamiento activo	Un solo brazo de tratamiento activo	Sólida
Menor probabilidad de recibir placebo	Mayor probabilidad de recibir placebo	Sólida
Calificación basal única	Múltiples calificaciones basales	Media
Duración más breve de la enfermedad en el episodio actual	Mayor duración de la enfermedad en el episodio actual	Media
Más visitas en el estudio	Menos visitas en el estudio	Media
Muestra de voluntarios sintomáticos	Muestra de pacientes autorreferidos	Débil
Médicos optimistas/entusiastas	Médicos pesimistas/neutrales	Débil

los cuales los pacientes tienen una mayor probabilidad de recibir placebo (es decir, 50%) pueden ser preferibles a los diseños en que los pacientes son asignados aleatoriamente a múltiples brazos con tratamiento activo y con placebo. En términos de la intensidad del contacto terapéutico, los futuros ensayos deben examinar si las pruebas clínicas pueden hacerse más eficientes y susceptibles de generalizarse en la práctica clínica mediante la reducción de la cantidad de contacto con el personal de atención a la salud a niveles semejantes a los asociados con el tratamiento en la comunidad. No obstante, se debe determinar si se pueden mantener tasas aceptables de deserción y de seguridad de los pacientes al mismo tiempo que se reduce la respuesta a placebo.

Por el contrario, la estrategia óptima en la práctica clínica puede ser combinar el medicamento activo con una presentación y nivel de contacto terapéutico diseñados con el propósito de aumentar los efectos placebo, lo que conduciría a una mayor respuesta al medicamento. Las técnicas actualizadas de manejo clínico pueden involucrar el educar a los pacientes acerca de la efectividad del medicamento prescrito y el empleo de un estilo interpersonal de seguridad y entusiasmo. Si bien históricamente los esfuerzos para identificar al paciente “evasivo a placebo” han sido infructuosos, es posible que las características clínicas o demográficas relacionadas con la creación de expectativas ante el tratamiento o la experiencia de los pacientes con el entorno terapéutico estén asociadas con la respuesta a placebo. La identificación de los pacientes que probablemente respondan a estos factores puede permitirles ser objeto de intervenciones mejoradas. En el desarrollo de estas intervenciones, puede resultar útil emplear medidas más “objetivas” de respuesta al tratamiento, como la neuroimagen, para garantizar que estas intervenciones realmente mejoran la depresión en lugar de simplemente introducir un sesgo en las respuestas.

Los estudios de la neurobiología de los efectos placebo, aunque no están dentro del alcance de esta revisión, pueden proporcionar datos útiles sobre los mecanismos de respuesta a placebo. Los estudios de resonancia magnética funcionales en torno a los efectos placebo basados en la expectativa han proporcionado evidencia convergente que sugiere que las áreas del cerebro asociadas con la generación y mantenimiento de las expectativas incluyen las subregiones de la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior rostral (66). En el tratamiento para la depresión, la respuesta a placebo se ha asociado con alteraciones en regiones específicas del metabolismo cerebral, que representan un subconjunto de áreas asociadas con la respuesta al medicamento antidepressivo (67). Se encuentran en curso investigaciones destinadas a dilucidar ulteriormente las vías biológicas que conducen a los efectos placebo y los resultados de estos estudios probablemente generarán información sobre la fisiopatología del trastorno depresivo mayor y los mecanismos de acción de los tratamientos antidepressivos.

La respuesta a placebo en los estudios clínicos con antidepressivos es un fenómeno fascinante y complejo digno de investigarse científicamente. Investigar los mecanismos de los efectos placebo tiene el potencial de dilucidar la fisiopatología de la depresión, así como los ingredientes activos de los estudios clínicos. El beneficio para la

salud pública procedente de la investigación de los efectos placebo estriba en que el conocimiento de sus mecanismos puede permitir el desarrollo de estrategias para modular su magnitud en función del contexto, mejorando de este modo la detección de las señales en los estudios de desarrollo de medicamentos y mejorar la respuesta antidepressiva en el tratamiento clínico.

---

Recibido el 11 de abril de 2012, revisión recibida el 13 de julio de 2012; aceptado el 13 de agosto de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12040474). Del Columbia University College of Physicians and Surgeons y el New York State Psychiatric Institute, Nueva York, EUA. Correspondencia: Dr. Rutherford (brr8@columbia.edu).

El Dr. Rutherford informa no sostener relaciones financieras con intereses comerciales. El Dr. Roose se ha desempeñado como consultor de Pfizer y Forest Laboratories.

Financiado por el NIMH mediante la subvención K23 MH085236 al Dr. Rutherford y la T32 MH015144 al Dr. Roose; Hope for Depression Research Foundation otorgó una beca al Dr. Rutherford y un premio del NARSAD Young Investigator al Dr. Rutherford.

---

## Referencias

- Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M: Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287:1840-1847
- Bridge JA, Birmaher B, Iyengar S, Barbe RP, Brent DA: Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2009; 166:42-49
- Khan A, Bhat A, Kolts R, Thase ME, Brown W: Why has the antidepressant-placebo difference in antidepressant clinical trials diminished over the past three decades? *CNS Neurosci Ther* 2010; 16:217-226
- Khan A, Khan S, Brown WA: Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:193-197
- Hooper M, Amsterdam JD: Do clinical trials reflect drug potential? A review of FDA evaluation of new antidepressants, in 39th Annual Meeting Abstracts of Poster Presentations, New Clinical Drug Evaluation Unit Program, 1999
- Nutt D, Goodwin G: ECNP Summit on the future of CNS drug research in Europe 2011: report prepared for ECNP by David Nutt and Guy Goodwin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:495-499
- Cressey D: Psychopharmacology in crisis. *Nature*, Jun, 14, 2011 (<http://www.nature.com/news/2011/110614/full/news.2011.367.html>)
- World Health Organization: The World Health Report 2004: Changing History, Annex Table 3: Burden of Disease in DALYs by Cause, Sex, and Mortality Stratum in WHO Regions, Estimates for 2002. Geneva, WHO, 2004
- 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
- Kirsch I, Sapirstein G: Listening to Prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treat* 1998 (doi: 10.1037/1522-3736.1.1.12a)
- Khan A, Redding N, Brown WA: The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008; 42:791-796
- Stewart-Williams S, Podd J: The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull* 2004; 130:324-340
- Khan A, Kolts RL, Thase ME, Krishnan KR, Brown W: Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2045-2049
- Rutherford BR, Sneed JR, Roose SP: Does study design influence outcome? The effects of placebo control and treatment duration in antidepressant trials. *Psychother Psychosom* 2009; 78:172-181
- Sneed JR, Rutherford BR, Rindskopf D, Lane DT, Sackeim HA, Roose SP: Design makes a difference: a meta-analysis of antidepressant response rates in placebo-controlled versus comparator trials in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:65-73
- Papakostas GI, Fava M: Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:34-40
- Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH, Schaffer A, Kiss A, Dowlati Y, Lanctôt KL: Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:270-279
- Meyer B, Pilkonis PA, Krupnick JL, Egan MK, Simmens SJ, Sotsky SM: Treatment expectancies, patient alliance, and outcome: further analyses from the

- National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70:1051-1055
19. Krell HV, Leuchter AF, Morgan M, Cook IA, Abrams M: Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1174-1179
  20. Rutherford BR, Marcus SM, Wang P, Sneed JR, Pelton G, Devanand D, Duan N, Roose SP: A randomized, prospective pilot study of patient expectancy and antidepressant outcome. *Psychol Med* (Epub ahead of print, Sept 13, 2012)
  21. Rutherford BR, Sneed JR, Tandler JM, Rindskopf D, Peterson BS, Roose SP: Deconstructing pediatric depression trials: an analysis of the effects of expectancy and therapeutic contact. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:782-795
  22. Di Blasi Z, Kleijnen J: Context effects: powerful therapies or methodological bias? *Eval Health Prof* 2003; 26:166-179
  23. Bass MJ, Buck C, Turner L, Dickie G, Pratt G, Robinson HC: The physician's actions and the outcome of illness in family practice. *J Fam Pract* 1986; 23:43-47
  24. Benedetti F: Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; 48:33-60
  25. Posternak MA, Zimmerman M: Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 190:287-292
  26. Mojtabai R, Olfson M: National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the National Comorbidity Survey Replication. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1064-1074
  27. Stettin GD, Yao J, Verbrugge RR, Aubert RE: Frequency of follow-up care for adult and pediatric patients during initiation of antidepressant therapy. *Am J Manag Care* 2006; 12:453-461
  28. Morrato EH, Libby AM, Orton HD, Degruy FV 3rd, Brent DA, Allen R, Valuck RJ: Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2008; 165:42-50
  29. Stein DJ, Baldwin DS, Dolberg OT, Despiegel N, Bandelow B: Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1741-1746
  30. Trivedi MH, Rush H: Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology* 1994; 11:33-43
  31. Faries DE, Heiligenstein JH, Tollefson GD, Potter WZ: The double-blind variable placebo lead-in period: results from two antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:561-568
  32. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ: Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol* 2005; 34:215-220
  33. Marcus SM, Gorman JM, Tu X, Gibbons RD, Barlow DH, Woods SW, Shear MK: Rater bias in a blinded randomized placebo-controlled psychiatry trial. *Stat Med* 2006; 25:2762-2770
  34. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S, Welzel E, Barsky AJ, Hofmann SG: Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009; 118:1-8
  35. Lambert MJ, Hatch DR, Kingston MD, Edwards BC: Zung, Beck, and Hamilton rating scales as measures of treatment outcome: a meta-analytic comparison. *J Consult Clin Psychol* 1986; 54:54-59
  36. Landin R, DeBrota DJ, DeVries TA, Potter WZ, Demitrack MA: The impact of restrictive entry criterion during the placebo lead-in period. *Biometrics* 2000; 56:271-278
  37. Mundt JC, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ, DeBrota DJ, Chappell PB, Modell JG: Is it easier to find what you are looking for if you think you know what it looks like? *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:121-125
  38. Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, Fisher S: A meta-analysis of antidepressant outcome under "blinder" conditions. *J Consult Clin Psychol* 1992; 60:664-669, discussion 670-677
  39. DeBrota DJ, Demitrack MA, Landin R, Kobak KA, Greist JH, Potter W: A comparison between interactive voice response system-administered HAM-D and clinician-administered HAM-D in patients with major depressive episode, in 39th Annual Meeting Abstracts of Poster Presentations, New Clinical Drug Evaluation Unit Program, 1999
  40. Paulhus DL: Measurement and control of response bias, in *Measures of Personality and Social Psychological Attitudes*. Edited by Robinson JP, Shaver PR, Wrightsman LS. San Diego, Academic Press, 1991, pp 17-59
  41. Mulsant BH, Kastango KB, Rosen J, Stone RA, Mazumdar S, Pollock BG: Interrater reliability in clinical trials of depressive disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1598-1600
  42. Kobak KA, Kane JM, Thase ME, Nierenberg AA: Why do clinical trials fail? The problem of measurement error in clinical trials: time to test new paradigms? *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:1-5
  43. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell WH, Endicott J, Taylor J: Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA* 1984; 252:788-792
  44. Rutherford BR, Mori S, Sneed JR, Pimontel MA, Roose SP: Contribution of spontaneous improvement to placebo response in depression: a meta-analytic review. *J Psychiatr Res* 2012; 46:697-702
  45. Brody B, Leon AC, Kocsis JH: Antidepressant clinical trials and subject recruitment: just who are symptomatic volunteers? *Am J Psychiatry* 2011; 168:1245-1247
  46. Kisely S, Scott A, Denney J, Simon G: Duration of untreated symptoms in common mental disorders: association with outcomes. *Br J Psychol* 2006; 189:79-80
  47. Benedetti F, Arduino C, Costa S, Vighetti S, Tarenzi L, Rainero I, Asteggiano G: Loss of expectation-related mechanisms in Alzheimer's disease makes analgesic therapies less effective. *Pain* 2006; 121:133-144
  48. Liberman RP: The elusive placebo reactor. *Neuropsychopharmacology* 1967; 5:557-566
  49. Shapiro AK, Morris LA: The placebo effect in medical and psychological therapies, in *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change: An Empirical Analysis*. Edited by Garfield SL, Bergins AE. New York, Aldine Publishing, 1978, pp 477-536
  50. Doongaji DR, Vahia VN, Bharucha MP: On placebos, placebo responses, and placebo responders: a review of psychological, psychopharmacological, and psychophysiological factors. II: psychopharmacological and psychophysiological factors. *J Postgrad Med* 1978; 24:147-157
  51. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT: Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5:e45
  52. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J: Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:47-53
  53. Glassman AH, Roose SP: Delusional depression: a distinct clinical entity? *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:424-427
  54. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297:367-379
  55. Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KRR, Pollock BG, Alexopoulos G, Lavretsky H, Katz IR, Hakkaraian H; Old-Old Depression Study Group: Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2050-2059
  56. Kirsch I: Are drug and placebo effects in depression additive? *Biol Psychiatry* 2000; 47:733-735
  57. Kirsch I: *Changing Expectations: A Key to Effective Psychotherapy*. Pacific Grove, Calif, Brooks/Cole, 1990
  58. Muthén B, Brown HC: Estimating drug effects in the presence of placebo response: causal inference using growth mixture modeling. *Stat Med* 2009; 28:3363-3385
  59. Gueorguieva R, Mallinckrodt C, Krystal JH: Trajectories of depression severity in clinical trials of duloxetine: insights into antidepressant and placebo responses. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:1227-1237
  60. Thase ME, Larsen KG, Kennedy SH: Assessing the "true" effect of active antidepressant therapy v placebo in major depressive disorder: use of a mixture model. *Br J Psychiatry* 2011; 199:501-507
  61. *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (NICE clinical guideline 90)*. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009
  62. Lave JR, Frank RG, Schulberg HC, Kamlet MS: Cost-effectiveness of treatments for major depression in primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:645-651
  63. Domino ME, Foster EM, Vitiello B, Kratochvil CJ, Burns BJ, Silva SG, Reinecke MA, March JS: Relative cost-effectiveness of treatments for adolescent depression: 36-week results from the TADS randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:711-720
  64. Barlow DH: Negative effects from psychological treatments: a perspective. *Am Psychol* 2010; 65:13-20
  65. Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam J, Shelton R, Schalet B: Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:1322-1330
  66. Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M: Placebo in emotional processing: induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron* 2005; 46:957-969
  67. Mayberg HS, Silva JA, Brannan SK, Tekell JL, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA: The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159:728-737

## Un Adolescente con Autolesión No Suicida: Un Caso y Análisis sobre la Investigación Neurobiológica en Torno a la Regulación de las Emociones

Kathryn R. Cullen, M.D.

Melinda K. Westlund, B.A.

Lori L. LaRiviere, M.D.

Bonnie Klimes-Dougan, Ph.D.

El manejo de la conducta autolesiva no suicida es foco frecuente de la atención clínica, particularmente en el tratamiento de adolescentes y jóvenes adultos. El creciente reconocimiento de este problema ha llevado a la proposición de criterios para su estudio futuro en el DSM-5, lo cual podría ser benéfico para lograr avances en este campo. La atención clínica puede enriquecerse provechosamente a través de la comprensión de los principios que subyacen en el desarrollo neurológico de este comportamiento. Los autores analizan el estado actual de la investigación neurobiológica relacionada con la autolesión no suicida con énfasis en la dimensión clave de la regulación de las emociones. Se presenta un caso para ilustrar los puntos críticos. La evidencia empírica preliminar apunta a perturbaciones en los sistemas neurobiológicos

que son relevantes en la regulación de las emociones. Las perturbaciones incluyen la participación de las regiones límbicas del cerebro y las regiones frontales cerebrales de regulación y pueden evolucionar con el tiempo. Además, se observan perturbaciones en la serotonina y los sistemas fisiológicos de respuesta. El tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina podría resultar más benéfico en combinación con la terapia conductual dialéctica para atender la seguridad, construir estrategias de autorrelajación con el fin de mejorar la regulación de las emociones y reducir la sensibilidad interpersonal. Delinear los marcadores neurobiológicos que reflejan una respuesta terapéutica exitosa ayudará a identificar nuevas vías para la investigación y el desarrollo de tratamientos individualizados para los adolescentes con autolesión no suicida.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:828-831)

La autolesión no suicida es el acto de dañar el propio tejido corporal sin intención de morir (1). Inicia típicamente en la adolescencia o en la adultez temprana y la prevalencia promedio en adolescentes alrededor del mundo es del 18% (2). El creciente reconocimiento de este problema ha llevado a proponer criterios para su futuro estudio en el DSM-5. Aunque está comúnmente asociado con una amplia gama de problemas clínicos, tales como personalidad límite y depresiva, ansiedad, abuso de sustancias, trastornos de la alimentación y del desarrollo, algunos adolescentes con autolesión no suicida no cumplen con los criterios de ningún trastorno psiquiátrico (3). Por ejemplo, Verónica, en el reporte de caso, tenía antecedentes de depresión, pero no cumplía con los criterios de ningún trastorno del eje I o del eje II ni al momento del inicio de la autolesión no suicida ni al momento de la evaluación.

La adolescencia es un periodo célebre por relevantes retos emocionales y conductuales que corresponden a importantes cambios en el desarrollo cerebral. Cuando los adolescentes padecen fuertes emociones negativas, experimentan con una gama de conductas de afrontamiento, algunas de las cuales pueden ser inadaptadas, tales como el abuso de sustancias, patrones de alimentación desordenados y autolesión no suicida. Por ejemplo, después de una exposición social inicial, Verónica experimentó con la autolesión no suicida y se convirtió rápidamente en su herramienta principal para regular el afecto negativo. ¿Qué mecanismos

biológicos la predispusieron a iniciar, incorporar y mantener la autolesión no suicida? La consideración de esta pregunta debería idealmente tomar en cuenta la interacción compleja en la cual el ambiente, los genes y la conducta contribuyen a moldear las trayectorias del desarrollo neurológico. A fin de cumplir con la iniciativa de los Criterios del Ámbito de Investigación del Instituto Nacional de Salud Mental (4), una estrategia consiste en examinar las dimensiones psicológicas clave del funcionamiento que se relacionan con la autolesión no suicida y con la neurobiología. Las dimensiones probables incluyen: la regulación emocional, los procesos sociales, el dolor, la recompensa y otras. En este análisis nos enfocamos en la regulación de las emociones que, según lo ilustra el caso de Verónica, se relaciona directamente con el inicio y el mantenimiento de la autolesión no suicida.

### Regulación de las Emociones en la Autolesión No Suicida

Una perturbación en la regulación emocional es una característica primaria de los individuos con autolesión no suicida (5). Como Verónica, tales individuos generalmente llevan a cabo la autolesión con el propósito de aliviar el afecto negativo (6). La teoría actual sobre el desarrollo sostiene que la desregulación de las emociones

“Verónica” es una joven caucásica de 15 años que se ofreció como voluntaria para un estudio sobre la autolesión no suicida. Verónica se empezó a cortar a la edad de 13 años cuando iba en séptimo grado (primero de secundaria) después de conocer sobre esta conducta a través de sus amistades. Después de intentarlo una o dos veces, dijo que “se había enganchado”. Inicialmente se cortó en los antebrazos, pero luego cambió a los muslos para ocultar las lesiones. La razón primordial de Verónica para autolesionarse era aliviar la presión emocional acumulada. Los episodios ocurrían típicamente después de un conflicto emocional con sus padres o de la percepción del rechazo de un compañero. La frecuencia de los episodios de autolesión fluctuaba, oscilando desde diaria hasta mensualmente.

La evaluación diagnóstica reveló que para Verónica, los síntomas depresivos comenzaron insidiosamente durante la segunda mitad de la primaria y se elevaron hasta cumplir con los criterios correspondientes a un episodio moderadamente grave de depresión mayor cuando estaba en octavo grado (segundo de secundaria). Por esa época, los padres de Verónica procuraron que se le practicara una evaluación de salud mental, en la cual se recomendó que iniciara sesiones de orientación y apoyo semanales. Sin embargo, Verónica no se sintió “conectada” con su terapeuta y asistió sólo a unas cuantas sesiones. Entonces sus padres la llevaron con el médico familiar, quien prescribió fluoxetina. Verónica y sus padres estuvieron de acuerdo en que el medicamento generó una mejoría significativa en los síntomas depresivos globales. Sin embargo, continuó autolesionándose cerca de dos veces al mes.

Los antecedentes precoces de Verónica, médicos y de desarrollo, no mostraron nada extraordinario. Su historia familiar llamaba la atención por los antecedentes de depresión de su madre y una historia de alcoholismo (con tres años recientes de sobriedad) en su padre. Su historia social era notable por la presencia de factores estresantes ambientales durante toda la niñez. Los padres de Verónica describen periodos en su infancia temprana cuando el hogar era caótico, caracterizado por gritos y altercados físicos ocasionales entre los padres o hacia los hijos. No había antecedentes definidos de abuso o descuido infantil. Los padres de Verónica se divorciaron cuando ella iba en quinto grado; desde entonces, han compartido la custodia

de Verónica y sus dos hermanos. El conflicto entre los padres persistió aun después del divorcio. Además, Verónica describió que su hermano mayor era “mentalmente abusivo” con ella y reportó que discutía casi constantemente con su hermana menor. La historia de Verónica en cuanto a las relaciones con sus pares se caracterizó por la inestabilidad y la incertidumbre, marcada por turbulencias ocasionales, a la que ella se refería como “drama”. Verónica está ahora en décimo grado (primero de preparatoria) en una escuela grande, donde ha mantenido un promedio de B y actualmente cuenta con un grupo de pares de dimensión moderada consistente en amistades relativamente recientes.

El examen físico reveló una talla y un peso promedio y exclusivamente llamaban la atención algunas cicatrices y heridas superficiales autoinfligidas recientes en brazos y piernas. Verónica fue simpática y cooperativa, desinhibida y directa en su estilo de comunicación. Negó albergar actualmente pensamientos suicidas. Los resultados de una batería de evaluaciones psicológicas autorreportadas indicaron sólo un nivel ligero de síntomas depresivos, pero niveles significativamente elevados de alexitimia, egocentrismo, hostilidad y sensibilidad interpersonal. Se advirtieron varias perturbaciones en cuanto a la regulación emocional; entre ellas, la falta de aceptación de las respuestas emocionales, la falta de conciencia emocional y un acceso limitado a las estrategias de regulación de las emociones.

Verónica fue referida a la clínica psiquiátrica para niños y adolescentes de la Universidad de Minnesota. Continuó su tratamiento con fluoxetina y empezó a participar en sesiones semanales individuales, familiares y grupales en el programa de terapia conductual dialéctica. El foco inicial de la terapia fue abordar las cuestiones de seguridad. La autolesión no suicida disminuyó sustancialmente al primer mes de tratamiento y cesó dos meses más tarde. Verónica alcanzó logros significativos en su capacidad para identificar sus emociones y tolerar la aflicción emocional. Utilizó múltiples técnicas a fin de alcanzar estas metas y encontró que las estrategias para relajarse eran particularmente efectivas para regular sus emociones. Sus relaciones interpersonales maduraron y hubo una mejoría en la adopción de perspectivas y un decremento paralelo en la sensibilidad personal y la hostilidad. Sin embargo, el conflicto familiar persistía, así que se refirió a una terapia de familia.

fomenta y mantiene la autolesión no suicida en contextos sociales hostiles y descalificadores (7). En congruencia con la investigación que muestra que la antipatía y la crítica de los progenitores son factores importantes en el desarrollo de la autolesión no suicida (8,9), la crianza temprana de Verónica se caracterizó por periodos en que sus padres fueron más agresivos y brindaron menos cuidados emocionales. En la evaluación, Verónica exhibió un déficit en la comprensión de las emociones y en las estrategias de afrontamiento, dimensiones ambas que idealmente se fomentan en el contexto de un ambiente familiar solidario con modelos de paternidad positivos. En este contexto, los sustratos neurales para estas dimensiones de la regulación emocional podrían haberse desarrollado de forma aberrante, predisponiéndola a desarrollar y mantener la autolesión no suicida.

## Mecanismos Biológicos en la Regulación Emocional y la Autolesión No Suicida

La investigación en varias ramas de la neurociencia afectiva ha mostrado un progreso precoz en la comprensión de cómo los sustratos biológicos de la regulación emocional podrían presentar anomalías en los jóvenes con autolesión no suicida. La atención clínica puede enriquecerse provechosamente a través de la comprensión de los principios subyacentes del desarrollo neurológico

de este comportamiento. Aquí revisamos brevemente la investigación reciente que recurre a diversas metodologías con el propósito de medir los aspectos neurobiológicos relevantes para la regulación emocional en la autolesión no suicida, entre ellos: 1) los circuitos neurológicos implicados en el procesamiento de las emociones, 2) el sistema de serotonina y 3) el funcionamiento del sistema fisiológico de respuesta al estrés, que incluye al sistema nervioso autónomo y al eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).

Las técnicas de neuroimagen han empezado a examinar los principios subyacentes de la regulación emocional en la autolesión no suicida. Los estudios de adultos con trastorno límite de la personalidad que también padecen autolesión no suicida han encontrado un incremento en la activación de la amígdala ante rostros negativos y neutrales (lo cual se correlacionó positivamente con la desregulación afectiva autorreportada) (10). Otro trabajo ha mostrado que, en relación con un grupo de comparación sano, los adultos con trastorno límite de la personalidad y autolesión no suicida mostraban una menor activación de la corteza orbitofrontal y cingulada media, pero un incremento en la activación de la corteza dorsolateral prefrontal mientras escuchaban un guion que describió las etapas de un acto de autolesión no suicida (11). Resulta interesante que estos hallazgos sólo concuerdan en parte con el único estudio publicado sobre adolescentes con autolesión no suicida. En relación con los sujetos de comparación, los adolescentes con autolesión no suicida (N = 9) mostraron un incremento en la actividad límbica en respuesta a

ilustraciones con carga emotiva, así como un ascenso en la actividad de la corteza orbitofrontal, inferior y frontal media mientras observaban ilustraciones relacionadas con la autolesión no suicida (12). El patrón divergente de respuestas corticales a través de los estudios podría derivarse de las diferencias metodológicas (esto es, criterios de inclusión diferentes [autolesión no suicida *versus* trastorno límite de la personalidad], paradigmas funcionales de las IRM [imagen por resonancia magnética] diferentes), o podría reflejar una diferencia en el desarrollo. Quizá en casos como el de Verónica, la hiperactividad límbica frente a los estímulos de amenaza permanece como un rasgo crónico, mientras que a lo largo de la transición hacia la adultez, la hiperactividad orbitofrontal cambia a la hipoactividad. Tal cambio podría ser resultado de procesos relacionados con el desarrollo neuronal, la cronicidad o la adaptación. Es claro que este trabajo transversal precoz necesita replicarse y expandirse y que se necesitan estudios longitudinales para poner a prueba las hipótesis sobre cómo evolucionan las diferencias a lo largo del tiempo.

Se ha examinado el sistema de la serotonina, que juega un papel clave respecto al estado de ánimo y es relevante en la regulación emocional, en la autolesión no suicida (1). Se ha implicado a la serotonina en el suicidio y en las conductas relacionadas (13). Se ha documentado la presencia de un decremento de las uniones de 5-HT<sub>2</sub> en la corteza frontal de adultos con autolesión no suicida sin medicación (14). Se han encontrado niveles más bajos de serotonina en el fluido cerebrospinal (FCE) en pacientes tanto con depresión mayor como con autolesión no suicida en comparación con aquellos con depresión mayor sin autolesión no suicida (15). Aunque el gen transportador de serotonina (5HTTLPR) se ha asociado con la conducta suicida (16), un estudio reciente en mujeres con trastorno límite de la personalidad encontró que este polimorfismo estaba relacionado con otros síntomas de la personalidad límite, pero no con la autolesión no suicida (17). A pesar del éxito relativo obtenido con los medicamentos serotoninérgicos para las condiciones vinculadas como la depresión y la ansiedad, una revisión reciente sugirió un éxito limitado en los ensayos que se han enfocado en la autolesión no suicida (18). Esto guarda consistencia con el caso de Verónica, en el cual la autolesión persistió a pesar de la mejoría en los síntomas depresivos en respuesta a fluoxetina.

La investigación sobre la autolesión no suicida ha empezado a indagar sobre los sistemas fisiológicos implicados en la regulación emocional, como el sistema nervioso autónomo y los sistemas HPA. Los estudios que se han centrado en el sistema nervioso autónomo han utilizado métodos que valoran el reflejo defensivo de sobresalto, la respuesta electrodérmica y la variabilidad en la frecuencia cardíaca. Los estudios sobre la frecuencia cardíaca (19) y sobre el reflejo defensivo de sobresalto (20) no han logrado diferenciar a los adolescentes con autolesión no suicida de los sujetos sanos, a pesar de las elevadas respuestas emocionales subjetivas en el grupo con autolesión no

suicida (20). Los ensayos sobre la respuesta electrodérmica en adolescentes con autolesión no suicida han documentado una respuesta atenuada en condiciones de reposo (21), pero elevada en condiciones de frustración (22). En un estudio sobre el sistema HPA, los adolescentes con autolesión no suicida mostraron una respuesta atenuada de cortisol frente a un reto social a pesar de experimentar una respuesta emocional autorreportada comparable a la de sujetos sanos (19). Tentativamente, estos hallazgos podrían apuntar a un patrón de respuesta disminuida más que a uno de

respuesta excesiva, lo cual potencialmente sugiere un cambio alostático en los sistemas fisiológicos como adaptación frente al estrés crónico. Por ejemplo, el estrés crónico ante el ambiente caótico en que se desarrolló Verónica pudo haber tenido como resultado el embotamiento de las respuestas fisiológicas frente al estrés, a pesar de las respuestas emocionales en curso ante las situaciones evocativas (a las que ella se refería como “drama”). Estas hipótesis necesitan

ulteriores pruebas en jóvenes con autolesión no suicida y plantean la pregunta sobre si el tratamiento podría revertir estos cambios para normalizar las respuestas fisiológicas.

## Tratamiento

Aunque actualmente no hay tratamientos validados disponibles destinados específicamente hacia los adolescentes con autolesión no suicida, clínicamente se han usado algunas estrategias y están bajo investigación en esta población. Por ejemplo, la terapia conductual dialéctica está dirigida hacia la inestabilidad afectiva asociada con la autolesión no suicida y ha mostrado resultados tempranos prometedores en adolescentes con autolesión no suicida (23). También se ha investigado el tratamiento basado en la mentalización y ha resultado prometedor para este grupo (24).

## Resumen y Rumbos Futuros

Una mayor comprensión de la neurobiología que subyace a la autolesión no suicida ampliará nuestra capacidad para tratar a nuestros pacientes. La investigación sobre la autolesión no suicida está aún en pañales, especialmente con respecto a los adolescentes. Un enfoque prometedor de la investigación consiste en centrarse en las dimensiones del funcionamiento (más que en las enfermedades categóricas) que se relacionan con la autolesión no suicida y se vinculan con la neurobiología. En este artículo, nos hemos enfocado en la dimensión de la regulación emocional. La evidencia preliminar sugiere que las perturbaciones en la regulación de las emociones relacionadas con la autolesión no suicida implican la participación intensa de las regiones límbicas del cerebro, pero que las anomalías

---

*La investigación en varias ramas de la neurociencia afectiva ha mostrado un progreso precoz en la comprensión de cómo los sustratos biológicos de la regulación emocional podrían presentar anomalías en los jóvenes con autolesión no suicida.*

---

en la participación de las regiones frontales de regulación pueden cambiar con el tiempo como resultado del desarrollo neurológico, la cronicidad o la adaptación. La investigación sobre los sistemas de serotonina ha arrojado alguna luz sobre las conductas de autolesión, pero no ha derivado aún en soluciones terapéuticas. Los resultados sobre el funcionamiento de los sistemas de respuesta fisiológicos sugieren que una reducción en la estimulación, más que un ascenso, en algunos sistemas clave podría reflejar la presencia de cambios alostáticos. Se necesitan estudios longitudinales para distinguir cuáles anomalías biológicas representan factores predisponentes, que solo surgen concurrentemente con el inicio de la autolesión no suicida, y cómo estos sistemas cambian con la cronicidad.

Los siguientes y más prometedores pasos en la investigación incluyen los estudios neurobiológicos en el contexto de las intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, muchos de los síntomas de Verónica mejoraron con la terapia conductual dialéctica; la caracterización de los cambios que acompañan tal respuesta al tratamiento proporcionará nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de esta conducta. Además, el delinear los marcadores neurobiológicos que distinguen a los pacientes que no responden frente a varios tratamientos ayudará a identificar nuevas vías para la investigación y el desarrollo de tratamientos individualizados para adolescentes con autolesión no suicida.

---

Recibido el 20 de diciembre de 2012; revisiones recibidas el 8 de marzo y el 3 de abril de 2013; aceptado el 15 de abril de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121598). Del Department of Psychiatry, University of Minnesota Medical School y el Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis. Dirigir la correspondencia al Dr. Cullen (rega0026@umn.edu).

Los autores no reportan relaciones financieras con intereses comerciales. El tiempo que el Dr. Cullen empleó para escribir esta revisión fue financiado con la subvención K23-MH090421 del NIMH. El estudio mencionado en el reporte de caso fue solventado por el proyecto del NIMH "Exploración del circuito neural de la autolesión deliberada en adolescentes" – subvención R21MH094558; investigador principal, Dr. Cullen) y por una subvención de Desarrollo de Investigación del Profesorado del Academic Health Center, University of Minnesota (investigador principal, Dr. Cullen).

---

## Referencias

- Winchel RM, Stanley M: Self-injurious behavior: a review of the behavior and biology of self-mutilation. *Am J Psychiatry* 1991; 148:306–317
- Muehlenkamp JJ, Claes L, Havertape L, Plener PL: International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2012; 6:10
- Stanford S, Jones MP: Psychological subtyping finds pathological, impulsive, and "normal" groups among adolescents who self-harm. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50:807–815
- 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
- Gratz KL, Roemer L: The relationship between emotion dysregulation and deliberate self-harm among female undergraduate students at an urban commuter university. *Cogn Behav Ther* 2008; 37:14–25
- Klonsky ED: The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. *Clin Psychol Rev* 2007; 27:226–239
- Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM: A biosocial developmental model of borderline personality: elaborating and extending Linehan's theory. *Psychol Bull* 2009; 135:495–510
- Kaess M, Parzer P, Mattern M, Plener PL, Bifulco A, Resch F, Brunner R: Adverse childhood experiences and their impact on frequency, severity, and the individual function of non-suicidal self-injury in youth. *Psychiatry Res* 2012; 206:265–272
- Yates TM, Tracy AJ, Luthar SS: Nonsuicidal self-injury among "privileged" youths: longitudinal and cross-sectional approaches to developmental process. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:52–62
- Niedtfeld I, Schulze L, Kirsch P, Herpertz SC, Bohus M, Schmahl C: Affect regulation and pain in borderline personality disorder: a possible link to the understanding of self-injury. *Biol Psychiatry* 2010; 68:383–391
- Kraus A, Valerius G, Seifritz E, Ruf M, Bremner JD, Bohus M, Schmahl C: Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:41–51
- Plener PL, Bubalo N, Fladung AK, Ludolph AG, Lulé D: Prone to excitement: adolescent females with non-suicidal self-injury (NSSI) show altered cortical pattern to emotional and NSS-related material. *Psychiatry Res* 2012; 203:146–152
- Mann JJ: Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:819–828
- Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, van Heeringen C, Dierckx RA: Decreased frontal serotonin 5-HT 2a receptor binding index in deliberate self-harm patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:175–182
- Lopez-Ibor JJ Jr, Saiz-Ruiz J, Perez de los Cobos JC: Instability in the response to DST in major depressions during treatment with 5-hydroxytryptophan and carbidopa. *Acta Psychiatr Belg* 1985; 85:450–458
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G: A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter, II: suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 2003; 8:646–653
- Maurex L, Zaboli G, Ohman A, Asberg M, Leopardi R: The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and affective symptoms among women diagnosed with borderline personality disorder. *Eur Psychiatry* 2010; 25:19–25
- Bloom CM, Holly S: Toward new avenues in the treatment of non-suicidal self-injury. *J Pharm Pract* 2011; 24:472–477
- Kaess M, Hille M, Parzer P, Maser-Gluth C, Resch F, Brunner R: Alterations in the neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in non-suicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37:157–161
- Glenn CR, Blumenthal TD, Klonsky ED, Hajcak G: Emotional reactivity in non-suicidal self-injury: divergence between self-report and startle measures. *Int J Psychophysiol* 2011; 80:166–170
- Crowell SE, Beauchaine TP, Hsiao RC, Vasilev CA, Yaptangco M, Linehan MM, McCauley E: Differentiating adolescent self-injury from adolescent depression: possible implications for borderline personality development. *J Abnorm Child Psychol* 2012; 40:45–57
- Nock MK, Mendes WB: Physiological arousal, distress tolerance, and social problem-solving deficits among adolescent self-injurers. *J Consult Clin Psychol* 2008; 76:28–38
- Fleischhaker C, Böhme R, Sixt B, Brück C, Schneider C, Schulz E: Dialectical behavioral therapy for adolescents (DBT-A): a clinical trial for patients with suicidal and self-injurious behavior and borderline symptoms with a one-year follow-up. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2011; 5:3
- Rossouw TI, Fonagy P: Mentalization-based treatment for self-harm in adolescents: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51:1304–1313.e3

# Revisión de la Hipótesis de la Ansiedad por Separación en el Trastorno de Pánico: Metanálisis

Joe Kossowsky, Ph.D.

Monique C. Pfaltz, Ph.D.

Silvia Schneider, Ph.D.

Jan Taeymans, Ph.D.

Cosima Locher, B.Sc.

Jens Gaab, Ph.D.

**Objetivo:** La evidencia sugiere que el trastorno de ansiedad por separación de la infancia puede estar asociado con un mayor riesgo para el desarrollo de otros trastornos en la edad adulta. Los autores llevaron a cabo un metanálisis para examinar la relación entre el trastorno de ansiedad por separación de la infancia y la psicopatología futura.

**Método:** Se revisaron las bases de datos de PubMed, PsycINFO y Embase en busca de los estudios publicados hasta diciembre de 2011. En el análisis se incluyeron los estudios de casos y controles, prospectivos y retrospectivos de cohortes que compararan niños con y sin trastorno de ansiedad por separación en lo que respecta a un futuro trastorno de pánico, trastorno depresivo mayor, cualquier trastorno de ansiedad y trastornos por consumo de sustancias. Los efectos se resumieron como razones de momios combinadas en un modelo de efectos aleatorios.

**Resultados:** Veinticinco estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión (14,855 participantes). Un metanálisis de 20 ensayos indicó que los niños con trastorno de ansiedad por separación tenían más probabilidades de desarrollar trastorno

de pánico (razón de momios = 3.45, IC del 95% = 2.37 - 5.03) más tarde. Cinco pruebas sugirieron que un diagnóstico de trastorno de ansiedad por separación en la infancia aumenta el riesgo de ansiedad en el futuro (razón de momios = 2.19, IC del 95% = 1.40 - 3.42). Después de realizar un ajuste por el sesgo de publicación, los resultados de 14 ensayos indicaron que el trastorno de ansiedad por separación de la infancia no incrementa el riesgo futuro de depresión (razón de momios = 1.06, IC del 95% = 0.78 - 1.45). Cinco estudios indicaron que el trastorno de ansiedad por separación de la infancia no aumenta el riesgo del trastorno por uso de sustancias (razón de momios = 1.27, IC del 95% = 0.80 - 2.03). De los análisis de subgrupos llevados a cabo, las diferencias en los grupos de comparación y tipo de muestra afectaron significativamente los tamaños de las razones de momios.

**Conclusiones:** Un diagnóstico de trastorno de ansiedad por separación en la infancia aumenta significativamente el riesgo de trastorno de pánico y de cualquier trastorno de ansiedad. Estos resultados apoyan una conceptualización de una psicopatología del desarrollo de los trastornos de ansiedad.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:768-781)

**E**l trastorno de ansiedad por separación se caracteriza por el miedo persistente, excesivo e inadecuado para la etapa de desarrollo a la separación de las principales figuras de apego, por lo general los padres (1). Es uno de los trastornos de ansiedad más frecuentemente diagnosticados en la infancia y las tasas de prevalencia de por vida se ubican entre 4.1% y 5.1% (2,3).

Se pueden encontrar indicios de un vínculo específico entre la ansiedad por separación en la infancia y el trastorno de pánico del adulto en los primeros trabajos de Klein (4), quien advirtió que imipramina bloqueaba los ataques de pánico clave en los pacientes hospitalizados por agorafobia. La revisión de los antecedentes clínicos de los pacientes indicó que aquellos con un inicio precoz también tuvieron ansiedad por separación. La hipótesis de la ansiedad por separación de Klein estimuló muchas investigaciones que derivaron en resultados ambiguos. En la actualidad, no están claras las consecuencias del trastorno de ansiedad por separación en la infancia en lo que respecta a los trastornos mentales futuros. Algunos estudios lo han identificado como un factor específico de riesgo para el trastorno de pánico del adulto (4), otros lo han identificado como un factor general de riesgo para múltiples trastornos de ansiedad y trastornos no ansiosos en los adultos (5-7) e incluso otros han demostrado que puede continuar en la edad adulta (8).

Uno de los primeros intentos por revisar la literatura referida a la relación entre el trastorno de ansiedad por separación y los trastornos mentales en la edad adulta fue realizado por Silove *et al.* (9), quienes analizaron las evidencias tempranas de una asociación entre el trastorno de ansiedad por separación en la niñez y el trastorno de pánico con agorafobia del adulto. Los investigadores llegaron a la conclusión de que había evidencia que apoyaba la vinculación, aunque la especificidad de dicha relación requería de mayor esclarecimiento. Sin embargo, ellos se enfocaron exclusivamente en la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno de pánico con agorafobia. Desde entonces se ha publicado un número considerable de estudios retrospectivos, así como longitudinales (5-7,10-13), lo que indica que el volumen de evidencia sobre este tema se ha incrementado rápidamente. No obstante, hasta donde sabemos, no se ha publicado ninguna revisión sistemática o metanálisis que examine los resultados del trastorno de ansiedad por separación en la infancia. En consecuencia, un metanálisis que analice los resultados del trastorno infantil de ansiedad por separación posee la más alta relevancia clínica y conceptual.

Para probar la relación entre el trastorno de ansiedad por separación en la infancia y los trastornos mentales posteriores en la adolescencia y la edad adulta, se realizaron metanálisis de estudios epidemiológicos

que investigan la asociación entre los trastornos de ansiedad por separación en la niñez y el trastorno de pánico, los trastornos de ansiedad en general, el trastorno depresivo mayor o el trastorno por consumo de sustancias. Los resultados seleccionados fueron escogidos por su relación teórica con el trastorno de ansiedad por separación (8), así como la cantidad suficiente de ensayos empíricos que investigan las asociaciones. Además, se identificaron posibles moderadores mediante el examen de los análisis de subgrupos.

## Método

### Estrategia de Búsqueda y Criterios de Inclusión

Se realizaron búsquedas de los estudios publicados en PubMed, PsycINFO y Embase hasta el 31 de diciembre de 2011, utilizando la palabra clave “ansiedad por separación”. Además se revisaron las referencias de todos los artículos incluidos y se estableció contacto con investigadores del área a fin de preguntarles si tenían conocimiento de publicaciones adicionales relevantes. La elegibilidad fue determinada por dos revisores (J.K. y C.L.) de manera independiente. Las inconsistencias se resolvieron en reuniones de consenso y cuando fue necesario se confirmaron con un tercer revisor (M.C.P.). Se incluyeron artículos publicados y arbitrados que comparaban a los niños con trastorno de ansiedad por separación contra aquellos niños sin trastorno de ansiedad por separación o con otros trastornos mentales en lo que corresponde a los trastornos mentales futuros durante la adolescencia y la edad adulta. Se incluyeron los estudios de casos y controles, prospectivos y retrospectivos de cohortes en inglés o alemán. Exclusivamente se consideraron los ensayos que utilizaron criterios de diagnóstico explícitos, confiables y reproducibles para el trastorno de ansiedad por separación y parámetros de resultado que estuvieran basados en el DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV y CIE-10. Los resultados debían estar reportados como razones de momios o de otras maneras que permitieran su estimación. Se excluyeron los estudios prospectivos con un periodo de seguimiento inferior a dos años, así como los reportes de caso, comentarios, cartas y reseñas. Se analizó cualquier desacuerdo y se llegó a un consenso. Con estos criterios, se identificaron y se incluyeron 25 estudios en el análisis (5-7,10,11,13-32) (Tabla 1).

### Evaluación de la Calidad

Dos de los revisores (M.C.P. y C.L.) evaluaron independientemente la calidad metodológica de las pruebas mediante la declaración STROBE (Fortalecimiento del Reporte de los Estudios Observacionales en Epidemiología) (33). Los puntos 11, 12c, 16b, 16c, 17 y 22 de la STROBE fueron descartados porque no eran aplicables a los estudios objeto de la investigación o no distinguían adecuadamente entre los estudios de alta y los de baja calidad. En cuanto a los puntos 7 y 16a, los estudios se calificaron mediante la asignación de 0, 0.5 o 1 puntos, según correspondiera. Por lo que toca al resto de los rubros, los ensayos se calificaron mediante la asignación de 0 o 1 punto. Los desacuerdos respecto a la extracción de datos o a la calidad de los estudios se resolvieron por consenso entre los revisores.

### Extracción de Datos y Análisis

Los datos fueron extraídos de manera independiente por dos revisores (J.K. y M.C.P.). Las inconsistencias se resolvieron en reuniones de consenso. Los datos extraídos se convirtieron en razones de momios del tamaño del efecto e intervalos de confianza del 95% que reflejaran la probabilidad de resultados desfavorables, donde una razón de momios por encima de 1 refleja una mayor probabilidad de exhibir una psicopatología futura en individuos con antecedentes de trastorno de ansiedad por separación en la infancia en comparación con aquellos sin dicho trastorno. El manejo de datos, la transformación logarítmica de los tamaños del efecto y el cálculo de los tamaños del efecto

promedio combinados se realizaron utilizando el programa Comprehensive Meta-Analysis, versión 2.0 (www.meta-análisis.com). Dado que se esperaba una considerable heterogeneidad, todos los análisis se efectuaron con un modelo de efectos aleatorios. Se utilizó este modelo puesto que es preferible a los modelos de efectos fijos, particularmente con una cantidad relativamente pequeña de estudios en que se esperaba una elevada heterogeneidad (34). Las estimaciones de las razones de momios logarítmicamente transformadas se combinaron utilizando como ponderación el inverso de su varianza (35).

La mayoría de los estudios de cohorte investigó prospectivamente muestras de trastorno de ansiedad por separación en comparación con muestras del trastorno de ansiedad no debido a separación, las cuales incluyeron individuos sin antecedentes de trastorno de ansiedad por separación en la niñez, pero con otros diagnósticos potenciales presentes o vitálicos. Los estudios de casos y controles investigaron retrospectivamente a la población clínica objeto de la investigación (es decir, personas con trastorno de pánico, trastorno depresivo mayor, otros trastornos de ansiedad o trastornos por consumo de sustancias) frente a un grupo clínico de comparación, incluyendo pacientes con diversos trastornos vigentes diferentes del parámetro de resultado bajo investigación (estos trastornos se enumeran en la Tabla 1) o frente a un grupo no clínico de comparación (es decir, individuos de comparación sanos o no psiquiátricos), en lo que atañe a los antecedentes de trastorno de ansiedad por separación. Dos estudios incluyeron datos correspondientes a sujetos clínicos y no clínicos de comparación (7,21). Para evitar el problema de los datos correlacionados, las razones de momios de estos estudios se calcularon con base en un grupo de comparación combinado y no se incluyeron en el análisis de subgrupos que distinguía entre los grupos de comparación. Un ensayo incluyó dos muestras separadas (15) y los datos se consideraron como pertenecientes a cohortes separadas.

Para evaluar la heterogeneidad entre los estudios se utilizó la estadística Q. Una Q estadísticamente significativa indica una distribución heterogénea de las razones de momios entre los estudios, lo que significa que hay diferencias sistemáticas que posiblemente influyen en los resultados (36). Además se cuantificó el grado de inconsistencia mediante el estadístico  $I^2$ , que mide el porcentaje de variación entre los estudios que es resultado de la heterogeneidad más que de la casualidad (37). Un valor de 0% significa que no hay heterogeneidad y valores más altos indican una mayor heterogeneidad. Generalmente, la heterogeneidad se considera baja con un valor  $I^2$  de 25%, moderada con un valor de 50% y alta con un valor de 75% (37).

Análisis adicionales de sensibilidad exploraron los efectos de varias posibles fuentes de artefactos o sesgo en los resultados. En primer lugar se evaluó visualmente la presencia del sesgo de publicación mediante el gráfico en embudo (38) y formalmente mediante sus análogos estadísticos directos, la prueba de correlación de rangos ajustados de Begg (39) y el método N a prueba de fallas (40). La sensibilidad del sesgo de publicación estimado se evaluó mediante el método de corte y relleno (*trim-and-fill*) (41). En segundo lugar se realizó un análisis de subgrupos para evaluar las diferencias significativas entre las razones de momios de las diferentes categorías de estudios. De gran interés fueron las diferencias con respecto a los grupos de comparación, el tipo de estudio, la población en estudio, los criterios diagnósticos (es decir, DSM-III, DSM-IV), las evaluaciones sintomáticas diferenciales (es decir, reporte del participante, informe de los padres o de ambos), los métodos de recopilación de datos (es decir, cuestionario, entrevista estructurada), las características sociodemográficas (es decir, edad, sexo, antecedentes familiares, estrés familiar, psicopatología de los progenitores) y la gravedad y edad de inicio de los síntomas del trastorno de ansiedad por separación. Adicionalmente, se evaluó el efecto de la calidad del estudio sobre los resultados del metanálisis. Para evaluar la estabilidad estadística de los resultados, los estudios cuya calidad se calificó como “pobre” (es decir, valores de la STROBE < 10), se eliminaron en un análisis aislado y la razón de momios combinada, con intervalo de confianza del 95%, se calculó nuevamente y se comparó con el resultado original. Las diferencias entre las razones de momios se calcularon utilizando una prueba  $z$  (42).

**TABLA 1. Características Seleccionadas de los Estudios que Investigan la Asociación Entre el Trastorno de Ansiedad por Separación en la Infancia y las Enfermedades Mentales Subsecuentes<sup>a</sup>**

Estudio	Grupo (Trastorno)	Participantes en el Estudio N	Edad Promedio o Rango	DE	Mujeres (%)	Diseño del Estudio	Tipo de Muestra
Aschenbrand <i>et al.</i> (2003)	Control clínico; trastorno de ansiedad por separación	67 18	19.3 (Muestra total)	1.7	36	Prospectivo de cohorte	Clínica
Ayuso <i>et al.</i> (1989)	Control no clínico; trastorno de pánico	50 107	Sin datos 35.1	9.0	65	Casos y controles	Clínica
Balon <i>et al.</i> (1989)	Control no clínico; trastorno de pánico	100 100	29.5 32.8	5.9 8.0	55	Casos y controles	Clínica
Bandelow <i>et al.</i> (2001)	Control no clínico; trastorno de pánico	124 115	36.8 38.1	11.6 10.6	58	Casos y controles	Clínica
Battaglia <i>et al.</i> (1995)	Control no clínico; trastorno de pánico	131 231	37.3 36.3	12.0 11.0	68	Casos y controles	Clínica
Biederman <i>et al.</i> (2005) <sup>b</sup>	Control no clínico referido; trastorno de pánico en muestra referida; Control no clínico no referido; trastorno de pánico en muestra no referida	61 131 587 58	38.3 38.8 42.4 40.5	5.1 5.4 5.8 6.4	48 85	Casos y controles	Población
Biederman <i>et al.</i> (2005) <sup>c</sup>	Control no clínico; trastorno de pánico; Trastorno depresivo mayor	686 23 225	42.1 42.5 41.8	6.0 5.5 5.9	51	Casos y controles	Población
Biederman <i>et al.</i> (2006)	Control no clínico; trastorno de pánico	960 58	42.0 40.5	6.0 6.4	51	Casos y controles	Población
Biederman <i>et al.</i> (2007)	Trastorno de ansiedad por separación; Trastorno de ansiedad no debida a separación	41 192	6.4 (Muestra total)	No hay datos	No hay datos	Prospectivo de Cohorte	Población
Bittner <i>et al.</i> (2007)	Trastorno de ansiedad por separación Trastorno de ansiedad no debida a separación	68 812	9–19 (Muestra total)		50	Prospectivo de cohorte	Población
Brückl <i>et al.</i> (2007)	Trastorno de ansiedad por separación; trastorno de ansiedad por separación subumbral; trastorno de ansiedad por separación sintomático; trastorno de ansiedad no debida a separación	17 99 86 888	14–17 (Muestra total)		52	Prospectivo de cohorte	Población
Flakierska – Praquin <i>et al.</i> (1997)	Control no clínico Control clínico trastorno de ansiedad por separación	35 35 35	7–12 (Muestra total)		54	Prospectivo de cohorte	Clínica
Gregory <i>et al.</i> (2007)	Control no clínico; control clínico; trastorno de pánico	640 307 16	32 (Muestra total)	Sin datos	62	Casos y controles	Población

<sup>a</sup> TOC = Trastorno Obsesivo Compulsivo; STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) = Fortalecimiento de los Reportes de los Estudios Observacionales en Epidemiología.

<sup>b</sup> Los datos se refieren al estudio de Biederman *et al.* sobre los antecedentes infantiles del trastorno de pánico (13).

<sup>c</sup> Los datos se refieren al estudio de Biederman *et al.* sobre los patrones de comorbilidad en el trastorno de pánico y la depresión mayor (17).

## REVISIÓN DE LA HIPÓTESIS DE LA ANSIEDAD POR SEPARACIÓN EN EL TRASTORNO DE PÁNICO

Resultado	Grupo de Comparación	Trastorno de Control Clínico	Parámetro del Trastorno de Ansiedad por Separación	Criterios del Parámetro del Trastorno de Ansiedad por Separación	Informante	Puntaje STROBE
Trastornos de ansiedad; trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico	Control clínico	Trastorno de ansiedad generalizada, fobia social	Entrevista	DSM-III-R	Padres y niño	18.5
Trastorno de pánico	Control no clínico		Lista de verificación	DSM-III	Probando	11
Trastorno de pánico	Control no clínico		Lista de verificación	DSM-III	Probando	7
Trastorno de pánico	Control no clínico		Entrevista; lista de verificación	DSM-IV	Probando	16.5
Trastorno de pánico	Control no clínico	Trastorno de pánico; trastorno depresivo mayor; fobia social; fobia simple	Lista de verificación	DSM-III-R	Probando	14.5
Trastorno de pánico	Control no clínico		Entrevista	DSM-III-R	Probando	17.5
Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico	Control no clínico		Entrevista	DSM-III-R	Probando	15.5
Trastorno de pánico	Control no clínico		Entrevista	DSM-III-R	Probando	17.5
Trastorno depresivo mayor; trastorno de pánico	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista	DSM-III-R	Padres y niño	16.5
Trastorno depresivo mayor; dependencia de sustancias	Trastorno de ansiedad no debido a separación		Entrevista	DSM-IV	Padres y niño	17
Trastornos de ansiedad; trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico, dependencia de sustancias	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista	DSM-IV	Niño	15.5
Trastornos de ansiedad; trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico; dependencia de sustancias	Control clínico, control no clínico	Trastorno negativista; trastorno por déficit de atención; distimia, trastornos de ansiedad; TOC; tics; dislexia; enuresis/encopresis; trastorno de movimientos estereotipados atípicos; trastorno de adaptación	Expediente médico	DSM-III	No hay datos	15.5
Trastorno de pánico	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista; lista de verificación	DSM-III	Padres y niño	12

*continúa*

**TABLA 1. Características Seleccionadas de los Estudios que Investigan la Asociación Entre el Trastorno de Ansiedad por Separación en la Infancia y las Enfermedades Mentales Subsecuentes<sup>a</sup> (continuación)**

Estudio	Grupo (Trastorno)	Participantes en el Estudio N	Edad Promedio o Rango	DE	Mujeres (%)	Diseño del Estudio	Tipo de Muestra
Hayward <i>et al.</i> (2000)	Trastorno depresivo mayor; trastorno de ansiedad no debida a separación	124 1,917	15.4 (Muestra total)	0.9	47	Prospectivo de cohorte	Población
Hayward <i>et al.</i> (2003)	Trastorno de pánico; Control clínico	12 2,342	15.4 (Muestra total)	0.9	47	Casos y controles	Población
Lewinsohn <i>et al.</i> (2008)	Control no clínico; control clínico; trastorno de ansiedad por separación; trastornos de ansiedad	457 389 42 88	16.1 (Muestra total)	Sin datos	Sin datos	Prospectivo de cohorte	Población
Lipsitz <i>et al.</i> (1994)	Trastorno de pánico; fobia social TOC	156 106 51	34.5 (Muestra total)	8.4	59	Casos y controles	Clínica
Mroczkowski <i>et al.</i> (2011)	Control clínico; trastorno de ansiedad por separación	390 80	42.2 34.2	14.7 12.9	71	Retrospectivo de cohorte	Clínica
Otto <i>et al.</i> (2001)	Trastorno de pánico; fobia social	133 97	36.4	9.7	34	Casos y controles	Clínica
Pine <i>et al.</i> (1998)	Trastorno de ansiedad no debida a separación; trastorno de ansiedad por separación	601 111	9–18 (Muestra total)	Sin datos	50	Prospectivo de cohorte	Población
Pini <i>et al.</i> (2005)	Control no clínico; trastorno de pánico; trastorno depresivo mayor	15 24 20	27.1 32.5 45.6	6.0 9.3 8.3	54	Casos y controles	Clínica
Pini <i>et al.</i> (2010)	Trastorno de ansiedad no debida a separación; trastorno de ansiedad por separación en el adulto con antecedentes de ansiedad por separación en la niñez; trastorno de ansiedad por separación	250 110 43	42.0 39.4 36.9	12.1 13.3 10.5	66	Casos y controles	Clínica
Raskin <i>et al.</i> (1982)	Control clínico; trastorno de pánico	16 17	21–54 24–60	Sin datos	70	Casos y controles	Clínica
Silove <i>et al.</i> (2002)	Trastorno de ansiedad no debida a separación; trastorno de ansiedad por separación	20 52	45.0 (Muestra total)	15.0	65	Retrospectivo de cohorte	Población
Yeragani <i>et al.</i> (1989)	Control no clínico; trastorno de pánico; trastorno depresivo mayor	30 35 24	33.4 29.6 31.7	6.2 6.3 5.1	54	Casos y controles	Clínica

## Resultados

### Selección de Estudios

El procedimiento de selección de los estudios se resume en la Figura 1.

### *Asociación Entre el Trastorno de Ansiedad por Separación y los Trastornos Mentales Futuros*

En la investigación de la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno de pánico, primero se evaluó si había una diferencia entre los estudios independientes que investigaron

Resultado	Grupo de Comparación	Trastorno de Control Clínico	Parámetro del Trastorno de Ansiedad por Separación	Criterios del Parámetro del Trastorno de Ansiedad por Separación	Informante	Puntaje STROBE
Trastorno depresivo mayor	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista	DSM-III-R	Niño	13.5
Trastorno de pánico	Control no clínico	Sin datos	Entrevista	DSM-III-R	Niño	12.5
Trastornos de ansiedad; trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico, dependencia de sustancias	Control clínico, control no clínico	Trastorno afectivo; trastorno no afectivo, trastorno psicótico, trastorno de adaptación	Entrevista	DSM-III-R	Niño	17.5
Trastorno de pánico	Control clínico	Trastorno de pánico, fobia social, TOC	Entrevista	DSM-III-R	Probando	13.5
Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico, dependencia de sustancias	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista	DSM-IV	Probando	13
Trastorno de pánico	Control clínico	Fobia social	Entrevista	DSM-III-R	Probando	13.5
Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista	DSM-III; DSM-III-R	Padres y niño	15
Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico	Control no clínico		Entrevista	DSM-IV	Probando	13.5
Trastorno depresivo mayor; trastorno de pánico, trastornos de ansiedad	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista	DSM-IV	Probando	14.5
Trastorno de pánico	Control clínico	Trastorno de ansiedad generalizada	Sin datos	DSM-III	Probando	10.5
Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico	Trastorno de ansiedad no debida a separación		Entrevista, lista de verificación	DSM-IV	Probando	14
Trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico	Control no clínico		Lista de verificación	DSM-III	Probando	7.5

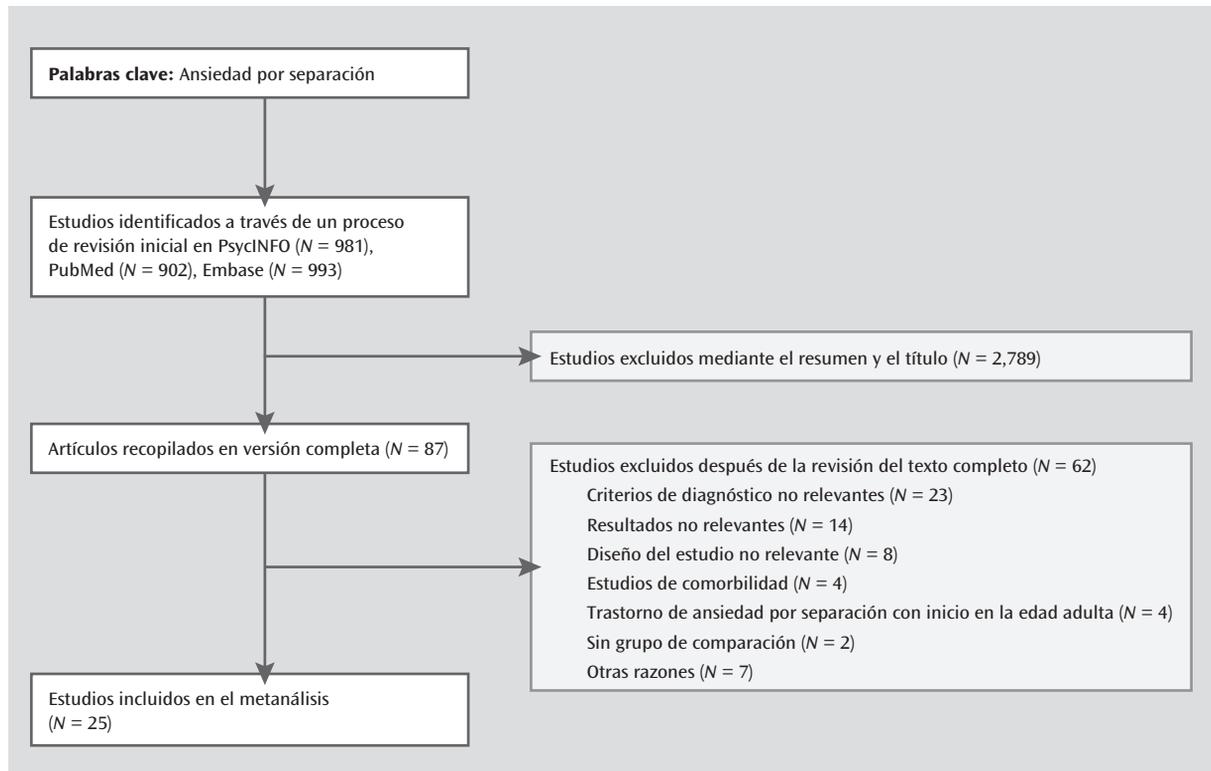
la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno de pánico y los que analizaron el vínculo entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno de pánico con agorafobia. Se encontró que este no fue el caso (razón de momios = 3.59, intervalo de confianza [IC] del 95% = 2.92 - 4.42, en comparación con la razón de momios = 4.19, IC del 95% = 2.15-8.15,  $p = 0.66$ ). Por tanto, se combinaron los dos grupos con trastorno de pánico.

Veinticinco pruebas fueron contempladas en el metanálisis (Tabla 1). El metanálisis reveló que los niños con un antecedente de trastorno de ansiedad por separación eran más propensos a desarrollar subsecuentemente un trastorno de pánico (razón de momios = 3.45, IC del 95% = 2.37 - 5.03) que aquellos que no tenían dicho antecedente (Figura 2). Se identificó una heterogeneidad significativa entre los estudios ( $Q = 79.01$ ,  $gl = 23$ ,  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 70.89$ ,  $\tau^2 = 0.50$ ). No hubo sesgo evidente de publicación en un gráfico en embudo. El resultado de la prueba de Begg no fue estadísticamente significativo y la prueba N libre de fallos indicó que se necesitarían 782 estudios

para eliminar la significancia de los resultados. El método de corte y relleno no condujo a ningún ajuste de la razón de momios.

Se incluyeron cinco estudios para probar la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y cualquier trastorno de ansiedad (Tabla 1). Debido al problema de comorbilidad de la ansiedad en adultos en los estudios de casos y controles, no fue posible combinar varios grupos de trastornos de ansiedad en esos estudios. Por lo tanto, sólo se incluyeron los ensayos que específicamente contuvieran como resultado cualquier trastorno de ansiedad. Dos de las cinco pruebas incluyeron las razones de momios para cualquier trastorno de ansiedad que no fuera el trastorno de pánico (5,7), en tanto que tres estudios incluyeron las razones de momios de cualquier trastorno de ansiedad; entre ellos el trastorno de pánico (6,21,29). Sin embargo, la razón de momios de los estudios anteriores y los últimos no difirieron entre sí. Los cinco ensayos mostraron una heterogeneidad moderada ( $Q = 7.55$ ,  $gl = 4$ ,  $p = 0.11$ ;  $I^2 = 47.04$ ,  $\tau^2 = 0.11$ ).

FIGURA 1. Procedimiento de Selección del Estudio para un Metanálisis de la Asociación Entre la Ansiedad por Separación en la Niñez y la Futura Psicopatología



Los resultados proponen que un diagnóstico de trastorno de ansiedad por separación en la infancia aumenta significativamente el riesgo de cualquier trastorno de ansiedad (OR = 2.19, IC del 95% = 1.40 - 3.42). Debido al bajo número de estudios, no se evaluó el análisis de sensibilidad o el sesgo de publicación.

Se incluyeron catorce estudios para probar la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno depresivo mayor (Tabla 1, Figura 3). Se identificó una heterogeneidad moderada entre los estudios ( $Q = 31.71$ ,  $gl = 13$ ,  $p = 0.003$ ;  $I^2 = 59.01$ ,  $\tau^2 = 0.14$ ). Los resultados apuntan que un diagnóstico de trastorno de ansiedad por separación en la infancia aumenta significativamente el riesgo para el desarrollo de un trastorno depresivo mayor (razón de momios = 1.36, IC del 95% = 1.01 - 1.83). Sin embargo, hubo evidencia de algún posible sesgo de publicación en un gráfico de embudo. El resultado de la prueba del Begg no fue significativo y la prueba N libre de fallos indicó que se necesitarían 26 estudios nulos no publicados para eliminar la significancia de los hallazgos. El método de corte y relleno condujo a una razón de momios corregida no significativa de 1.06 (IC del 95% = 0.78 - 1.45).

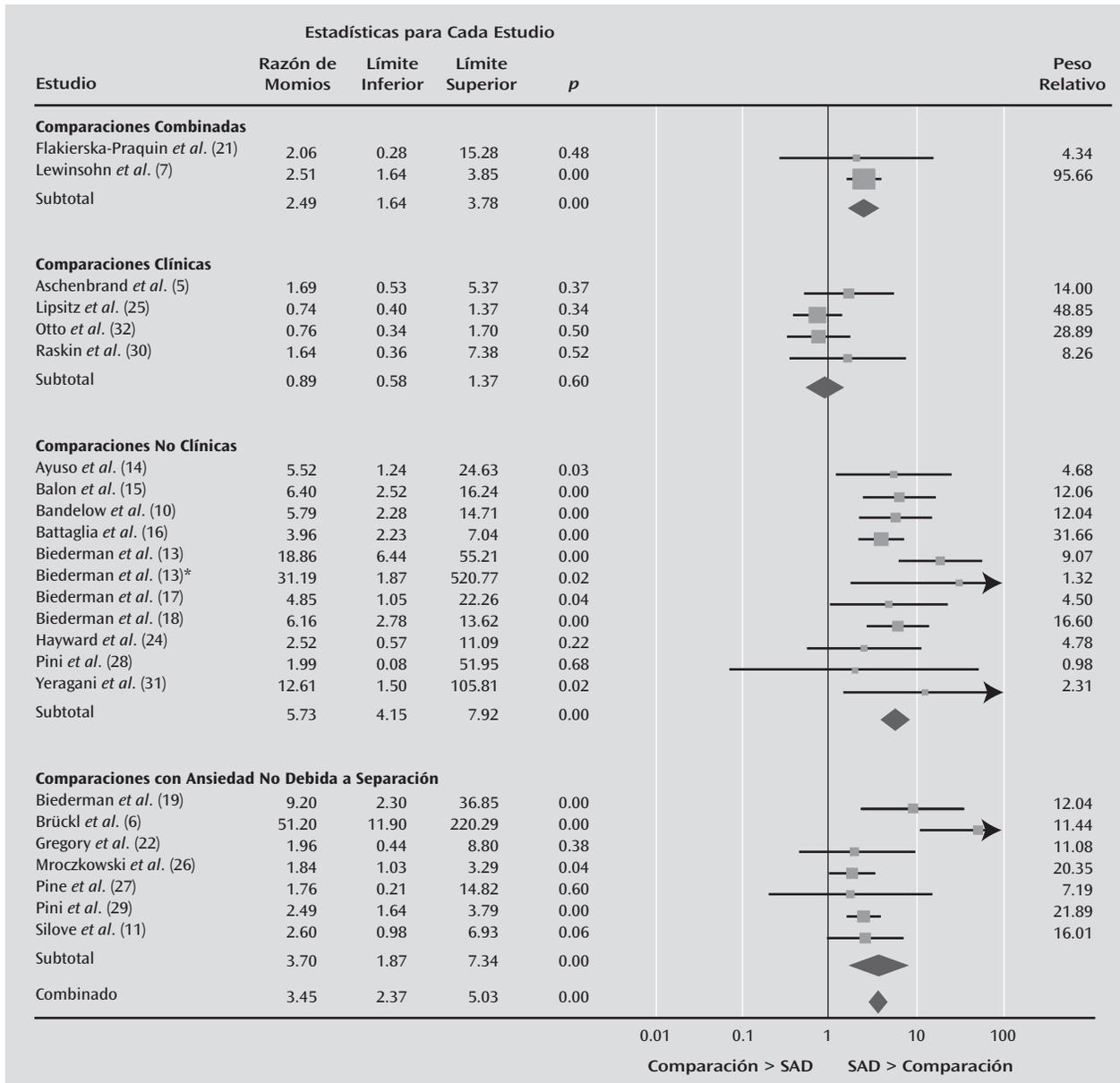
Cinco estudios fueron incluidos para probar la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y los trastornos por uso de sustancias (Tabla 1). Estos estudios mostraron una buena homogeneidad entre estudios ( $Q = 5.84$ ,  $gl = 4$ ,  $p = 0.21$ ;  $I^2 = 31.41$ ,  $\tau^2 = 0.09$ ). Los resultados proponen que un diagnóstico de trastorno de ansiedad por separación en la infancia no aumenta el riesgo de trastornos por uso de sustancias (razón de momios = 1.27, IC del 95% = 0.80 - 2.03). Debido al bajo número de estudios, no se evaluó el análisis de sensibilidad o el sesgo de publicación.

#### Análisis de Sensibilidad y Variables del Moderador

Debido a la pequeña cantidad de estudios que investigan los trastornos por consumo de sustancias y cualquier trastorno de ansiedad como resultados, se realizaron análisis de sensibilidad exclusivamente para la asociación entre el trastorno de ansiedad por separación, trastorno de pánico y el trastorno depresivo mayor (Tabla 2). Los estudios con sujetos no clínicos de comparación revelaron que las personas con trastorno de ansiedad por separación eran más propensas a desarrollar el trastorno de pánico ( $p < 0.001$ ) y depresión mayor ( $p = 0.02$ ) que los individuos en los estudios con sujetos clínicos de comparación. Además, los estudios en población reportaron una asociación significativamente superior con el trastorno de pánico ( $p = 0.03$ ) y con la depresión mayor ( $p < 0.01$ ) que los de estudios clínicos. Los sujetos no clínicos de comparación se distribuyeron de manera similar entre los dos tipos de muestras.

No se encontraron diferencias entre los diferentes tipos de estudios (es decir, de casos y controles, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos), los criterios diagnósticos, los métodos de recopilación de datos y las evaluaciones sintomáticas diferenciales. Sin embargo, sólo cinco estudios incluyeron tanto a los padres como a los participantes como informantes, mientras que los estudios restantes se basaron únicamente en los participantes. Para evaluar la estabilidad estadística de los resultados, se eliminaron los dos estudios con puntajes STROBE bajos (15,31). La remoción de estos estudios redujo el efecto global sobre el vínculo entre el trastorno de pánico y el trastorno de ansiedad por separación en sólo 6% y el vínculo con la depresión mayor en un 1.5%.

FIGURA 2. Metanálisis de los Estudios que Investigan la Asociación Entre el Trastorno de Ansiedad por Separación (TAS) en la Niñez y el Trastorno de Pánico Futuro (Efectos Aleatorios)<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Los diamantes indican los tamaños del efecto combinado de estudios con grupos de comparación con trastorno de ansiedad clínicos, no clínicos y no debida a separación, así como el tamaño del efecto general de los metanálisis (de arriba a abajo). Un asterisco indica que el estudio incluyó dos muestras separadas de trastorno de ansiedad por separación y los datos fueron tratados como pertenecientes a cohortes separadas.

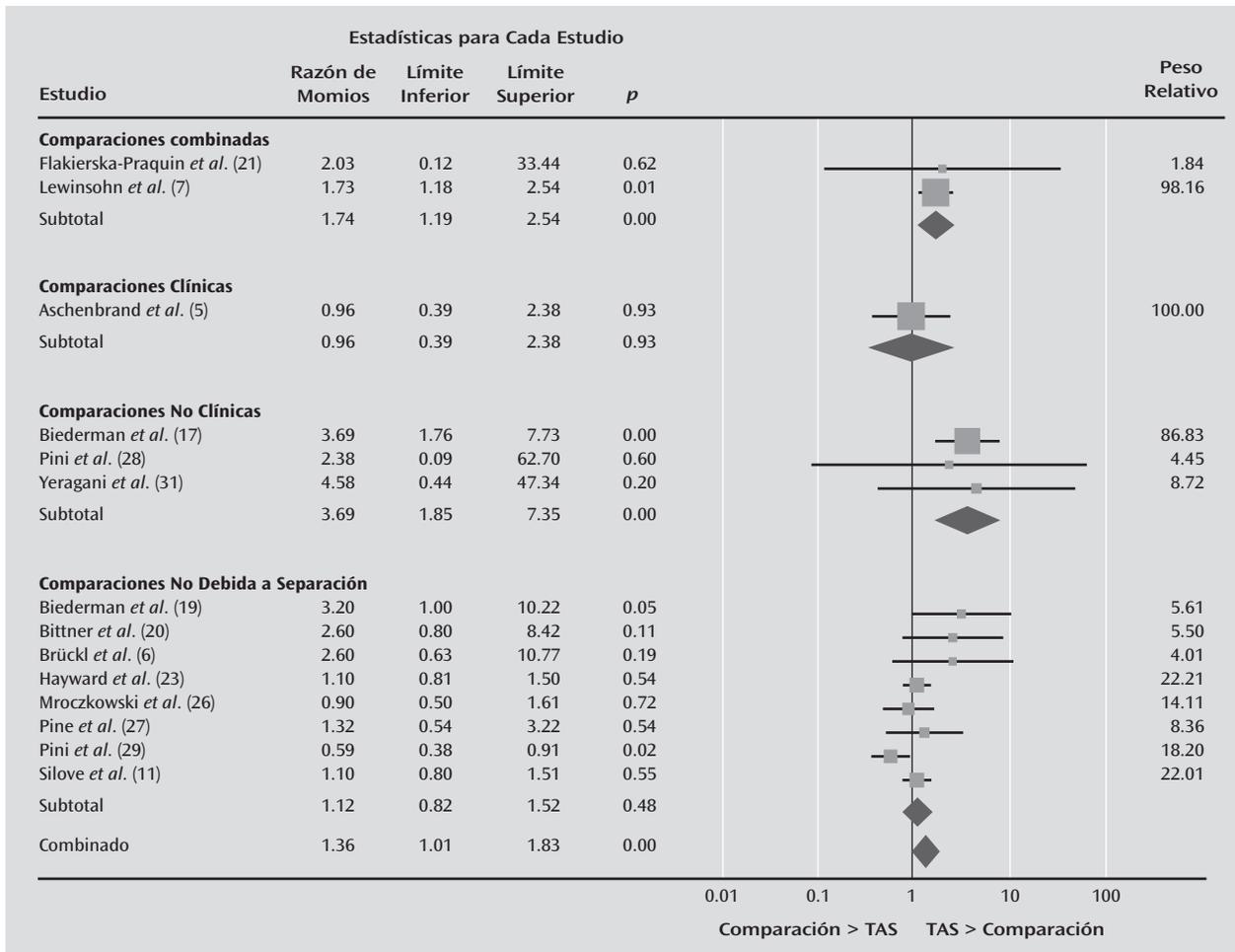
No se realizaron metanálisis para las variables moderadoras descritas más adelante en vista del bajo número de ensayos que incluyen estas variables moderadoras. Sin embargo, se resumen aquí los resultados de la prueba en razón de su potencial importancia para la psicopatología futura.

Aschenbrand *et al.* (5) no encontraron diferencias significativas entre los individuos que fueron tratados con éxito en la infancia y aquellos que no en lo que corresponde a la frecuencia del trastorno de pánico clínico en la evaluación de seguimiento a largo plazo. No hay otros estudios que comparen estos dos grupos.

Sólo dos estudios (15,16) investigaron explícitamente el vínculo entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno de pánico para individuos masculinos y femeninos por separado, produjeron resultados contradictorios; asimismo, únicamente tres estudios (6,7,27) incluyeron el sexo como covariable.

Cuatro ensayos proporcionaron información acerca de la edad en que inició el trastorno de ansiedad por separación (6,7,26,29), pero ninguno examinó la influencia de esta variable en el desarrollo de psicopatología futura. Un estudio analizó la psicopatología de los padres y encontró que el riesgo familiar para el trastorno de

FIGURA 3. Metanálisis de los Estudios que Investigan la Asociación Entre el Trastorno de Ansiedad por Separación (TAS) en la Niñez y el Trastorno Depresivo Mayor Futuro (Efectos Aleatorios)<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Los diamantes indican los tamaños del efecto combinado para los estudios con grupos de comparación con trastorno de ansiedad clínicos, no clínicos y no debidos a separación, así como el tamaño total del efecto del metanálisis (de arriba a abajo).

pánico era similar tanto para los pacientes con como sin trastorno de ansiedad por separación (16). Sólo tres estudios (7,20,27) incluyeron las comorbilidades durante la infancia como una covariable en los análisis. Claramente ninguno de los estudios controló los trastornos de ansiedad comórbidos del adulto o investigó la influencia del nivel de gravedad del trastorno de ansiedad por separación.

### Discusión

El presente metanálisis se ocupó del posible desarrollo de trastorno de pánico, cualquier trastorno de ansiedad, trastorno depresivo mayor y trastornos por consumo de sustancias en niños con trastorno de ansiedad por separación. Los resultados indican que el diagnóstico del trastorno de ansiedad por separación en el curso de la infancia aumenta significativamente el riesgo de trastorno de pánico, así como el de otros trastornos de ansiedad, como se indica por la asociación con cualquier trastorno de ansiedad, así como por la asociación no significativa con el trastorno de pánico cuando

se compara con otros trastornos de ansiedad. Después de ajustar por posibles sesgos de publicación, no se encontró relación alguna con la depresión mayor o con el de consumo de sustancias.

Hubo evidencia de heterogeneidad tanto clínica como estadística en los estudios incluidos. Los ensayos que utilizan sujetos de comparación no clínicos como grupos de referencia, con frecuencia obtuvieron razones de momios globales significativamente superiores a las pruebas que utilizan grupos de referencia de comparación clínica y con trastorno de ansiedad no debida a la separación y demuestran que los niños con trastorno de ansiedad por separación tienen casi seis veces más probabilidades de desarrollar el trastorno de pánico que los niños sin trastorno de ansiedad por separación. Sin embargo, la asociación no significativa del trastorno de ansiedad por separación con el trastorno de pánico en los estudios con sujetos de comparación clínicos con diversos trastornos de ansiedad indica que los niños con trastorno de ansiedad por separación no corren un mayor riesgo de desarrollar el trastorno de pánico que de desarrollar otros trastornos de ansiedad. Incluso en los estudios que utilizan grupos de referencia comparables, las

**TABLA 2. Resultados Seleccionados de Sesgo de Publicación y Análisis de Sensibilidad**

Variable	Resultado			
	Trastorno de Pánico	gl o IC del 95%	Trastorno Depresivo Mayor	gl o IC del 95%
<b>Sesgo de publicación</b>				
Distribución en embudo	Simétrica		Asimétrica	
Correlación de rango de Begg ajustado (valor <i>p</i> )	0.45		0.29	
N clásica libre de fallas	782		26	
<b>Grupo de comparación</b>				
<b>Trastorno de ansiedad por separación comparado con control clínico</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	0.00	3	0	0
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0		0	
Razón de momios	0.89	0.58–1.37	0.96	0.39–2.38
<b>Trastorno de ansiedad por separación comparado con trastorno de ansiedad no debida a separación</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	71.09 **	6	53.28 *	7
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0.51		0.09	
Razón de momios	3.70	1.87–7.34	1.04	0.87–1.24
<b>Trastorno de ansiedad por separación comparado con control no clínico</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	0.00	10	0.00	2
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0		0	
Razón de momios	5.73	4.15–7.92	3.69	1.85–7.35
Razón de momios del control no clínico comparado con la razón de momios del control clínico <sup>c</sup>	6.78 ***		2.32 *	
Razón de momios del control no clínico en comparación con la razón de momios del trastorno de ansiedad no debida a separación <sup>c</sup>	1.13		3.49 ***	
Razón de momios del control clínico en comparación con la razón de momios del trastorno de ansiedad no debida a separación <sup>c</sup>	3.45 ***		0.17	
<b>Tipo de estudio</b>				
<b>Casos y controles</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	74.80 ***	15	79.71***	4
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0.58		0.63	
Razón de momios	3.36	2.09–5.41	1.43	0.59–3.45
<b>Prospectivo</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	68.50**	6	12.57	7
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0.79		0.02	
Razón de momios	4.08	1.75–9.52	1.43	1.11–1.86
<b>Retrospectivo de cohorte</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	0	0	0	0
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0		0	
Razón de momios	2.60	0.98–6.93	1.10	0.80–1.51
Razón de momios de casos y controles en comparación con la razón de momios de prospectivo <sup>c</sup>	0.39		0	
Razón de momios de casos y controles en comparación con la razón de momios de retrospectivo <sup>c</sup>	0.46		0.55	
Razón de momios de prospectivo en comparación con la razón de momios de retrospectivo <sup>c</sup>	0.68		1.25	
<b>Cráterios DSM</b>				
<b>DSM-III/DSM-III-R</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	69.61***	18	70.85***	8
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0.47		0.24	
Razón de momios	3.18	2.11–4.81	1.45	0.94–2.23
<b>DSM-IV/DSM-IV-TR</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	82.65***	3	1.51	4
Heterogeneidad <sup>b</sup>	1.58		0	
Razón de momios	4.79	1.13–20.29	1.14	0.87–1.50
Razón de momios de DSM-III comparada con la razón de momios de DSM-IV <sup>c</sup>	0.53		0.92	

(continúa)

TABLA 2. Resultados Seleccionados de Sesgo de Publicación y Análisis de Sensibilidad (continuación)

Variable	Resultado			
	Trastorno de Pánico	gl o IC del 95%	Trastorno Depresivo Mayor	gl o IC del 95%
<b>Tipo de muestra</b>				
<b>Clínica</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	67.55***	13	3.14	5
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0.38		0.01	
Razón de momios	2.40	1.53–3.76	0.77	0.55–1.07
<b>Población</b>				
Heterogeneidad <sup>a</sup>	68.22***	10	56.51*	7
Heterogeneidad <sup>b</sup>	0.65		0.10	
Razón de momios	5.63	3.01–10.50	1.63	1.18–2.25
Razón de momios de clínica en comparación con la razón de momios de población <sup>c</sup>	2.17*		3.17**	

<sup>a</sup> Los datos representan la varianza entre los estudios como una proporción de la varianza total; se probó la heterogeneidad con el índice estadístico  $I^2$  (heterogeneidad baja = 25%; heterogeneidad moderada = 50%; heterogeneidad alta = 75%). Los valores  $p$  se refieren a la significancia de la  $Q$  estadística (el estadístico  $I^2$  no incluye una prueba de significancia).

<sup>b</sup> La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico  $\tau^2$  que estima la varianza entre estudios.

<sup>c</sup> Los datos representan el valor  $Z$  de la prueba de interacción entre las diferentes categorías de estudios (Altman y Bland [42]).

\*  $p \leq 0.05$ . \*\*  $p \leq 0.01$ . \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

razones de momios fueron sustancialmente influidas por la cantidad de síntomas de ansiedad por separación en el grupo de referencia. Por ejemplo, las razones de momios para el trastorno de pánico a lo largo de la vida en un estudio (6) fue de 51.2 cuando se comparó con un grupo de referencia que no presentaba síntomas de ansiedad por separación, frente a una razón de momios de 28.2 cuando se utilizó un grupo subumbral de referencia con síntomas (T. Brückl, comunicación personal, marzo de 2012). En resumen, la falta de una norma clara con respecto a los grupos de referencia hace difícil comparar los efectos de otros posibles moderadores y sus posibles interacciones. El uso de un grupo de comparación estandarizado permitiría construir enunciados más precisos respecto a los efectos de confusión antes descritos originados por la heterogeneidad.

Dos consideraciones interesantes que no constituyen conclusiones merecen subrayarse. La asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y el trastorno depresivo mayor no fue significativa después de corregir por el sesgo de publicación. Han sido identificadas muchas razones para el sesgo de publicación y la forma de tratar con ella (43,44). El método de corte y relleno imputa la cantidad y los resultados más probables de experimentos no publicados a fin de calcular cuál sería el tamaño del efecto en ausencia de sesgo de publicación (41). No obstante, incluso sin eliminar el sesgo de publicación, el vínculo fue marginalmente significativo. En resumen, los datos sugieren que la relación con la depresión mayor es débil, pero se requieren más pruebas, especialmente estudios longitudinales, para aclararlo. La ausencia de hallazgos respecto de trastornos por consumo de sustancias podría deberse a las muestras investigadas. Los estudios que distinguen entre los hombres y las mujeres podrían descubrir posibles cursos y resultados específicos del género, como en los trastornos por consumo de sustancias, que comúnmente se encuentran entre hombres, pero no en mujeres. Aunque inesperado, el efecto no significativo debido al tipo de estudio y tipo de informante no puede explicarse por el posible efecto de confusión de una fuerte coincidencia con los sujetos clínicos o no clínicos de comparación.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se incluyeron artículos publicados en inglés y alemán, pero no en

otros idiomas. En segundo lugar, las diferencias metodológicas entre los ensayos limitan la generalización de los resultados. Del mismo modo, debido al bajo número de estudios de resultados que investigan la ansiedad en general y los trastornos por uso de sustancias, estos resultados deben considerarse como preliminares y requieren ulterior investigación. En tercer lugar, los diagnósticos de por vida basados en reportes retrospectivos pueden estar sujetos a sesgos de memoria (45), aunque no se encontraron diferencias entre los estudios retrospectivos y prospectivos. Puede ser que la ansiedad por separación sea menos vulnerable a los sesgos de memoria debido a la naturaleza notoria y visible de la enfermedad y al deterioro que causa en las actividades de la vida cotidiana. En cuarto lugar, a pesar de que nuestros datos sugieren una asociación entre el trastorno de ansiedad por separación y una futura patología, no permiten comentarios acerca de la causalidad. Aunque es posible que el trastorno de ansiedad por separación constituya un agente causal de una psicopatología posterior, también es posible que el trastorno de ansiedad por separación durante la niñez y la patología de ansiedad y pánico en adultos puedan ser causados por una vulnerabilidad subyacente común. Lewinsohn *et al.* (7) propusieron que si esto último es cierto, entonces también podría ser verdad que el trastorno de ansiedad por separación sea un marcador de la gravedad de la vulnerabilidad subyacente. El uso de un parámetro cuantitativo de la gravedad del trastorno de ansiedad por separación, como el Inventario de Síntomas de Ansiedad por Separación (46), podría ayudar a arrojar luz sobre el tema. Por último, en razón de que sólo unos pocos estudios abordaron el tema de la comorbilidad de la ansiedad en la infancia o la edad adulta, nuestros resultados no abordan la especificidad de la relación entre el trastorno de ansiedad por separación y los resultados en la edad adulta. Continúa sin esclarecerse si los estudios individuales contaron con la potencia estadística suficiente para detectar una diferencia entre el trastorno de pánico y otros trastornos de ansiedad. Esta dificultad planteada en virtud del diseño observacional y el consiguiente problema naturalista del sesgo de publicación positiva puede no ser rectificado por los procedimientos estadísticos de ajuste, como el método de corte y relleno. Además, es posible que los vínculos

entre el trastorno de ansiedad por separación en la niñez y la futura psicopatología sean atribuibles, por completo o en parte, a la presencia de una enfermedad concomitante (por ejemplo, el trastorno de ansiedad por separación del adulto) (11). Serían necesarios estudios que comparen concretamente niños con otras psicopatologías contra niños sanos con respecto a una futura psicopatología y que controlen la comorbilidad del adulto para estimar correctamente el efecto específico y no específico del trastorno de ansiedad por separación y si se trata de un factor de riesgo específico para el trastorno de pánico o es un factor de riesgo general en lo que atañe a futuros trastornos de ansiedad.

A pesar de estas limitaciones, hemos encontrado claros indicios de una asociación entre el trastorno de ansiedad por separación de la niñez y futuros trastornos de ansiedad y pánico. Estos resultados apoyan una conceptualización de una psicopatología del desarrollo de los trastornos de ansiedad, una perspectiva que se espera que sea fortalecida en el DSM-5 (47). La evidencia preliminar sugiere una vía de desarrollo que puede comenzar en la infancia con una ansiedad exagerada ante los extraños (48). Entender la ansiedad ante los extraños como una tarea del desarrollo dependiente de la edad puede proporcionar una nueva perspectiva a nuestra comprensión de la etiología del trastorno de ansiedad por separación. Las cascadas y tareas del desarrollo están íntimamente relacionadas (49). Por lo tanto, los efectos del funcionamiento desadaptado en un dominio temprano del desarrollo pueden llegar a ser más generalizados o difusos conforme esa función afecta la calidad de la experiencia del niño, amplificando su efecto y finalmente arraigándose como un trastorno más significativo (50). Los niños que sufren de trastorno de ansiedad por separación pueden verse limitados en los primeros años de la vida en lo que se refiere al desarrollo de habilidades para ayudar a lidiar con la ansiedad y las emociones intensas y ambas son importantes para un desarrollo saludable.

No están claros los procesos fisiopatológicos tras la vía de desarrollo en el trastorno de ansiedad por separación. Sin embargo, el inicio temprano del trastorno de ansiedad por separación sugiere que factores genéticos y factores ambientales compartidos pueden ser de singular relevancia (51). Se puede asumir que las influencias ambientales compartidas en la familia disminuyen con la edad y que ejercen sus mayores efectos durante la infancia (52). En concordancia con este supuesto, los estudios en gemelos no han revelado influencias ambientales compartidas –o sólo en menor medida–, sobre los trastornos de ansiedad en la edad adulta (53-55), pero sí muestran una influencia significativa en los niños y adolescentes (52,56,57), lo que representa aproximadamente el 14% - 21% de la varianza (58,59). Estudios psicofisiológicos actuales que postulan una asociación genética única entre el trastorno de ansiedad por separación y el desarrollo de ataques de pánico con inicio en la edad adulta han demostrado que los niños con trastorno de ansiedad por separación exhiben una sensibilidad manifiesta al CO<sub>2</sub> (60-62). Es necesario estudiar otros mecanismos patológicos compartidos tanto por los pacientes con trastorno de ansiedad por separación como por aquellos con trastorno de pánico, como el papel del apego (63). Con respecto a la atención clínica, la evidencia metanalítica de un vínculo con futuros trastornos de ansiedad y pánico subrayan la importancia de reconocer y tratar el trastorno de ansiedad por separación tan pronto como sea posible. Los estudios terapéuticos han demostrado que el trastorno de ansiedad por separación

se puede atender con éxito mediante la terapia cognitivo-conductual de padres e hijos específica para el trastorno (64).

---

Recibido el 9 julio de 2012; revisiones recibidas el 25 de octubre y 28 de noviembre de 2012; aceptado el 4 de diciembre de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12070893). Del Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, University of Basel, Suiza; Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, Mass. EUA.; Faculty of Psychology, Ruhr University Bochum, Alemania y Bern University of Applied Sciences, Suiza. Correo electrónico para correspondencia: Dr. Kossowsky (joe.kossowsky@unibas.ch).

Los autores no reportan relaciones financieras con intereses comerciales.

---

## Referencias

- Allen JL, Lavalley KL, Herren C, Ruhe K, Schneider S: DSM-IV criteria for childhood separation anxiety disorder: informant, age, and sex differences. *J Anxiety Disord* 2010; 24:946-952
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593-602
- 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
- Klein DF: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacology (Berl)* 1964; 5:397-408
- Aschenbrand SG, Kendall PC, Webb A, Safford SM, Flannery-Schroeder E: Is childhood separation anxiety disorder a predictor of adult panic disorder and agoraphobia? A seven-year longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1478-1485
- Brückl TM, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R: Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology: Results from a community study. *Psychother Psychosom* 2007; 76:47-56
- Lewinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE Jr: Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47:548-555
- Manicavasagar V, Silove D, Hadzi-Pavlovic D: Subpopulations of early separation anxiety: relevance to risk of adult anxiety disorders. *J Affect Disord* 1998; 48:181-190
- Silove D, Manicavasagar V, Curtis J, Blaszczyński A: Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder?: a critical review. *Compr Psychiatry* 1996; 37:167-179
- Bandelow B, Alvarez Tichauer G, Späth C, Broocks A, Hajak G, Bleich S, Rütger E: Separation anxiety and actual separation experiences during childhood in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46:948-952
- Silove D, Manicavasagar V, Drobny J: Associations between juvenile and adult forms of separation anxiety disorder: a study of adult volunteers with histories of school refusal. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190:413-415
- Hayward C, Wilson KA, Lagle K, Killen JD, Taylor CB: Parent-reported predictors of adolescent panic attacks. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:613-620
- Biederman J, Petty C, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Rauf A, Scott M, Pollack M, Rosenbaum JF: Childhood antecedents to panic disorder in referred and nonreferred adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:549-561
- Ayuso JL, Alfonso S, Rivera A: Childhood separation anxiety and panic disorder: a comparative study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13:665-671
- Balon R, Yeragani VK, Pohl R: Higher frequency of separation anxiety in panic disorder patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1351
- Battaglia M, Bertella S, Politi E, Bernardeschi L, Perna G, Gabriele A, Bellodi L: Age at onset of panic disorder: influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1362-1364
- Biederman J, Petty C, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Pollack MH, Rosenbaum JF: Patterns of comorbidity in panic disorder and major depression: findings from a nonreferred sample. *Depress Anxiety* 2005; 21:55-60
- Biederman J, Petty CR, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Brauer L, Kaufman B, Rosenbaum JF: Antecedents to panic disorder in nonreferred adults. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1179-1186
- Biederman J, Petty CR, Hirshfeld-Becker DR, Henin A, Faraone SV, Fraire M, Henry B, McQuade J, Rosenbaum JF: Developmental trajectories of anxiety disorders in offspring at high risk for panic disorder and major depression. *Psychiatry Res* 2007; 153:245-252

20. Bittner A, Egger HL, Erkanli A, Jane Costello E, Foley DL, Angold A: What do childhood anxiety disorders predict? *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48:1174–1183
21. Flakierska-Praquin N, Lindström M, Gillberg C: School phobia with separation anxiety disorder: a comparative 20- to 29-year follow-up study of 35 school refusers. *Compr Psychiatry* 1997; 38:17–22
22. Gregory AM, Caspi A, Moffitt TE, Koenen K, Eley TC, Poulton R: Juvenile mental health histories of adults with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2007; 164:301–308
23. Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB: Predictors of panic attacks in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:207–214
24. Hayward C, Killen JD, Taylor CB: The relationship between agoraphobia symptoms and panic disorder in a non-clinical sample of adolescents. *Psychol Med* 2003; 33:733–738
25. Lipsitz JD, Martin LY, Mannuzza S, Chapman TF, Liebowitz MR, Klein DF, Fyer AJ: Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1994; 151:927–929
26. Mroczkowski MM, Goes FS, Riddle MA, Grados MA, Bienvenu OJ 3rd, Greenberg BD, Fyer AJ, McCracken JT, Rauch SL, Murphy DL, Knowles JA, Piacentini J, Cullen B, Rasmussen SA, Geller DA, Pauls DL, Liang KY, Nestadt G, Samuels JF: Separation anxiety disorder in OCD. *Depress Anxiety* 2011; 28:256–262
27. Pine DS, Cohen P, Gurley D, Brook J, Ma Y: The risk for early-adulthood anxiety and depressive disorders in adolescents with anxiety and depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:56–64
28. Pini S, Abelli M, Mauri M, Muti M, Iazzetta P, Banti S, Cassano GB: Clinical correlates and significance of separation anxiety in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:370–376
29. 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
30. Raskin M, Peeke HV, Dickman W, Pinsky H: Panic and generalized anxiety disorders. Developmental antecedents and precipitants. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:687–689
31. Yeragani VK, Meiri PC, Balon R, Patel H, Pohl R: History of separation anxiety in patients with panic disorder and depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79:550–556
32. Otto MW, Pollack MH, Maki KM, Gould RA, Worthington JJ 3rd, Smoller JW, Rosenbaum JF: Childhood history of anxiety disorders among adults with social phobia: rates, correlates, and comparisons with patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2001; 14:209–213
33. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP: STROBE Initiative: The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:344–349
34. Brockwell SE, Gordon IR: A comparison of statistical methods for meta-analysis. *Stat Med* 2001; 20:825–840
35. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177–188
36. Cochran WG: The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika* 1950; 37:256–266
37. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327:557–560
38. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629–634
39. Begg CB, Mazumdar M: Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50:1088–1101
40. Rosenthal R: *Meta-analytic Procedures for Social Research*. Beverly Hills, CA, Sage Press, 1984
41. Duval S, Tweedie R: A nonparametric “trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc* 2000; 95:89–98
42. Altman DG, Bland JM: Interaction revisited: the difference between two estimates. *BMJ* 2003; 326:219
43. Thornton A, Lee P: Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:207–216
44. Møller AP, Jennions MD: Testing and adjusting for publication bias. *Trends Ecol Evol* 2001; 16:580–586
45. Brewin CR, Andrews B, Gotlib IH: Psychopathology and early experience: a reappraisal of retrospective reports. *Psychol Bull* 1993; 113:82–98
46. Silove D, Manicavasagar V, O’Connell D, Blaszczynski A, Wagner R, Henry J: The development of the Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI). *Aust N Z J Psychiatry* 1993; 27:477–488
47. Pine DS, Costello J, Dahl R, James R, Leckman J, Leibenluft E, Klein RG, Rapoport J, Shaffer D, Taylor E, Zeanah C: Increasing the developmental focus in DSM-V: Broad issues and specific potential applications in anxiety, in *The conceptual evolution of DSM-5*. Edited by Rogier DA, Narrow WE, Kuhl EA, Kumpfer DJ. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2011, pp 305–321
48. Lavallee K, Herren C, Blatter-Meunier J, Adornetto C, In-Albon T, Schneider S: Early predictors of separation anxiety disorder: early stranger anxiety, parental pathology and prenatal factors. *Psychopathology* 2011; 44:354–361
49. Masten AS, Roisman GI, Long JD, Burt KB, Obradovic J, Riley JR, Boelcke-Stennes K, Tellegen A: Developmental cascades: linking academic achievement and externalizing and internalizing symptoms over 20 years. *Dev Psychol* 2005; 41:733–746
50. Sroufe LA, Rutter M: The domain of developmental psychopathology. *Child Dev* 1984; 55:17–29
51. Scaini S, Ogliairi A, Eley TC, Zavos HM, Battaglia M: Genetic and environmental contributions to separation anxiety: a meta-analytic approach to twin data. *Depress Anxiety* 2012; 29:754–761
52. Eley TC: Contributions of behavioral genetics research: Quantifying genetic, shared environmental and nonshared environmental influences, in *The developmental psychopathology of anxiety*. Edited by Vasey MW, Dadds MR. Oxford, Oxford University Press, 2001, pp 45–59
53. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ: Childhood parental loss and adult psychopathology in women. A twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:109–116
54. Kendler KS, Prescott CA, Myers J, Neale MC: The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:929–937
55. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS: The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:182–189
56. Eley TC, Rijdsdijk FV, Perrin S, O’Connor TG, Bolton D: A multivariate genetic analysis of specific phobia, separation anxiety and social phobia in early childhood. *J Abnorm Child Psychol* 2008; 36:839–848
57. Topolski TD, Hewitt JK, Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Pickles A, Simonoff E: Genetic and environmental influences on child reports of manifest anxiety and symptoms of separation anxiety and overanxious disorders: a community-based twin study. *Behav Genet* 1997; 27:15–28
58. Feigon SA, Waldman ID, Levy F, Hay DA: Genetic and environmental influences on separation anxiety disorder symptoms and their moderation by age and sex. *Behav Genet* 2001; 31:403–411
59. Eley TC, Bolton D, O’Connor TG, Perrin S, Smith P, Plomin R: A twin study of anxiety-related behaviours in pre-school children. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:945–960
60. Roberson-Nay R, Klein DF, Klein RG, Mannuzza S, Moulton JL 3rd, Guardino M, Pine DS: Carbon dioxide hypersensitivity in separation-anxious offspring of parents with panic disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 67:1171–1177
61. Roberson-Nay R, Eaves LJ, Hettema 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
62. Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Medland SE, Ogliairi A, Tambs K, Spatola CA: A genetically informed study of the association between childhood separation anxiety, sensitivity to CO<sub>2</sub>, panic disorder, and the effect of childhood parental loss. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:64–71
63. Shear MK: Factors in the etiology and pathogenesis of panic disorder: revisiting the attachment-separation paradigm. *Am J Psychiatry* 1996; 153(Suppl):125–136
64. Schneider S, Blatter-Meunier J, Herren C, Adornetto C, In-Albon T, Lavallee K: Disorder-specific cognitive-behavioral therapy for separation anxiety disorder in young children: a randomized waiting-list-controlled trial. *Psychother Psychosom* 2011; 80:206–215

# Investigación Longitudinal Sobre Mortalidad en Anorexia Nerviosa y Bulimia Nerviosa

Debra L. Franko, Ph.D.  
 Aparna Keshaviah, Sc.M.  
 Kamryn T. Eddy, Ph.D.  
 Meera Krishna, B.A.  
 Martha C. Davis, B.A.  
 Pamela K. Keel, Ph.D.  
 David B. Herzog, M.D.

**Objetivo:** Aunque la anorexia nerviosa tiene una alta tasa de mortalidad, nuestra comprensión de los tiempos y de los predictores de mortalidad en los trastornos alimenticios es limitada. Los autores investigaron la mortalidad en un estudio a largo plazo de pacientes con trastornos alimenticios.

**Método:** A partir de 1987, 245 pacientes mujeres con anorexia nerviosa o bulimia nerviosa que solicitaban tratamiento fueron entrevistadas cada seis meses durante una mediana de 9.5 años para obtener evaluaciones semanales sobre los síntomas de los trastornos alimenticios, la comorbilidad, la participación en el tratamiento y el funcionamiento psicosocial. Entre enero de 2007 y diciembre de 2010 (mediana del seguimiento, 20 años), el estado vital fue constatado mediante una búsqueda en el Índice Nacional de Defunciones.

**Resultados:** Se registraron 16 muertes (6.5%) (anorexia nerviosa de por vida, N = 14; bulimia nerviosa sin antecedentes de anorexia nerviosa, N = 2). La razón de mortalidad estandarizada fue de 4.37 (IC del 95% = 2.4–7.3) para la anorexia nerviosa de por vida y de 2.33 (IC del

95% = 0.3–8.4) para la bulimia nerviosa sin antecedentes de anorexia nerviosa. El riesgo de muerte prematura entre pacientes con anorexia nerviosa de por vida llegó al máximo dentro de los primeros 10 años de seguimiento, lo cual dio como resultado una razón de mortalidad estandarizada de 7.7 (IC del 95% = 3.7–14.2). La razón de mortalidad estandarizada varió según la duración de la enfermedad y fue de 3.2 (IC del 95% = 0.9–8.3) para pacientes con anorexia nerviosa de por vida para un periodo de entre cero y 15 años (4/119 murieron), 6.6 (IC del 95% = 3.2–12.1) para aquellas con anorexia nerviosa de por vida durante un periodo > 15 a 30 años (10/67 murieron). Los factores de predicción multivariados de la mortalidad incluyeron: abuso del alcohol, índice de masa corporal bajo y una adaptación social deficiente.

**Conclusiones:** Estos hallazgos resaltan la necesidad de realizar una identificación e intervención precoces y sugieren que una larga duración de la enfermedad, el abuso de sustancias, un peso bajo y un funcionamiento social deficiente elevan el riesgo de mortalidad en el caso de la anorexia nerviosa.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:917–925)

Las tasas de mortalidad en la anorexia nerviosa son más altas que en otros trastornos psiquiátricos (1), pero pocos estudios han examinado cuándo es más probable que ocurra la muerte en el curso de este trastorno alimenticio. Más comúnmente, las tasas de muerte prematura se describen en la razón de mortalidad estandarizada, calculadas como el número de decesos observados durante un periodo dado en una población de interés específica divididas entre el número de fallecimientos esperados en la población general, homologadas por edad, raza y sexo. Un metanálisis de 25 estudios de pacientes con anorexia nerviosa encontró una razón de mortalidad estandarizada de 5.9 en estudios con una duración de seguimiento promedio de 12.8 años (1). Se ha reportado también una razón de mortalidad estandarizada similar de 6.2 a lo largo de 13.4 años de seguimiento (2). Aunque ambas son elevadas, hubo una variabilidad considerable en las razones de mortalidad estandarizadas a través de los estudios incluidos en el metanálisis (1) y estas razones de mortalidad estandarizadas son más bajas que las reportadas en estudios con periodos de seguimiento más cortos (3,4). Tal variabilidad a través de los estudios podría explicarse por las tasas de verificación, el tamaño de la muestra, la gravedad de la enfermedad y la duración del seguimiento, los

cuales pueden diferir sustancialmente de un ensayo a otro. Por lo tanto, resultaría ilustrativo examinar la razón de mortalidad estandarizada en relación con la duración del seguimiento, así como con la duración de la enfermedad para entender si existen periodos de alto riesgo de muerte prematura en los trastornos alimenticios.

Seis estudios longitudinales, incluyendo tres en adolescentes (5–7) y tres en adultos (8–10), han examinado las tasas de mortalidad en el curso del tiempo. Todas estas investigaciones evaluaron pacientes con anorexia nerviosa en el registro de admisión y otra vez en múltiples puntos temporales variables, que oscilaban entre los dos y los 20 años tras la admisión. Cuatro de estos ensayos encontraron que la cantidad de muertes se aumentó conforme se incrementaba la duración del seguimiento y hubo una mayor consistencia en los estudios en adultos que en aquéllos con adolescentes. Sin embargo, no está claro si el riesgo de muerte permaneció constante durante el seguimiento porque cuando menos tres estudios (5,9,10) detectaron que la mayoría de las muertes se registraron en el periodo incipiente del seguimiento.

En la literatura, se desconoce aún en qué punto de la progresión del trastorno es más probable que ocurra la muerte y si existen diferencias

entre los pacientes con anorexia nerviosa que fallecen relativamente temprano en el periodo de seguimiento (o precozmente en el curso del trastorno) y aquéllos que mueren más tarde (tras un curso más prolongado o crónico). Estas dos variables, los puntos temporales de la evaluación de seguimiento y la duración de la enfermedad, son diferentes; los individuos con trastornos alimenticios no necesariamente buscan tratamiento o entran en un estudio en el punto exacto en que cumplen plenamente con los criterios diagnósticos. Para establecer con claridad esta distinción, nuestra primera meta en este estudio longitudinal fue examinar las razones de mortalidad estandarizadas en dos puntos temporales, así como en años variables de la duración de la enfermedad. Tales datos podrían informar si existe un periodo pico de muerte en los trastornos alimenticios. Nuestra segunda meta era examinar los factores que podrían incrementar la vulnerabilidad frente a la muerte prematura. Los estudios han indicado que una superior edad al momento de la admisión al hospital, una mayor duración del trastorno alimenticio, antecedentes de intentos suicidas, el uso de diuréticos, la presencia de síntomas más graves del trastorno alimenticio, el deseo de tener un peso más bajo al momento del ingreso, admisiones repetidas y una comorbilidad psiquiátrica son factores predictivos de mortalidad (2-4,11). Abordamos la pregunta sobre qué variables predicen la mortalidad cuando se examinan en un punto más tardío del seguimiento en este estudio longitudinal. Las variables de predicción incluyeron: síntomas de trastorno alimenticio, comorbilidad, tratamiento y funcionamiento psicosocial evaluados tanto al momento de admisión como a través de entrevistas llevadas a cabo a lo largo del periodo de estudio.

## Método

### Participantes

La muestra consistió en mujeres reclutadas para su participación en el Estudio longitudinal de anorexia y bulimia nerviosa del Hospital General de Massachusetts entre 1987 y 1991. La mayoría de las participantes estaba buscando tratamiento ambulatorio para el trastorno alimenticio. Quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión fueron invitadas a participar: diagnóstico de anorexia nerviosa o bulimia nerviosa según el DSM-III-R; sexo femenino; edad  $\geq 12$  años; residir a 200 millas a la redonda de Boston; anglohablantes y sin evidencia de algún síndrome cerebral orgánico o de enfermedad terminal. De las 294 personas que cumplían con los criterios del ensayo, 250 (85%) estuvieron de acuerdo en participar; cuatro abandonaron el estudio después de la entrevista de ingreso, lo cual dio como resultado una dimensión muestral de 246. Las participantes se reclasificaron según los criterios del DSM-IV, lo que arrojó: 51 con anorexia nerviosa del tipo restrictivo, 85 con anorexia nerviosa del tipo ingesta compulsiva/purga y 110 con bulimia nerviosa. De éstas, 186 (76%) se identificaron como personas con anorexia nerviosa de por vida, la cual se definió como: 1) diagnosticada con anorexia nerviosa al ingresar al estudio ( $N = 136$ ), 2) antecedentes de anorexia nerviosa previa al ingreso al estudio ( $N = 26$ ) ó 3) desarrollar anorexia nerviosa en el curso del estudio ( $N = 24$ ). Dadas nuestras observaciones previas en el sentido de que las personas con anorexia nerviosa de por vida que mueren seguían estando en riesgo aun cuando no exhibían enfermedad activa y nuestros análisis previos que sugieren que los decesos observados entre personas con diagnósticos de bulimia nerviosa al momento del ingreso podrían atribuirse a un diagnóstico de anorexia

nerviosa de por vida (11), decidimos analizar la mortalidad según la presencia de por vida (no sólo el diagnóstico en la admisión) de anorexia nerviosa.

### Procedimiento

Este estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional del Hospital General de Massachusetts. Después de un breve escrutinio telefónico, se citó a las personas para una entrevista en persona a fin de confirmar los diagnósticos de trastornos alimenticios, evaluar otros trastornos psiquiátricos y antecedentes de tratamiento, así como medir talla y peso. Las entrevistas de seguimiento se llevaron a cabo cada seis a 12 meses hasta el año 2000.

### Parámetros

Durante las entrevistas de la incorporación, se evaluó la historia psiquiátrica del eje 1 del periodo de vida de las participantes mediante el Protocolo para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia – Versión de por vida (12), modificado para incluir los criterios diagnósticos del DSM-III-R correspondientes a la anorexia nerviosa y bulimia nerviosa. Las normas de talla y peso de la Metropolitan Insurance Company de 1983 (13) se usaron para calcular el porcentaje del peso corporal ideal.

En el transcurso del estudio, la Evaluación del Intervalo de Seguimiento Longitudinal (*Longitudinal Interval Follow-Up Evaluation*), adaptada para los trastornos alimenticios (14), se usó para evaluar la patología alimenticia, el tratamiento y los trastornos psiquiátricos comórbidos. Una vez que se determinó un diagnóstico, el curso de la psicopatología se codificó, sobre una base de semana a semana, utilizando la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico (11), con puntajes que oscilan entre el 1 (sin síntomas) y el 6 (criterios diagnósticos completos). El trastorno depresivo mayor y los trastornos por abuso de sustancias se calificaron de manera similar.

El funcionamiento psicosocial se evaluó longitudinalmente usando entrevistas semiestructuradas para examinar las relaciones interpersonales y el funcionamiento en el trabajo, en las tareas domésticas y en las actividades recreativas, así como la satisfacción global en la vida y el funcionamiento general (15,16). Las calificaciones se efectuaron en una escala de cinco puntos que oscilaba del 1, sin deterioro, hasta el 5, con deterioro severo. Nos referimos al puntaje global que midió el funcionamiento psicosocial en general como el “puntaje de adaptación social”. La Escala de Evaluación Global del Funcionamiento se utilizó a fin de evaluar el nivel global de la severidad de los síntomas y del deterioro, donde los puntajes más altos indican un mejor funcionamiento. Se han presentado más detalles del ensayo en otra publicación (17).

### Determinación del Estado Vital

El estado vital se determinó en 2010 ejecutando una búsqueda en el Índice Nacional de Defunciones (18). Este índice representa una rama del Centro Nacional para Estadísticas de Salud con una base de datos nacional de certificados de defunción actualizada hasta el 31 de diciembre de 2008, al momento de esta investigación (19). La causa de muerte se obtuvo de los certificados de defunción y, cuando fue posible, se llevaron a cabo entrevistas con los parientes de las participantes fallecidas para recabar datos sobre el periodo inmediatamente previo a su muerte.

La mediana de tiempo desde la incorporación al estudio hasta la última visita de la prueba fue de nueve años (rango, 13 semanas – 12 años) y la mediana de tiempo desde la última visita del ensayo hasta la determinación del estado vital fue de 11 años (rango, 9 semanas – 11 años), lo cual dio como resultado una mediana total de tiempo de seguimiento de 20 años (rango, 13 semanas – 23 años).

### Datos Estadísticos

Para resumir la mortalidad, calculamos las razones de mortalidad brutas, las tasas de mortalidad anual (muertes por años-persona) y las razones de

mortalidad estandarizadas cuantificando el número excedente de muertes en nuestra población de estudio comparado con lo que podría esperarse tras de ajustar por edad, sexo y duración del seguimiento. La cantidad esperada de fallecimientos correspondiente a una población general de mujeres blancas, ajustada por edad, se derivó de las tablas de vida decenales de Massachusetts de 1989 a 1991 (20). Los intervalos de confianza exactos del 95% de Fisher en torno a las razones de mortalidad estandarizadas se calcularon usando puntos de corte de chi cuadrado en percentiles (21). Examinamos cómo cambió el riesgo de muerte a lo largo del tiempo comparando la razón de mortalidad estandarizada por años de seguimiento (0 – 10 años comparados con > 10 – 20 años) y por la duración total del trastorno alimenticio (0 – 15 años comparados con > 15 – 30 años); desde el inicio franco del trastorno alimenticio hasta la última visita del estudio, excluyendo las semanas con recuperación plena del trastorno alimenticio). La comparación formal de las razones de mortalidad estandarizadas por años de seguimiento no se llevó a cabo porque las razones no son independientes y la comparación por duración de la enfermedad no se recomienda porque nuestras razones de mortalidad estandarizadas se obtuvieron por estandarización indirecta (debido al número pequeño de muertes).

Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox con el objeto de identificar los factores de predicción de mortalidad. El supuesto de los riesgos proporcionales y la forma funcional de las covariables continuas se verificaron usando los métodos de Lin *et al.* (22). Puesto que el estatus de mortalidad se determinó para muchas participantes después de la última medición del estudio de las variables del curso, el empleo de covariables dependientes del tiempo no fue posible. En su lugar, resumimos la variabilidad de las variables del curso usando puntajes promedio para las covariables continuas y el porcentaje de semanas por encima o por debajo del punto de corte para las covariables ordinales o categóricas. Todas las covariables analizadas se enlistan en la Tabla 1.

Los análisis univariados se llevaron a cabo en primer término para asegurar que las relaciones no se oscurecieran por la colinealidad entre las covariables; en congruencia con los métodos usados previamente (11), aplicamos conservadoramente un umbral de significancia corregido por Bonferroni de 0.0011 con ajustes por las 46 comparaciones individuales realizadas. Las covariables significativas se introdujeron entonces en los modelos multivariados y se usó una selección gradual de variables (con alfa = 0.01 para ingresar y alfa = 0.05 para permanecer) para identificar un modelo final. Con el propósito de facilitar la comparación con los estudios transversales que examinaron sólo las covariables de la incorporación, llevamos a cabo separadamente una selección automatizada de las variables medidas al momento de la incorporación, a lo largo del curso del estudio y en la última visita de la prueba. Todos los análisis se efectuaron con el programa SAS, versión 9.3 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte).

## Resultados

En conjunto, se observaron 16 muertes (6.5%) entre las 246 participantes (Tabla 2). Entre las 186 personas con antecedentes de anorexia nerviosa de toda la vida, 14 (7.5%) murieron, lo cual se tradujo en una tasa de mortalidad anual de 3.87 muertes por 1,000 años-persona. Tras ajustar por edad, sexo y raza, la razón de mortalidad estandarizada para individuos con anorexia nerviosa de por vida fue de 4.37 (intervalo de confianza exacto [IC] del 95% = 2.4 – 7.3). Entre las 60 participantes con bulimia nerviosa sin antecedentes de anorexia nerviosa, murieron dos (3.3%), lo cual representa una tasa de mortalidad anual de 1.63 muertes por 1,000 años-persona y una razón de mortalidad estandarizada de 2.33 (IC del 95% = 0.3 – 8.4). Cuando se calcularon las razones de mortalidad estandarizadas

según los diagnósticos en la incorporación en lugar de tomar en cuenta la presencia de anorexia nerviosa de por vida, los hallazgos fueron consistentes en cuanto a que las personas con anorexia nerviosa al momento del ingreso presentaban una mortalidad significativamente elevada (6.2 veces la tasa esperada), mientras que aquéllas con un diagnóstico en la incorporación de bulimia nerviosa, no (1.5 veces la tasa esperada, con un traslape en el intervalo de confianza de 1.0). Dada la pequeña cantidad de muertes en el grupo con bulimia nerviosa y el hecho de que el intervalo de confianza para la razón de mortalidad estandarizada incluye 1.0 (sin mortalidad elevada), los análisis adicionales se enfocaron primordialmente en las participantes con anorexia nerviosa de por vida.

De las 16 muertes, cuatro ocurrieron por suicidio (estas cuatro pacientes padecían de anorexia nerviosa). Previamente reportamos que la razón de mortalidad estandarizada del suicidio en nuestra muestra era de 56.9 (11). Sin nuevos suicidios consumados en la muestra, pero con un incremento en la cantidad de los suicidios esperados en la población demográficamente homologada desde nuestro último análisis, la razón de mortalidad estandarizada para el suicidio entre personas con anorexia de por vida en la muestra es ahora sustancialmente inferior y se calcula en 25.2 (IC del 95% = 6.9 – 64.5).

El riesgo de mortalidad prematura pareció disminuir a lo largo del tiempo entre las personas con anorexia nerviosa de por vida. Dentro de los 10 primeros años de seguimiento, la tasa de mortalidad anual para este grupo fue de 5.49 muertes por 1,000 años persona, en comparación con 1.13 muertes por 1,000 años personas en lo sucesivo. La razón de mortalidad estandarizada también varió sustancialmente según el tiempo de seguimiento. Para la duración de seguimiento de entre cero y 10 años (10/186 murieron), la razón de mortalidad estandarizada fue de 7.7 (IC del 95% = 3.7 – 14.2) y para la duración del seguimiento > 10 y hasta 20 años (4/176 murieron), la razón fue de 0.7 (IC del 95% = 0.2 – 1.7). Cuando examinamos la razón de mortalidad estandarizada por duración de la enfermedad, nuevamente encontramos una variación considerable. La razón de mortalidad estandarizada para las personas con un trastorno alimenticio durante cero a 15 años (4/119 murieron) fue de 3.2 (IC del 95% = 0.9 – 8.3), y para aquellas con un trastorno alimenticio que duró > de 15 y hasta 30 años (10/67 murieron), la razón fue de 6.6 (IC del 95% = 3.2 – 12.1). En otras palabras, la razón de mortalidad estandarizada fue más alta dentro de la primera década del estudio comparada con la segunda década y para quienes presentaban una duración más larga de la enfermedad. Específicamente, siete de las 10 pacientes con una duración más larga de la enfermedad murieron en la primera década del estudio (Tabla 2), aunque tres de las cuatro pacientes que murieron en la segunda década también presentaban una duración más larga de la enfermedad. Así, las 10 pacientes que murieron en la primera década no fueron las mismas 10 pacientes con > 15 años con trastorno alimenticio, lo cual sugiere que estas covariables representan información un tanto diferente.

La cantidad de cambios en el diagnóstico de trastorno alimenticio a lo largo del curso del estudio se presenta en la Tabla 2. Nuestro trabajo anterior indicó que, con el tiempo, la mayoría de las personas con un diagnóstico de ingreso de anorexia nerviosa en la muestra

TABLA 1. Resumen de Covariables Analizadas para las Pacientes Mujeres Con Anorexia Nerviosa de por Vida<sup>a</sup>

Variable	Vivas (N = 172)		Murieron (N = 14) <sup>b</sup>	
	Media	DE	Media	DE
<b>Covariable al ingreso</b>				
Edad (años) al inicio del trastorno alimenticio	17	4.6	17	5.9
Edad (años) al incorporarse al estudio	24	6.7	30	7.7
Años del trastorno alimenticio antes de incorporarse al estudio	7	5.7	13	6.9
Índice de masa corporal (IMC)	19	3.2	16	3.4
Porcentaje del peso corporal ideal	84	14.0	74	15.9
	N	%	N	%
<b>Diagnóstico de trastorno alimenticio</b>				
Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	44	26	7	50
Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	79	46	6	43
Bulimia nerviosa	49	28	1	7
Antecedentes de hospitalización por un trastorno alimenticio	77	45	9	64
Antecedentes de abuso de sustancias	25	15	4	29
Antecedentes de trastorno de uso de drogas	19	11	4	29
Antecedentes de trastorno bipolar	13	8	2	14
Cualquier gesto o intento suicida	49	28	7	50
	Media	DE	Media	DE
<b>Covariable del curso</b>				
Años entre la incorporación al estudio y la última visita	9	2.0	6	3.1
Años entre la última visita hasta el último seguimiento o muerte	12	1.7	3	4.2
Años totales con trastorno alimenticio	13	6.8	17	7.0
Número de cambios en el diagnóstico de trastorno alimenticio	2	2.0	1	1.6
<b>Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico</b>				
Puntaje de anorexia nerviosa, porcentaje de semanas $\geq 5$	23	32.7	54	42.3
Puntaje de anorexia nerviosa, última visita	2.3	1.9	4.3	1.8
Pérdida de peso, porcentaje de semanas $\geq 21\%$ – 29% por debajo del peso corporal ideal	20	32.6	50	43.4
IMC, porcentaje de periodos de 13 semanas $< 16$	2	5.8	9	12.1
<b>Covariable de la última visita</b>				
IMC, última visita	21	3.0	17	3.9
<b>Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico</b>				
Puntaje de abuso de alcohol, porcentaje de semanas $\geq 3$	2	6.6	18	29.3
Puntaje de abuso de alcohol, última visita	0.2	0.5	0.9	1.2
Puntaje de trastorno depresivo mayor, porcentaje de semanas $\geq 5$	12	19.5	28	32.5
Puntaje de trastorno depresivo mayor, última visita	2	1.6	3	2.0
Puntaje maniaco, última visita	0.1	0.4	0.3	0.8
<b>Calificación de adaptación social<sup>c</sup></b>				
Promedio durante el estudio	3	0.7	4	1.0
Última visita	3	0.9	4	1.1
<b>Puntaje de la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento</b>				
Promedio durante el estudio	56	9.0	43	11.7
Última visita	57	10.4	42	12.2

<sup>a</sup> Otras variables del curso analizadas incluyeron el porcentaje de semanas de estudio que cumplieron con los siguientes criterios: puntaje de la calificación del estatus psiquiátrico de bulimia  $\geq 5$  (porcentaje de semanas dicotomizadas como arriba comparadas con la mediana o por debajo de ella); ingesta compulsiva/purga (incluyendo emesis, uso de laxantes y diuréticos); otras conductas compensatorias (incluyendo uso de píldoras dietéticas, ayuno y ejercicio vigoroso); puntaje de la calificación del estatus psiquiátrico del abuso de drogas  $\geq 3$ ; hospitalización por un trastorno alimenticio y gestos o intentos suicidas. También se analizaron las sesiones de terapia individual recibidas (media a lo largo del tiempo) y el estado marital en el última visita (soltera; casada o viviendo con un compañero; o separada, divorciada o viuda).

<sup>b</sup> En total, 16 pacientes murieron durante el curso del estudio; dos de las 16 tenía bulimia nerviosa sin historia de anorexia nerviosa.

<sup>c</sup> Las calificaciones respecto a la adaptación social fueron como sigue: 1 = muy buena; 2 = buena; 3 = regular; 4 = mala; 5 = muy mala.

completa experimentaban un cruce entre los subtipos de anorexia nerviosa o entre anorexia nerviosa y bulimia nerviosa; el cruce fue recurrente y bidireccional entre los subtipos (23,24). Por contraste, el cruce de bulimia nerviosa con anorexia nerviosa en personas sin antecedentes de anorexia nerviosa al momento de la incorporación fue menos común (23). Cabe destacar que dos de las tres pacientes

con diagnóstico de bulimia nerviosa al momento de la incorporación que murieron no cumplían con los criterios de anorexia nerviosa durante el curso del seguimiento ni tenían antecedentes de anorexia nerviosa al momento de la incorporación. Es posible que las asociaciones entre la mortalidad y los diagnósticos de trastornos alimenticios dependan del momento del curso de la enfermedad

TABLA 2. Características Clínicas de 16 Mujeres Con un Trastorno Alimenticio que Murieron Durante el Curso del Estudio

Participante	Diagnóstico de Trastorno Alimenticio al Momento de la Incorporación	Anorexia Nerviosa de Por Vida	Edad en la Incorporación (Años)	Edad al Morir (Años)	Años con Trastorno Alimenticio en la Incorporación	Años Totales con Trastorno Alimenticio	Cantidad de Cambios en el Diagnóstico del Trastorno Alimenticio	Porcentaje por Debajo del Peso Corporal Ideal en la Última Visita	Años Entre la Incorporación y la Muerte	Años Entre la Última Visita y la Muerte	Causa de Muerte
1	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	39	39	19.9	20.4	0	30 – 39	0.8	0.4	Suicidio
2	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	32	44	20.6	22.1	0	21 – 29	12.5	11.0	Complicaciones de paro cardíaco con reanimación; intoxicación aguda con metadona, diazepam y clorhidrato
3	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	21	29	0.9	5.7	6 <sup>a</sup>	6 – 9	8.2	0.7	Suicidio
4	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	43	52	7.4	15.4	0	≥ 40	9.1	1.1	Insuficiencia respiratoria debido a esclerosis lateral amiotrófica
5	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	29	36	9.7	17.0	0	10 – 14	7.7	0.5	Suicidio
6	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	26	43	11.0	19.5	0	21 – 29	17.1	8.7	Hemorragia gastrointestinal, úlcera esofágica
7	Anorexia nerviosa, tipo restrictivo	Sí	30	48	13.2	21.5	0	10 – 14	18.0	9.7	Lesión cerebral anóxica, choque séptico
8	Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	Sí	29	38	15.3	23.6	2	10 – 14	9.1	0.9	Neumonía fúngica
9	Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	Sí	20	24	8.1	10.6	1	6 – 9	4.9	2.4	Arritmia cardíaca, trastorno convulsivo
10	Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	Sí	43	45	24.9	27.2	2	21 – 29	2.4	0.2	Intoxicación aguda con metanol
11	Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	Sí	30	39	12.9	14.0	2 <sup>a</sup>	10 – 14	9.8	0.3	Paro cardiopulmonar, cardiopatía vascular, diabetes mellitus
12	Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	Sí	30	35	16.8	20.1	1	≥ 40	5.3	2.0	Suicidio
13	Anorexia nerviosa, tipo ingesta compulsiva/purga	Sí	33	38	17.6	22.9	1	≥ 40	5.8	0.5	Insuficiencia cardiorrespiratoria, insuficiencia hepática, cirrosis

continúa

TABLA 2. Características Clínicas de 16 Mujeres Con un Trastorno Alimenticio que Murieron Durante el Curso del Estudio (continuación)

Participante	Diagnóstico de Trastorno Alimenticio al Momento de la Incorporación	Anorexia Nerviosa de Por Vida	Edad en la Incorporación (Años)	Edad al Morir (Años)	Años con Trastorno Alimenticio en la Incorporación	Años Totales con Trastorno Alimenticio	Cantidad de Cambios en el Diagnóstico del Trastorno Alimenticio	Porcentaje		Años Entre la Última Visita y la Muerte	Causa de Muerte
								e por Debajo del Peso Corporal Ideal en la Última Visita	Años Entre la Incorporación y la Muerte		
14	Bulimia nerviosa	Sí	18	35	2.5	2.5	1 <sup>b</sup>	6 – 9	17.3	9.1	Abuso crónico de etanol con cirrosis hepática precoz
15	Bulimia nerviosa	No	20	35	0.9	10.2	0	6 – 9	15.2	6.0	Bronconeumonía aguda, glioma cerebral
16	Bulimia nerviosa	No	30	40	20.2	29.7	0	6 – 9	10.5	1.0	Prolapso de la válvula mitral

<sup>a</sup> La participante se recuperó del trastorno alimenticio durante el seguimiento, pero subsecuentemente recayó.

<sup>b</sup> La participante se había recuperado del trastorno alimenticio para el momento de su última visita del estudio.

en que se valore el estatus diagnóstico. Es importante señalar, sin embargo, que un examen del cruce diagnóstico en nuestros análisis de los factores de predicción indicó que no fue un elemento predictivo significativo de mortalidad.

Los valores de las covariables determinados al momento de la incorporación y de las variables del curso examinadas como predictores de mortalidad se resumen en la Tabla 1. Aunque la edad promedio al inicio del trastorno alimenticio fue similar entre las participantes que seguían con vida en el último seguimiento y aquellas que murieron prematuramente, quienes seguían con vida en el último seguimiento entraron al estudio a una edad mucho más temprana que quienes murieron prematuramente, lo cual indica que quienes habían muerto tuvieron una duración más larga de la enfermedad antes de incorporarse al ensayo y, a su vez, podría reflejar los retrasos entre el inicio del trastorno alimenticio y la búsqueda de tratamiento.

Como se muestra en la curva de supervivencia (Figura 1), mientras que fue más probable que las personas sin anorexia nerviosa de por vida murieran más tarde en el periodo de estudio, la mayoría de los decesos entre aquellas con anorexia nerviosa de por vida ocurrió en momentos variables dentro de los 10 primeros años de seguimiento. Además, en tanto que la anorexia nerviosa de por vida pareció conferir un riesgo mayor de mortalidad, de todas formas la tasa global de mortalidad fue baja en ambos grupos (la supervivencia a 20 años del ingreso al estudio entre las personas con y sin anorexia nerviosa de por vida fue del 92% y el 97%, respectivamente).

Los factores de predicción univariados significativos (antes y después de la corrección de Bonferroni) se presentan en la Tabla 3. Después de aplicar por separado una selección de modelo automatizada a las variables significativas al momento de la incorporación, a las del curso y a las de la última visita, la duración de la enfermedad fue la única variable significativa que predijo la mortalidad. Entre las variables del curso, el porcentaje de semanas con abuso de alcohol y el porcentaje de semanas con índice de masa corporal (IMC) bajo (< 16) permanecieron en el modelo. Entre las covariables de la última visita, el abuso de alcohol, el IMC y el puntaje de

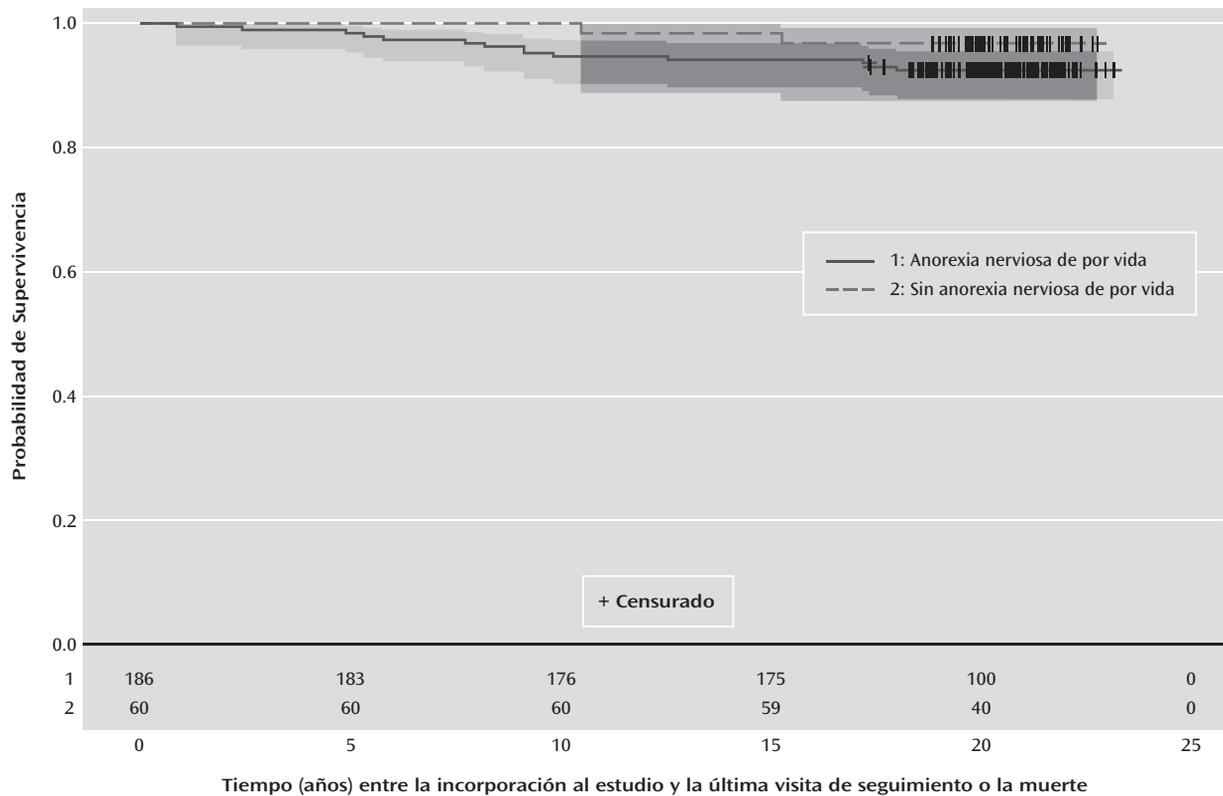
la adaptación social permanecieron significativos. Para determinar cuáles de las variables juntas tomando en cuenta las de la incorporación, las del curso y las de la última visita, mejor predecían la mortalidad, llevamos a cabo una última selección gradual automatizada que arrojó como resultado tres variables que permanecieron significativas: el porcentaje de semanas con abuso de alcohol, el IMC en la última visita y el puntaje de la adaptación social en la última visita. Finalmente, para explicar el hecho de que, por definición, la última visita del estudio estaba más cercana al momento de la muerte que del momento del último seguimiento para quienes seguían con vida, forzamos la edad al momento de la incorporación en el modelo final para dar cuenta del paso del tiempo calendario. Tanto la significancia como la dirección del efecto de las covariables se mantuvieron en el modelo final después de ajustar por la edad.

Para entender los factores reflejados por el puntaje de adaptación social, comparamos los componentes de la adaptación social en la última visita por estatus de mortalidad. Las mujeres que murieron presentaban un deterioro entre moderado y grave en cuanto al empleo ( $t = -4.92$ ,  $gl = 160$ ,  $p < 0.0001$ ), un deterioro entre moderado y grave en cuanto al funcionamiento doméstico ( $t = -4.24$ ,  $gl = 174$ ,  $p < 0.0001$ ) y relaciones interpersonales entre regulares y deficientes con amigos ( $t = -2.96$ ,  $gl = 184$ ,  $p = 0.003$ ) y con los hermanos ( $t = -2.35$ ,  $gl = 184$ ,  $p = 0.02$ ) y era más probable que fueran solteras ( $p$  exacta de Fisher = 0.07). Asimismo tenían un goce de actividades recreativas entre regular y deficiente ( $t = -3.00$ ,  $gl = 184$ ,  $p = 0.003$ ) y una satisfacción global baja ( $t = -2.88$ ,  $gl = 184$ ,  $p = 0.004$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a las relaciones interpersonales con las parejas o los padres.

## Discusión

Nuestros análisis revelaron que las pacientes con anorexia nerviosa de por vida presentaban tasas de mortalidad prematura más altas que la población general y que el riesgo de muerte prematura

FIGURA 1. Curva de Supervivencia que Compara a las Pacientes Mujeres Con y Sin Antecedentes de Anorexia Nerviosa de Toda la Vida



era superior en los primeros 10 años de seguimiento y entre las personas con enfermedad de duración más larga. Este hallazgo puede explicarse por el hecho de que la mayoría de las mujeres que murió entró al estudio con una duración larga de la enfermedad. Con una excepción, aquellas que murieron reportaron una duración de la enfermedad que abarcaba de siete a 25 años antes de ingresar en el estudio. Podría ser que sus decesos tendieron a ocurrir precozmente en el ensayo porque ya habían padecido un trastorno alimenticio por un extenso periodo. Así, mientras que las tasas de mortalidad con la anorexia nerviosa variaban en función del momento del curso del estudio longitudinal en que se evaluaba la mortalidad, así como en función de la duración del trastorno, parece probable que la cronicidad sea un factor crucial en la muerte prematura.

En algunos estudios (25), aunque no en todos (26,27), se ha reportado que la razón de mortalidad estandarizada correspondiente a la bulimia nerviosa era menor que la de la anorexia nerviosa. No obstante, resulta interesante que a dos de las tres mujeres con bulimia nerviosa que murieron en nuestro estudio nunca se les diagnosticó anorexia nerviosa. Las investigaciones futuras podrían indagar las causas de muerte en la bulimia nerviosa, así como los potenciales factores de predicción, al combinar conjuntos de datos a fin de lograr tamaños muestrales adecuados.

La edad y la causa de muerte en esta muestra de pacientes con anorexia nerviosa son dignas de mención. Todos los decesos, excepto tres, ocurrieron en la adultez media entre los 35 y 48 años, lo cual sugiere que para las mujeres con largos antecedentes de

trastornos alimenticios, la adultez media es un periodo con un riesgo de morir particularmente alto. Además, las causas de defunción, con pocas excepciones (por ej., esclerosis lateral amiotrófica), pudieron haberse relacionado con los síntomas del trastorno alimenticio, aunque dado el lapso entre la última entrevista y la muerte, no podemos abordar esta cuestión de manera definitiva. En el caso de los cuatro suicidios, las causas de muerte representan métodos extremos con alta letalidad (28).

Aunque algunas variables de predicción resultaron significativas en los análisis univariados, el abuso de alcohol en el transcurso del estudio y el IMC y la adaptación social en la última entrevista siguieron siendo significativos en los análisis multivariados. Nuestros primeros análisis a 10 años de seguimiento encontraron que una más prolongada enfermedad al momento de la incorporación y la gravedad del trastorno por abuso de alcohol durante el seguimiento incrementaban el riesgo de mortalidad (11). A lo largo del periodo más largo de seguimiento, el grado de peso bajo y el puntaje de adaptación social en la última visita también surgieron como factores de predicción multivariados significativos de mortalidad.

La adaptación social ha estado vinculada con la mortalidad en el caso de la depresión y del abuso de sustancias (29,30). Mientras que resulta difícil saber de qué manera la adaptación social deficiente podría estar relacionada con la mortalidad (esto es, directamente, en concierto con una comorbilidad, o como un reflejo de la gravedad de trastorno alimenticio), nuestros hallazgos indican que evaluar la calidad de las relaciones, la capacidad para el trabajo, así como el

TABLA 3. Predictores Univariados Significativos de la Mortalidad Entre Pacientes Mujeres Con Anorexia Nerviosa de Por Vida

Factor de Predicción Univariado	Punto Temporal	Cálculo	Error Estándar	Razón de Riesgo	IC del 95%	p
Edad (años)	Incorporación	0.10	0.031	1.68	1.2 – 2.3 <sup>a</sup>	0.0009**
Diagnóstico de trastorno alimenticio	Última visita	–	–	–		0.04*
Diagnóstico de trastorno alimenticio	Última visita (bulimia nerviosa comparada con anorexia nerviosa de tipo restrictivo)	–2.15	1.049	0.12	0.02 – 0.9	0.04*
Diagnóstico de trastorno alimenticio, última visita	Última visita (recuperación completa del trastorno alimenticio comparado con anorexia nerviosa de tipo restrictivo)	–2.38	1.049	0.092	0.01 – 0.7	0.02*
Años de trastorno alimenticio	Incorporación	0.13	0.036	1.94	1.4 – 2.8 <sup>a</sup>	0.0002**
Años de trastorno alimenticio	Total	0.078	0.034	1.47	1.0 – 2.1 <sup>a</sup>	0.03*
Anorexia nerviosa Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Porcentaje de semanas ≥ 5	0.020	0.0065	1.22	1.1 – 1.4 <sup>b</sup>	0.002*
Anorexia nerviosa Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Última visita	0.64	0.20	1.89	1.3 – 2.8	0.002**
Bulimia nerviosa Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Porcentaje de semanas ≥ 5 – arriba comparado con la mediana o debajo de ella (6.5%)	–1.33	0.65	0.27	0.1 – 0.9 <sup>b</sup>	0.04*
Porcentaje del peso corporal ideal	Incorporación	–5.68	2.17	0.57	0.4 – 0.9 <sup>b</sup>	0.009*
Pérdida de peso	Porcentaje de semanas ≥ 21% – 29% por debajo del peso corporal ideal	0.019	0.0063	1.21	1.1 – 1.4 <sup>b</sup>	0.003*
Pérdida de peso	Última visita	–	–	–		0.04*
Pérdida de peso	Última visita; 6% – 9% comparado con 21% - 29% por debajo del peso corporal ideal	–2.01	0.69	0.13	0.0 – 0.5	0.004*
IMC	Incorporación	–0.29	0.10	0.75	0.6 – 0.9	0.005*
IMC	Porcentaje de periodos de 13 semanas < 16	0.077	0.022	2.15	1.4 – 3.3 <sup>b</sup>	0.0004**
IMC	Última visita	–0.39	0.084	0.68	0.6 – 0.8 <sup>b</sup>	< 0.0001**
Abuso de alcohol Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Porcentaje de semanas ≥ 3	0.048	0.0096	1.61	1.3 – 1.9 <sup>b</sup>	< 0.0001**
Abuso de alcohol Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Última visita	0.94	0.24	2.55	1.6 – 4.1	< 0.0001**
Trastorno depresivo mayor Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Porcentaje de semanas ≥ 5	0.021	0.0082	1.23	1.0 – 1.4 <sup>b</sup>	0.01*
Trastorno depresivo mayor Puntaje en la Escala de Calificación del Estado Psiquiátrico	Última visita	0.44	0.14	1.56	1.2 – 2.0	0.001*
Puntaje de adaptación social	Promedio durante el estudio	1.41	0.31	4.10	2.2 – 7.5	< 0.0001**
Puntaje de adaptación social	Última visita	1.29	0.27	3.64	2.21 – 6.2	< 0.0001**
Puntaje en la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento	Promedio durante el estudio	–0.11	0.027	0.32	0.2 – 0.5 <sup>b</sup>	< 0.0001**
Puntaje en la Escala de Evaluación Global del Funcionamiento	Última visita	–0.11	0.023	0.34	0.2 – 0.5 <sup>b</sup>	< 0.0001**

<sup>a</sup> La razón de riesgo se calcula para un incremento de 5 años en la covariable.

<sup>b</sup> La razón de riesgo se calcula para un incremento de 10 unidades en la covariable.

\* Indica significancia a un nivel alfa de 0.05; \*\* indica significancia en un nivel alfa corregido por Bonferroni de 0.0011.

grado de deterioro del funcionamiento psicosocial es vital cuando se trabaja con pacientes con anorexia nerviosa. Los esfuerzos recientes que examinan la atención a individuos con anorexia

nerviosa de largo plazo son importantes, dado lo poco que se sabe acerca de cómo tratar a los pacientes con un trastorno alimenticio crónico (31,32).

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen la amplitud y el buen mantenimiento de la muestra, la dilatada duración del seguimiento y la cuidadosa valoración de los diagnósticos. Las limitaciones incluyen que la evaluación de la comorbilidad estuvo limitada al abuso de sustancias y la depresión, así como el que no hubiese datos longitudinales disponibles entre la última visita del estudio y la valoración de la mortalidad, lo cual constituyó un periodo prolongado en algunos casos. Así, es posible que la mortalidad se haya visto afectada por eventos vitales no observados que tuvieron lugar entre la última visita del estudio y la muerte. Además, el Índice Nacional de Defunciones no reporta decesos que ocurren fuera de los Estados Unidos.

En conclusión, la anorexia nerviosa sigue siendo un trastorno con altas tasas de mortalidad y uno para el cual los tratamientos efectivos aún son difíciles de encontrar (33). Nuestros hallazgos destacan la necesidad de una pronta identificación e intervención y sugieren que entre quienes tienen una enfermedad de larga duración, particularmente cuando están presentes el abuso de sustancias, el bajo peso o un funcionamiento psicosocial deficiente, el riesgo de mortalidad se incrementa sustancialmente.

---

Presentado parcialmente en la Conferencia Internacional sobre Trastornos Alimenticios 2012, Austin, Texas, 3 – 5 de mayo de 2012. Recibido el 2 de julio de 2012; revisiones recibidas el 24 de octubre, el 1º de noviembre y el 7 de diciembre de 2012; aceptado el 3 de enero de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12070868). Del Harris Center for Education and Advocacy in Eating Disorders y el Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston; Department of Counseling and Applied Educational Psychology, Northeastern University, Boston; y el Department of Psychology, Florida State University, Tallahassee, Florida. Dirigir la correspondencia al Dr. Franko (d.franko@neu.edu).

Los autores no declaran relaciones financieras con intereses comerciales.

Apoyado por las subvenciones de los NIMH R01 MH-38333 (al Dr. Herzog) y R03 MH-094832 (al Dr. Eddy y al Dr. Herzog).

## Referencias

- Arcelus J, Mitchell A, Wales J, Nielsen S: Is there an elevated mortality rate in anorexia nervosa and other eating disorders? a meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:724–731
- Papadopoulou FC, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L: Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 2009; 194:10–17
- Button EJ, Chadalavada B, Palmer RL: Mortality and predictors of death in a cohort of patients presenting to an eating disorders service. *Int J Eat Disord* 2010; 43:387–392
- Huas C, Caille A, Godart N, Foulon C, Pham-Scottet A, Divac S, Dechartres A, Lavoisy G, Guelfi JD, Rouillon F, Falissard B: Factors predictive of ten-year mortality in severe anorexia nervosa patients. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123:62–70
- Steinhausen HC, Seidel R, Winkler Metzke C: Evaluation of treatment and intermediate and long-term outcome of adolescent eating disorders. *Psychol Med* 2000; 30:1089–1098
- Herpertz-Dahlmann B, Müller B, Herpertz S, Heussen N, Hebebrand J, Remschmidt H: Prospective 10-year follow-up in adolescent anorexia nervosa: course, outcome, psychiatric comorbidity, and psychosocial adaptation. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42:603–612
- Strober M, Freeman R, Morrell W: The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10-15 years in a prospective study. *Int J Eat Disord* 1997; 22:339–360
- Ratnasuriya RH, Eisler I, Szmukler GI, Russell GF: Anorexia nervosa: outcome and prognostic factors after 20 years. *Br J Psychiatry* 1991; 158:495–502
- Löwe B, Zipfel S, Buchholz C, Dupont Y, Reas DL, Herzog W: Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med* 2001; 31:881–890
- Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S: Twelve-year course and outcome predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006; 39:87–100
- Keel PK, Dorner DJ, Eddy KT, Franko D, Charatan DL, Herzog DB: Predictors of mortality in eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:179–183
- Spitzer RL, Endicott J: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)*, 3rd ed. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1979
- Metropolitan Life Insurance Company: 1983 metropolitan height and weight tables. *Stat Bull Metrop Life Found* 1983; 64:3–9
- Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott P, Andreasen NC: The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation: a comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:540–548
- Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Turvey CL, Endicott J, Keller MB: The Range of Impaired Functioning Tool (LIFE-RIFT): a brief measure of functional impairment. *Psychol Med* 1999; 29:869–878
- Leon AC, Solomon DA, Mueller TI, Endicott J, Posternak M, Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Keller MB: A brief assessment of psychosocial functioning of subjects with bipolar I disorder: the LIFE-RIFT. *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation-Range Impaired Functioning Tool*. *J Nerv Ment Dis* 2000; 188:805–812
- Herzog DB, Dorner DJ, Keel PK, Selwyn SE, Ekblad ER, Flores AT, Greenwood DN, Burwell RA, Keller MB: Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: a 7.5-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:829–837
- Horm J: *National Death Index User's Manual, Appendix A: Assignment of Probabilistic Scores to National Death Index Record Matches*. Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics, 1996
- Calle EE, Terrell DD: Utility of the National Death Index for ascertainment of mortality among cancer prevention study II participants. *Am J Epidemiol* 1993; 137:235–241
- National Center for Health Statistics: *U.S. Decennial Life Tables for 1989–91, vol 2, State Life Tables, No 22, Massachusetts*. Hyattsville, Md, National Center for Health Statistics, 1998
- Ulm K: A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol* 1990; 131: 373–375
- Lin D, Wei LJ, Ying Z: Checking the cox model with cumulative sums of martingale-based residuals. *Biometrika* 1993; 80:557–572
- Eddy KT, Dorner DJ, Franko DL, Tahilani K, Thompson-Brenner H, Herzog DB: Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V. *Am J Psychiatry* 2008; 165:245–250
- Eddy KT, Swanson SA, Crosby RD, Franko DL, Engel S, Herzog DB: How should DSM-V classify eating disorder not otherwise specified (EDNOS) presentations in women with lifetime anorexia or bulimia nervosa? *Psychol Med* 2010; 40:1735–1744
- Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW: Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14:406–414
- Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, Raymond NC, Specker S, Eckert ED, Mitchell JE: Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1342–1346
- Crow SJ, Swanson SA, Peterson CB, Crosby RD, Wonderlich SA, Mitchell JE: Latent class analysis of eating disorders: relationship to mortality. *J Abnorm Psychol* 2012; 121:225–231
- Holm-Denoma JM, Witte TK, Gordon KH, Herzog DB, Franko DL, Fichter M, Quadflieg N, Joiner TE Jr: Deaths by suicide among individuals with anorexia as arbiters between competing explanations of the anorexia-suicide link. *J Affect Disord* 2008; 107:231–236
- Feigelman W, Gorman BS: Prospective predictors of premature death: evidence from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *J Psychoactive Drugs* 2010; 42:353–361
- Holwerda TJ, Beekman AT, Deeg DJ, Stek ML, van Tilburg TG, Visser PJ, Schmand B, Jonker C, Schoevers RA: Increased risk of mortality associated with social isolation in older men: only when feeling lonely? results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL). *Psychol Med* 2012; 42:843–853
- Bamford BH, Mountford VA: Cognitive behavioural therapy for individuals with longstanding anorexia nervosa: adaptations, clinician survival and system issues. *Eur Eat Disord Rev* 2012; 20:49–59
- Wonderlich S, Mitchell JE, Crosby RD, Myers TC, Kadlec K, Lahaise K, Swan-Kremer J, Dokken J, Lange M, Dinkel J, Jorgensen M, Schander L: Minimizing and treating chronicity in the eating disorders: a clinical overview. *Int J Eat Disord* 2012; 45:467–475
- Keel PK, Brown TA: Update on course and outcome in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2010; 43:195–204