

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Atención Multidisciplinaria de la Depresión Prestada en el Consultorio Versus Basada en Telemedicina en Centros Rurales de Salud Calificados Federalmente: Un Estudio de Efectividad Pragmático, con Asignación Aleatoria y Comparativo
John C. Fortney, Ph.D. *et al.* 6

Los Trastornos del Sueño Como Sello Distintivo del TEPT: ¿En Dónde Nos Encontramos?
Anne Germain, Ph.D. 18

Protección de la Confidencialidad en la Investigación en Seres Humanos
Bryon Adinoff, M.D. *et al.* 30

Julio 2013

Volumen 1 • Número 11

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ajp.psychiatryonline.org

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Washington, D. C. y Londres, RU.

Derechos de Autor 2012. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la producción. 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)

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

Por ninguna razón APA, sus directores, representantes, agentes y empleados tienen responsabilidad u obligación en la exactitud de la traducción, por cualquier error u omisión, o por cualquier consecuencia generada por ésta. Content Ed Net, S.A. de C.V. es el único responsable de la traducción de este reimpreso.

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-08131520-AA

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

Artículos

- 6 Atención Multidisciplinaria de la Depresión Prestada en el Consultorio Versus Basada en Telemedicina en Centros Rurales de Salud Calificados Federalmente: Un Estudio de Efectividad Pragmático, con Asignación Aleatoria y Comparativo.
Practice-Based Versus Telemedicine-Based Collaborative Care for Depression in Rural Federally Qualified Health Centers: A Pragmatic Randomized Comparative Effectiveness Trial.
John C. Fortney, Jeffrey M. Pyne, Sip B. Mouden, Dinesh Mittal, Teresa J. Hudson, Gary W. Schroeder, David K. Williams, Carol A. Bynum, Rhonda Mattox, Kathryn M. Rost.

- 18 Los Trastornos del Sueño como Sello Distintivo del TEPT: ¿En Dónde Nos Encontramos?.
Sleep Disturbances as the Hallmark of PTSD: Where Are We Now?.
Anne Germain.
- 30 Protección de la Confidencialidad en la Investigación en Seres Humanos.
Protecting Confidentiality in Human Research.
Bryon Adinoff, Robert R. Conley, Stephan F. Taylor, Linda L. Chezem.
-

En México la investigación científica en el campo de la psicofarmacología ha tenido un gran desarrollo a partir de la década de los noventa, las normas y reglamentos para ello tienen ahora un mayor y mejor control y por ende una participación más activa tanto del sector salud como de la industria químico-farmacéutica. Algunos de los aspectos más importantes en la investigación psicofarmacológica son los relacionados a la protección de la confidencialidad y la obtención del consentimiento informado tanto del paciente que va ser integrado a la investigación como de algún representante legal. En estas tareas existe una creciente supervisión por parte de los comités de ética e investigación de las instituciones en donde se efectúan los protocolos y también una mayor acción regulatoria por parte de la COFEPRIS.

En este número 11 de la revista de la APA autorizada para México hemos considerado importante conocer el estudio y las propuestas que al respecto presenta el Dr. Bryon Adinoff y sus colaboradores sobre el tema de la confidencialidad en la investigación de seres humanos, ya que en la actualidad en nuestro país hay aún muchas acciones y propuestas que debemos contemplar, especialmente los especialistas en Psiquiatría.

Asimismo incluimos un estudio que reexamina la hipótesis de que el movimiento ocular rápido constituye la característica toral del trastorno por estrés postraumático. Sometemos también a su consideración un trabajo sobre la terapéutica para la depresión impartida a distancia; se trata de la telemedicina, la cual reúne e integra de manera virtual a profesionales de la salud mental en entornos de atención primaria. Confiamos en que la selección de artículos de este número les sea útil para ofrecer una mejor atención a los pacientes.

ATTE.

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

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

EDITOR RESPONSABLE
Robert Freedman, M.D.

COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

REDACCION

Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

Gerente de Producción

Susan Westrate

Editores Auxiliares

Katie Duffy
Angela Moore

Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

Asistente Editorial

Linda LaCour

Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal
Laura English
Rachel Hogg
Russell A. Scholl

CONSEJO EDITORIAL

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 • correo electrónico: apa@psych.org



MESA DIRECTIVA 2013 - 2014 OFFICERS

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

ASAMBLEA

Vocal	Melinda L. Young, M.D.
Vocal Electo	Jenny L. Boyer, M.D.
Secretario	Glenn A. Martin, M.D.

OFICINA DEL DIRECTOR MÉDICO

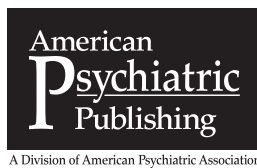
Director Médico y Director Ejecutivo James H. Scully, Jr., M.D.

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.

EDITORIA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: ajp.psychiatryonline.org

Atención Multidisciplinaria de la Depresión Prestada en el Consultorio *Versus* Basada en Telemedicina en Centros Rurales de Salud Calificados Federalmente: Un Estudio de Efectividad Pragmático, con Asignación Aleatoria y Comparativo

John C. Fortney, Ph.D.

Jeffrey M. Pyne, M.D.

Sip B. Mouden, M.S., C.R.C.

Dinesh Mittal, M.D.

Teresa J. Hudson, Pharm.D.

Gary W. Schroeder, Ph.D.

David K. Williams, Ph.D.

Carol A. Bynum, Ph.D.

Rhonda Mattox, M.D.

Kathryn M. Rost, Ph.D.

Objetivo: La atención multidisciplinaria en el consultorio es una práctica basada en la evidencia que es compleja y difícil de implementar en los consultorios de atención primaria más pequeños que carecen de especialistas en salud mental entre su personal. La atención multidisciplinaria basada en la telemedicina reúne e integra de manera virtual a profesionales de la salud mental en entornos de atención primaria. El objetivo del presente estudio multicéntrico, pragmático, comparativo y con asignación aleatoria consistió en comparar los resultados de pacientes asignados a atención multidisciplinaria prestada en el consultorio y basada en telemedicina.

Método: De 2007 a 2009, pacientes de centros de salud calificados federalmente para prestar servicios a poblaciones médicamente subatendidas fueron sometidos a un escrutinio de depresión y se incorporó y se dio seguimiento durante 18 meses a 364 pacientes que resultaron positivos. Aquellos asignados a atención multidisciplinaria prestada en el consultorio recibieron atención médica basada en la evidencia administrada por un profesional de la salud de atención primaria y una enfermera coordinadora de servicios que estaban presentes físicamente. Aquellos asignados a atención multidisciplinaria basada en telemedicina recibieron atención médica basada en la evidencia administrada

por un profesional de la salud de atención primaria presente físicamente y por un equipo ubicado a distancia: una enfermera coordinadora de la atención médica y un farmacéutico por vía telefónica y un psicólogo y un psiquiatra por medio de videoconferencia. Los criterios principales de valoración clínica fueron la respuesta al tratamiento, la remisión y el cambio en la severidad de la depresión.

Resultados: Se observaron efectos principales significativos de grupo tanto en la respuesta (razón de momios = 7.74, IC del 95% = 3.94 - 15.20) como en la remisión (razón de momios = 12.69, IC del 95% = 4.81 - 33.46), así como un efecto significativo de interacción global entre el grupo y el tiempo en la severidad de la depresión en la Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins, con reducciones superiores en la severidad en el curso del tiempo entre los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina. Las mejoras en los resultados parecieron atribuibles a una fidelidad superior a la base de evidencia de la atención multidisciplinaria en el grupo tratado con telemedicina.

Conclusiones: La contratación de un equipo remoto de atención multidisciplinaria basada en telemedicina puede producir mejores resultados que implementar una atención multidisciplinaria en el consultorio con el personal disponible localmente.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:414-425)

Las prácticas complejas basadas en la evidencia son difíciles de implementar con fidelidad en la atención médica habitual. Una de dichas prácticas basadas en la evidencia, la atención multidisciplinaria en el consultorio, involucra la presencia física de profesionales de la salud de atención primaria, especialistas en salud mental y coordinadores de servicios médicos colaborando juntos en un entorno de atención primaria. Se ha demostrado que la atención multidisciplinaria prestada en el consultorio mejora los resultados de la depresión en numerosos estudios de efectividad con asignación

aleatoria (1-7). Sin embargo, su implementación presenta desafíos en consultorios más pequeños de atención primaria donde habitualmente no es factible emplear especialistas en salud mental de planta o coordinadores de servicios médicos de tiempo completo. Sólo el 25% de los consultorios de atención primaria en los EUA cuenta con especialistas en salud mental entre su personal (8). Dos estudios (3,9) han demostrado que los resultados de la depresión pueden ser mejorados en clínicas pequeñas de atención primaria que carecen de especialistas en salud mental mediante la capacitación

de su personal de enfermería para formar coordinadores de la atención de la depresión; sin embargo, los tamaños del efecto han sido de pequeños a medianos. Asimismo, con base en los resultados de un metanálisis de estudios con asignación aleatoria de atención multidisciplinaria prestada en el consultorio, Gilbody y colaboradores (10) concluyeron que las intervenciones de atención multidisciplinaria con mayor participación de especialistas en salud mental presentan tamaños de efecto superiores.

Las tecnologías de telemedicina hacen ahora posible reunir virtualmente a especialistas en salud mental y profesionales sanitarios de atención primaria. La atención multidisciplinaria basada en telemedicina involucra a un equipo distante de especialistas en salud mental que colaboran con los profesionales sanitarios de atención primaria locales, desde una ubicación centralizada, mediante el uso de teléfonos, videoconferencias y expedientes clínicos electrónicos. Un estudio multicéntrico con asignación aleatoria realizado en el Departamento de Asuntos de Veteranos (VA – *Department of Veteran Affairs*) (11,12) demostró que la atención multidisciplinaria por medio de telemedicina es más efectiva que la atención habitual en pequeñas clínicas satélite de atención primaria. La atención multidisciplinaria basada en telemedicina también se ha adoptado y sostenido como parte de la atención normal en pequeñas clínicas satélite de atención primaria dentro del VA (13). En comparación con la atención multidisciplinaria prestada por personal del consultorio, la atención multidisciplinaria basada en telemedicina presenta la posibilidad de implementarse con una fidelidad superior en clínicas más pequeñas de atención primaria debido a que el equipo distante puede incluir múltiples especialistas en salud mental y los coordinadores de atención médica de tiempo completo pueden desempeñarse bajo una supervisión clínica más intensiva y dedicar su tiempo a actividades de coordinación de la atención médica, lo cual deriva en una fidelidad superior a los protocolos de los coordinadores de atención médica. Sin embargo, también existen potenciales desventajas de la atención multidisciplinaria por medio de telemedicina. Los coordinadores de atención médica distantes no pueden desarrollar las relaciones establecidas con los pacientes y pueden tener dificultades para establecer alianzas terapéuticas a distancia. Asimismo, si los coordinadores de atención médica a distancia carecen de acceso a los expedientes médicos en el sitio, pueden tener dificultades para integrar los aspectos conductuales y físicos de la atención médica y enfrentar barreras de comunicación con los profesionales sanitarios locales. Además, los elementos de atención gradual del modelo de atención multidisciplinaria (*u.gr.*, interconsulta psiquiátrica) pueden resultar menos efectivos cuando se administran por medio de telemedicina. Sin embargo, los pacientes y los profesionales de la salud reportan de manera uniforme altos niveles de satisfacción con las videoconferencias (14-17) y existe evidencia consistente de la equivalencia clínica de los tratamientos psiquiátricos (18-21) y psicológicos (22-26) administrados por medio de videoconferencias en comparación con los administrados personalmente.

Dado que 1) la atención multidisciplinaria en el consultorio sin la participación de especialistas en salud mental en el lugar mejora los resultados, 2) la atención multidisciplinaria con la presencia de especialistas en salud mental mejora aun más los resultados y 3) la atención multidisciplinaria basada en telemedicina presenta posibles desventajas, una pregunta importante en materia de políticas asistenciales es si resulta más efectivo para las clínicas pequeñas y remotas de atención primaria implementar la atención multidisciplinaria en el consultorio sin la participación de especialistas en salud mental en el sitio o implementar la atención multidisciplinaria por medio de telemedicina en asociación con un equipo distante de especialistas en salud mental.

Nuestro objetivo en el presente estudio de efectividad (28) pragmático (27) y comparativo consistió en contrastar los resultados del proceso y los resultados clínicos de pacientes asignados aleatoriamente a atención multidisciplinaria basada en telemedicina o a atención multidisciplinaria administrada en el consultorio en clínicas pequeñas y remotas de atención primaria que carecían de especialistas en salud mental entre su personal, comparando de este modo dos estrategias organizativas (con equiponderación clínica) para proporcionar una atención multidisciplinaria para la depresión (29). Decidimos aplicar un diseño de estudio pragmático a fin de comparar dos estrategias viables en competencia para administrar prácticas basadas en la evidencia en vez de un estudio explicativo diseñado para determinar por qué una estrategia era superior a la otra. Planteamos la hipótesis de que, en comparación con los pacientes asignados a la atención multidisciplinaria basada en el consultorio, aquellos asignados a la atención multidisciplinaria basada en telemedicina recibirían una coordinación de la atención médica de mayor fidelidad, más servicios especializados en salud mental (*u.gr.*, telepsiquiatría y telepsicología) y farmacoterapia de calidad superior y, en consecuencia, experimentarían una mejora sintomática superior. Los criterios de valoración secundarios examinados incluyeron el estado de salud, la calidad de vida y la satisfacción con la atención.

Trabajamos conjuntamente con cinco centros de salud calificados federalmente que prestan sus servicios a poblaciones médicamente subatendidas en la región del Delta del Mississippi y la meseta de Ozark en Arkansas. Con la supervisión federal de la Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA – *Health Resources and Services Administration*), los centros de salud calificados federalmente constituyen la red nacional más amplia y de crecimiento más acelerado de proveedores de atención primaria, con 8,000 clínicas que ofrecen sus servicios a 20 millones de estadounidenses. Tres cuartas partes de los pacientes de los centros de salud calificados federalmente viven en la pobreza, la mitad habita en áreas rurales, un tercio no cuenta con ningún seguro y un tercio pertenece a poblaciones minoritarias. Los problemas de salud mental son los motivos de visita a los centros de salud federalmente calificados que se reportan con mayor frecuencia (30); sin embargo, sólo el 5.5% de los encuentros son con especialistas en salud mental del

centro (31). La investigación realizada en asociación con centros de salud calificados federalmente es aplicable directamente a un amplio segmento de la población de los EUA en riesgo de experimentar inequidades en materia de salud.

Método

Visión General del Diseño

El presente estudio multicéntrico con asignación aleatoria empleó un diseño de investigación de efectividad comparativa (28). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de dos brazos de tratamiento activo, ambos representativos de estrategias potencialmente susceptibles de adaptar el modelo de atención multidisciplinaria basada en la evidencia para su administración ordinaria en áreas medicamente subatendidas. El diseño del estudio también incorporó muchos elementos de los estudios pragmáticos (27), incluido el uso de relativamente pocos criterios de exclusión, reclutamiento de una muestra variada de pacientes; monitoreo de la fidelidad de la intervención, pero sin controlarla; un criterio principal de valoración definido en términos de cambios en los síntomas reportados por el paciente y el uso de análisis de intención de tratamiento para examinar las diferencias grupales.

Entorno y Participantes

Nos acercamos a seis centros de salud calificados federalmente y cinco aceptaron participar. Los centros participantes empleaban a entre 1.3 y 9.7 médicos de atención primaria equivalentes a tiempo completo, atendían a entre 5,362 y 13,050 pacientes exclusivamente a nivel de atención primaria y operaban de una a seis clínicas a través de múltiples localidades. Ninguna de las instalaciones de las clínicas participantes contaba con un especialista en salud mental local. Entre noviembre de 2007 y junio de 2009, se sometieron a un escrutinio de depresión 19,285 pacientes; el personal del centro de salud utilizó para ello el Cuestionario de Salud del Paciente de nueve incisos (ver el diagrama CONSORT en el suplemento de datos que acompaña la edición en línea del presente artículo). El 15% de los pacientes ($N = 2,863$) resultaron positivos (un puntaje ≥ 10 en el Cuestionario de Salud del Paciente); el personal del centro de salud obtuvo el consentimiento informado del 62% de los pacientes potencialmente elegibles ($N = 829$); se encontró que el 55% ($N = 364$) eran elegibles y sostuvieron la entrevista telefónica basal. Excluimos a los pacientes a quienes los profesionales sanitarios de atención primaria les incomodaría tratar; los criterios de exclusión incluyeron el embarazo, la esquizofrenia, la ideación suicida aguda, la farmacodependencia, el trastorno bipolar, la pérdida reciente de un ser querido y el tratamiento activo en la especialidad de salud mental. También excluimos a los pacientes incapacitados para participar en la investigación por deficiencia cognitiva, a los pacientes con un tutor asignado judicialmente, a los no angloparlantes, a quienes no contaban con teléfono o a quienes estaban experimentando sucesos vitales que impedían su participación. Los resultados del escrutinio y la elegibilidad se registraron en el expediente clínico.

Asignación Aleatoria e Intervenciones

Asignación aleatoria. Por medio de computadora, los pacientes elegibles se asignaron aleatoriamente utilizando un diseño de cuadrado latino 2×2 (estratificado por clínica) a atención multidisciplinaria basada en telemedicina o a atención multidisciplinaria prestada en el consultorio. No fue factible

cegar a los pacientes o a los profesionales sanitarios con respecto al estado de la distribución aleatoria.

Atención multidisciplinaria prestada en el consultorio. La intervención de atención multidisciplinaria administrada en el consultorio se diseñó de modo que fuera igual al modelo de atención médica respaldado por la HRSA, conocido como el modelo Interdisciplinario de Disparidades de Salud en la Depresión (32,33), el cual representa un tratamiento más intensivo que la atención habitual. La atención multidisciplinaria prestada en el consultorio involucró la presencia de dos tipos de proveedores de salud: profesionales sanitarios de atención primaria y enfermeras coordinadoras de la atención de la depresión. Cada clínica empleó a un coordinador de atención de la depresión de medio tiempo financiado por el estudio. Los coordinadores de la atención de la depresión fueron enfermeras (R.N. – *Registered Nurse*) o auxiliares de enfermería (L.P.N. – *Licensed Practical Nurse*) que no contaban con experiencia previa en materia de salud mental. Recibieron un manual de entrenamiento para coordinadores de atención médica, un día de capacitación sobre la coordinación de la atención de la depresión y acceso a un sistema de registro de pacientes y apoyo en la toma de decisiones para coordinadores de atención de la depresión en internet (34). Los pacientes pudieron elegir entre una atenta observación o un tratamiento antidepressivo. Los encuentros con el coordinador de la atención de la depresión se efectuaron personalmente o por vía telefónica, dependiendo de las preferencias del paciente. El encuentro inicial con el coordinador de la atención de la depresión incluyó: 1) monitoreo de los síntomas con el Cuestionario de Salud del Paciente, 2) instrucción/activación, 3) evaluación/resolución de barreras y 4) establecimiento de metas de autocontrol, incluida la planeación de actividades físicas, gratificantes y sociales. Los encuentros de seguimiento, programados cada dos semanas durante el tratamiento agudo y cada cuatro semanas durante la continuación de la terapia, incluyeron el monitoreo de los síntomas, de la adherencia a la medicación, de los efectos secundarios y de la participación en actividades de autocontrol planeadas. Los coordinadores de la atención de la depresión no se sometieron a la supervisión clínica de un especialista en salud mental. Las notas de la evolución se integraron al expediente clínico físico de los pacientes. Se consideró que una prueba fracasó en la fase aguda cuando el paciente no respondió al tratamiento (la respuesta se definió como un decremento de $\geq 50\%$ en el puntaje del Cuestionario de Salud del Paciente) al cabo de ocho semanas de tratamiento. No estuvo disponible un apoyo adicional de salud mental local para los pacientes que no respondieron al tratamiento, aunque los pacientes pudieron ser referidos a profesionales de la salud mental externos (*v.gr.*, centros comunitarios de salud mental). Los pacientes fueron sometidos a la intervención hasta por doce meses.

Atención multidisciplinaria basada en telemedicina. La atención multidisciplinaria basada en telemedicina involucró a cinco tipos de profesionales sanitarios: profesionales de la salud de atención primaria presentes físicamente y coordinadores de la atención de la depresión (a nivel de licenciatura en enfermería), farmacéuticos (a nivel de licenciatura en farmacia), psicólogos (a nivel de licenciatura) y psiquiatras a distancia. El equipo foráneo, ubicado en la Universidad de Arkansas para las Ciencias Médicas, fue financiado por el estudio. El coordinador de la atención a la depresión de tiempo completo fue un(a) enfermero(a) que no contaba con experiencia previa en materia de salud mental y que recibió la misma capacitación y las mismas herramientas que los coordinadores de la atención a la depresión del consultorio. Todos los encuentros con el coordinador de la atención de la depresión se efectuaron por vía telefónica y siguieron el protocolo atrás

descrito. Las notas de la evolución se transmitieron por fax a la clínica. Durante las reuniones semanales, el coordinador de la atención a la depresión fue sometido a una supervisión clínica y el equipo remoto intercambió opiniones respecto a los pacientes nuevos y de los pacientes que no estaban respondiendo al tratamiento y proporcionó recomendaciones terapéuticas a los profesionales de la salud de atención primaria a través de las notas de evolución del coordinador de la atención de la depresión. Los pacientes recibieron una atención gradual, mediante la cual la intensidad del tratamiento se incrementó en los pacientes que no estaban respondiendo al tratamiento. Cuando el paciente no respondió al antidepresivo inicial, el farmacéutico investigó los antecedentes farmacológicos y proporcionó un manejo farmacológico por vía telefónica según las necesidades. Cuando un paciente no respondió a dos pruebas con antidepresivos, se programó una consulta psiquiátrica por medio de videoconferencia. Los pacientes tuvieron acceso en todo momento a una terapia cognitivo-conductual (TCC) administrada por vía de una videoconferencia. Se alentó específicamente a los pacientes que no respondieron a un antidepresivo para que iniciaran y completaran una TCC.

Resultados y Seguimiento

Evaluación de la fidelidad. La fidelidad al protocolo del coordinador de la atención a la depresión se midió a través de la revisión de los expedientes clínicos. Cinco de los expedientes (1.4%) no se pudieron localizar durante las visitas al sitio. Se extrajeron los siguientes parámetros de fidelidad: cantidad de encuentros del coordinador de la atención a la depresión con puntajes del Cuestionario de Salud del Paciente documentados; actividades de autocontrol; evaluaciones de la adherencia a los antidepresivos y evaluaciones de los efectos secundarios en aquellos tratados con antidepresivos; y evaluaciones de la adherencia a la orientación en quienes fueron referidos a psicoterapia. También se midió la fidelidad del coordinador de la atención a la depresión con base en el autorreporte del paciente durante las entrevistas telefónicas a seis y doce meses utilizando los incisos que abordaron la instrucción, el autocontrol, el monitoreo de síntomas, el monitoreo de la adherencia y la colaboración entre los profesionales de la salud. Para medir la fidelidad al protocolo de atención gradual, examinamos qué proporción de pacientes en el grupo con telemedicina que no respondió a cuando menos un medicamento sostuvo un encuentro telefónico con el farmacéutico y qué proporción de aquellos que no respondieron a dos pruebas fue derivada a una interconsulta de telepsiquiatría. También examinamos qué proporción de pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina asistió al menos a una sesión de psicoterapia y cumplió con cuando menos ocho sesiones.

Entrevistas basales. Los datos basales se recabaron en una entrevista telefónica cegada. En la basal, se recolectaron los datos sociodemográficos y de la mezcla de casos clínicos utilizando el Módulo de Resultados en la Depresión (35,36), la Minientrevista Neuropsiquiátrica Internacional (37,38), la Escala de Duke de Apoyo Social y Estrés (39,40), la escala de Mejora de la Calidad respecto a la Aceptabilidad del Tratamiento de la Depresión (3,4) y el Inventario de Creencias Relativas a la Salud en la Depresión (41). Se utilizaron los códigos postales para clasificar la residencia de los pacientes como rural o urbana de conformidad con la disposición C de la clasificación del Área de Desplazamiento Rural-Urbano.

Entrevistas de seguimiento. Las entrevistas telefónicas cegadas de seguimiento fueron cumplidas por el 87% de los participantes ($N = 318$) a 6 meses, el 79% ($N = 287$) a 12 meses y el 78% ($N = 283$) a 18 meses. Además de las medidas de fidelidad previamente descritas, las otras medidas primarias del proceso

incluyeron el autorreporte de utilización de servicios de salud mental, las prescripciones de antidepresivos, las dosis de los antidepresivos (clasificadas como inicial, normal o alta [42]) y la adherencia al antidepresivo (toma de la dosis prescrita completa cuando menos el 80% de los días en el mes previo). Los criterios principales de valoración clínica fueron los cambios en la severidad de la depresión, la respuesta al tratamiento y la remisión. La severidad de la depresión se midió de manera continua utilizando la Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins (HSCL – *Hopkins Symptom Checklist*) de 20 incisos (43,44). La respuesta, medida dicotómicamente, se definió como un decremento de $\geq 50\%$ en el puntaje HSCL entre la basal y el seguimiento. La remisión, medida dicotómicamente, se definió como un puntaje HSCL < 0.5 . Los criterios de valoración secundarios incluyeron el estado de salud (con base en los puntajes de las escalas compuestas de salud física y mental del Formulario Abreviado de 12 puntos de la Encuesta de Salud) (45-46), la calidad de vida (con base en la escala de Calidad del Bienestar) (47-50) y la satisfacción con la atención (con base en la Evaluación del Consumidor de los Sistemas y Proveedores de Atención a la Salud) (51).

Análisis Estadístico

Los pacientes fueron la unidad del análisis de intención de tratamiento. Los coeficientes de correlación intraclase a nivel clínico correspondientes a los cambios en el puntaje de la HSCL no fueron significativos. No se pudo calcular la correlación intraclase a nivel del profesional de la salud porque los pacientes pudieron haber sido atendidos por múltiples profesionales de la salud de atención primaria. Para las hipótesis que examinaron la fidelidad, se especificaron regresiones logísticas por separado para los primeros seis meses y los segundos seis meses. En lo que toca a las hipótesis que examinaron otros resultados, utilizamos modelos mixtos e incluimos datos de todas las evaluaciones concluidas de la investigación (52). Las variables de mezcla de casos se seleccionaron recurriendo al método de selección deliberada (53). Las variables de mezcla de casos con valores faltantes se imputaron utilizando el procedimiento PROC MI del programa informático SAS, versión 9.3 (SAS Institute, Cary, N.C). PROC MIXED y PROC GLIMMIX fueron usados con el procedimiento PROC MIANALYZE para modelar los resultados con distribución lineal, binomial, binomial negativa u ordinal. Todos los modelos especificaron la clínica como un efecto aleatorio para controlar por el coeficiente de correlación intraclase. El tiempo se incluyó como un efecto fijo. Las especificaciones del modelo incluyeron los efectos principales por grupo y tiempo (con la asignación a la atención multidisciplinaria prestada en el consultorio como el grupo de referencia) y los efectos de interacción para el grupo por el tiempo. El efecto principal del grupo se utilizó para poner a prueba las hipótesis correspondientes a las variables dependientes no medidas en la basal (*v.gr.*, respuesta al tratamiento). En el caso de las variables dependientes que se midieron en la basal (*v.gr.*, puntaje de la HSCL), se utilizaron los efectos de interacción entre el grupo y el tiempo para poner a prueba la hipótesis de que la tasa de mejoría difirió entre ambos grupos. Debido a que existieron términos múltiples de la interacción entre el grupo y el tiempo, se utilizó una prueba general (“ómnibus”) a fin de determinar si dichas variables explicaban colectivamente una cantidad significativa de la varianza en la variable dependiente (54). Cuando la prueba ómnibus fue significativa al nivel de un alfa conservador de 0.10, reportamos las diferencias grupales y las pruebas de significancia correspondientes a cada periodo. En caso contrario, reportamos las diferencias grupales promediadas a través de los periodos y una prueba de significancia. El análisis tuvo un 85% de potencia para detectar una diferencia del 15% (*v.gr.*, 30% *versus* 45%) en las tasas de respuesta.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen las características socioeconómicas y clínicas de los participantes. Dos tercios (64.5%) estaban desempleados, el 69.7% percibía un ingreso familiar < 20,000 USD al año, el 50.8% no estaba asegurado y el 68.1% habitaba en un área rural. En la basal, el 83.2% satisfizo los criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor y la media del puntaje en la HSCL fue de 1.9, indicativo de depresión moderadamente severa. La media del número de trastornos crónicos de salud física fue de 4.6 (DE = 2.6) y las comorbilidades psiquiátricas fueron frecuentes. La media de los puntajes de las escalas compuestas de salud física y mental se ubicó casi dos desviaciones estándar por debajo de los valores de la población general. Casi la mitad (48.4%) ya estaba recibiendo tratamiento para la depresión al momento de su incorporación al estudio, lo cual es indicativo de resistencia al tratamiento.

Fidelidad del Coordinador de Atención Médica

La Tabla 2 describe la fidelidad del coordinador de atención médica. En los seguimientos a seis y a 12 meses, significativamente más pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina que en el grupo de atención prestada en el consultorio reportaron que otro profesional de atención sanitaria distinto a su profesional sanitario de atención primaria 1) les proporcionó información útil acerca de la depresión o el tratamiento de la depresión (razones de momios, 2.77 a 6 meses y 2.32 a 12 meses); 2) les proporcionó sugerencias útiles acerca de medidas que podían tomar como auxiliares para la depresión, como hacer ejercicio o volverse socialmente más activos (razones de momios, 3.47 a 6 meses y 2.50 a 12 meses); 3) les preguntó acerca de sus síntomas de depresión (razones de momios, 3.60 a 6 meses y 2.63 a 12 meses); y 4) les preguntó si estaban tomando los medicamentos antidepresivos como les fueron prescritos o si asistían a sesiones programadas de apoyo psicológico (razones de momios, 4.70 a 6 meses y 3.96 a 12 meses). Más pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina también reportaron que su profesional de atención primaria trabajó en colaboración con un especialista en salud mental (razones de momios, 4.63 a 6 meses y 9.05 a 12 meses).

En comparación con los pacientes en el grupo de atención prestada en el consultorio, aquellos en el grupo de atención basada en telemedicina sostuvieron significativamente más encuentros con el coordinador de la atención a la depresión en los que los puntajes de severidad de la depresión del Cuestionario de Salud del Paciente se documentaron en el expediente clínico tanto durante los primeros seis meses como en el curso de los segundos seis meses (razones de tasas de incidencia, 4.10 y 4.64, respectivamente). Los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina también sostuvieron significativamente más encuentros con el coordinador de la atención a la depresión en los que se documentaron los objetivos del autocontrol durante los primeros seis meses (razón de tasas de incidencia = 5.62). Entre los pacientes a quienes

se prescribió un antidepresivo, aquellos en el grupo de atención basada en telemedicina sostuvieron significativamente más encuentros con el coordinador de la atención a la depresión en los cuales se documentó la adherencia a la medicación en el curso tanto de los primeros como de los segundos seis meses (razones de tasas de incidencia, 2.69 y 2.49, respectivamente). De manera similar, los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina a quienes se prescribió un antidepresivo sostuvieron significativamente más encuentros con el coordinador de la atención a la depresión en los que se documentó la presencia o ausencia de efectos secundarios tanto en el curso de los primeros como de los segundos seis meses (razones de tasas de incidencia, 4.22 y 4.46, respectivamente). No se registraron diferencias grupales significativas entre los pacientes referidos a apoyo psicológico en la cantidad de encuentros con el coordinador de la atención a la depresión en los cuales se documentó la asistencia a las sesiones en el expediente clínico.

Fidelidad a la Atención Gradual

Entre los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina que no respondieron a cuando menos una prueba con un medicamento ($N = 73$), el 8.2% ($N = 6$) sostuvo un encuentro telefónico con el farmacéutico. Entre aquellos que no habían respondido a dos pruebas ($N = 29$), el 48.3% ($N = 14$) fue derivado a una interconsulta de telepsiquiatría. Otros siete pacientes fueron derivados a una interconsulta de telepsiquiatría adecuada. Además, el 16.6% de los pacientes ($N = 30$) asistió al menos a una sesión de telepsicoterapia y el 7.8% ($N = 14$) cumplió con ocho o más sesiones.

Resultados del Proceso Terapéutico

La Tabla 3 resume el tratamiento proporcionado a los dos grupos. No se apreciaron diferencias grupales significativas en la basal ni interacciones significativas entre los grupos y el tiempo en la cantidad de visitas de atención primaria o la cantidad de visitas de atención primaria relacionadas con depresión o de visitas a la especialidad de salud mental. En lo que respecta al tratamiento con antidepresivos, no se registraron efectos principales significativos del grupo en la recepción de una prescripción de antidepresivos, en el número de antidepresivos prescritos, en el nivel de dosis (inicial, habitual, alto) ni en la adherencia.

Resultados Clínicos

En la Tabla 4 se presentan los resultados clínicos. Se observó un efecto principal significativo del grupo tanto en la respuesta (razón de momios = 7.74) como en la remisión (razón de momios = 12.69), con mejores resultados en los pacientes del grupo de atención basada en telemedicina. También observamos un efecto global significativo de interacción entre el grupo y el tiempo en el puntaje de la HSCL ($\chi^2 = 40.51$, $gl = 3$, $p < 0.001$), con reducciones superiores en la severidad entre los pacientes en el grupo de atención

TABLA 1. Características Sociodemográficas y Clínicas Basales de los Participantes en un Estudio con Asignación Aleatoria de Atención Multidisciplinaria Prestada en el Consultorio o Basada en Telemedicina^a

Característica ^b	Todos los Pacientes (N = 364)		Grupo de Atención Basada en Telemedicina (N = 179)		Grupo de Atención Prestada en el Consultorio (N = 185)	
	N	%	N	%	N	%
Masculino	67	18.4	32	17.9	35	18.9
Grupo racial/etnia						
Caucásico	261	71.7	128	71.5	133	71.9
Afroamericano	76	20.9	39	21.8	37	20.0
Indio estadounidense	18	5.0	7	3.9	11	6.0
Otro	9	2.5	5	2.8	4	2.2
Ingresos						
< 10,000 USD	104	29.7	59	33.7	45	25.7
10,000 USD – 14,999 USD	84	24.0	42	24.0	42	24.0
15,000 USD – 19,999 USD	56	16.0	29	16.6	27	15.4
20,000 USD – 29,999 USD	61	17.4	25	14.3	36	20.6
30,000 USD – 39,999 USD	24	6.9	10	5.7	14	8.0
40,000 USD – 49,999 USD	12	3.4	6	3.4	6	3.4
≥ 50,000 USD	9	2.6	4	2.3	5	2.9
Residencia rural	248	68.1	119	66.5	129	69.7
Casado	162	44.5	79	44.1	83	44.9
Estudios completos de bachillerato	265	73.0	125	70.2	140	75.7
Con empleo	129	35.5	57	31.8	72	39.1
Seguro ^c						
Público	110	30.2	64	35.8	46	24.9
Privado	54	14.8	28	15.6	26	14.1
Público y privado	15	4.1	7	3.9	8	4.3
No asegurado	185	50.8	80	44.7	105	56.8
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Apoyo social (0 - 1)	0.4	0.2	0.4	0.2	0.4	0.2
Barreras percibidas (0 - 9) ^d	3.7	2.0	4.0	2.1	3.4	1.9
Necesidad percibida (0 - 6)	3.0	1.5	3.1	1.5	3.0	1.5
Efectividad del tratamiento percibida (0 - 2)	1.3	0.7	1.3	0.7	1.3	0.7
Puntaje en la Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins (severidad de la depresión; 0 - 4)	1.9	0.7	1.9	0.8	1.9	0.7
Puntaje compuesto de salud física del Formato Abreviado de la Encuesta de Salud, (0 - 100)	36.9	13.4	35.7	13.1	38.0	13.7
Puntaje compuesto de salud mental del Formato Abreviado de la Encuesta de Salud (0 - 100)	31.3	11.2	32.4	11.1	30.3	11.2
Puntaje de Calidad del Bienestar (0 - 1)	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.1
Recuento de enfermedades físicas crónicas ^e	4.6	2.6	4.8	2.5	4.3	2.6
Recuento de episodios previos de depresión	4.2	1.6	4.2	1.6	4.2	1.6
Edad (años)	47.2	12.6	47.7	12.5	46.8	12.8
	N	%	N	%	N	%
< 18 años de edad al inicio de la depresión	144	41.0	67	39.2	77	42.8
Antecedentes familiares de depresión	209	58.2	110	62.5	99	54.1
Tratamiento antidepresivo previo	267	73.35	128	71.51	139	75.14
Apoyo psicológico previo	107	29.40	51	28.49	56	30.27
Tratamiento de la depresión en curso	176	48.4	84	46.9	92	49.7
Uso de antidepresivos aceptable	303	85.1	149	84.7	154	85.6
Aceptabilidad del apoyo psicológico	273	76.9	136	77.7	137	76.1
Trastorno depresivo mayor en curso	303	83.2	144	80.5	159	86.0
Distimia en curso	12	3.3	7	3.9	5	2.7
Trastorno de pánico vigente	32	8.8	16	8.9	16	8.7
Trastorno de ansiedad generalizada vigente	231	63.5	114	63.7	117	63.2
Trastorno de estrés posttraumático vigente	58	15.9	30	16.8	28	15.1
Consumo riesgoso de alcohol vigente	20	5.5	12	6.7	8	4.3

^a No se registraron diferencias significativas entre grupos, excepto cuando se señala lo contrario. La suma de algunos números no resulta igual a la cantidad total de pacientes debido a datos faltantes y la suma de algunos porcentajes no es igual a 100 debido al redondeo.

^b Los números entre paréntesis indican el rango posible.

^c Los porcentajes no suman 100 debido a que algunos pacientes tenían más de un tipo de seguro.

^d Diferencia significativa entre grupos, $p = 0.01$.

^e Diferencia significativa entre grupos, $p = 0.05$.

TABLA 2. Diferencias Grupales en la Fidelidad al Protocolo del Coordinador de Atención Médica en un Estudio con Asignación Aleatoria de Atención Multidisciplinaria Prestada en el Consultorio o Basada en Telemedicina

Medida	Grupo de Atención Basada en Telemedicina		Grupo de Atención Prestada en el Consultorio		Comparación Grupal	Razón de Momios Ajustada	Análisis	
	N	%	N	%			p	IC del 95%
Autorreporte del Paciente								
Instrucción ^a								
6 meses					< 0.001	2.77	1.67, 4.61	< 0.001
Frecuentemente	38/153	24.84	18/165	10.91				
Ocasionalmente	39/153	25.49	29/165	17.58				
Nunca	76/153	49.67	118/165	71.52				
12 meses					0.010	2.32	1.37, 3.94	0.002
Frecuentemente	24/138	17.39	11/149	7.38				
Ocasionalmente	31/138	22.46	26/149	17.45				
Nunca	83/138	60.14	112/149	75.17				
Autocontrol^b								
6 meses					< 0.001	3.47	2.15, 5.62	< 0.001
Frecuentemente	49/153	32.03	22/165	13.33				
Ocasionalmente	51/153	33.33	42/165	25.45				
Nunca	53/153	34.64	101/165	61.21				
12 meses					< 0.001	2.50	1.48, 4.23	< 0.001
Frecuentemente	35/138	25.36	12/149	8.05				
Ocasionalmente	25/138	18.12	31/149	20.81				
Nunca	78/138	56.52	106/149	71.14				
Monitoreo de síntomas^c								
6 meses					< 0.001	3.60	2.21, 5.86	< 0.001
Frecuentemente	53/153	34.64	24/165	14.55				
Ocasionalmente	41/153	26.80	29/165	17.58				
Nunca	59/153	38.56	112/165	67.88				
12 meses					< 0.001	2.63	1.54, 4.52	< 0.001
Frecuentemente	34/138	24.64	12/149	8.05				
Ocasionalmente	23/138	16.67	27/149	18.12				
Nunca	81/138	58.70	110/149	73.83				
Monitoreo de antidepresivos^d								
6 meses					< 0.001	4.70	2.82, 7.84	< 0.001
Frecuentemente	46/153	30.07	18/165	10.91				
Ocasionalmente	47/153	30.72	28/165	16.97				
Nunca	60/153	39.22	119/165	72.12				
12 meses					< 0.001	3.96	2.22, 7.05	< 0.001
Frecuentemente	33/138	23.91	11/149	7.38				
Ocasionalmente	27/138	19.57	18/149	12.08				
Nunca	78/138	56.52	120/149	80.54				
Colaboración^e								
6 meses					0.001	4.63	2.08, 10.30	< 0.001
Frecuentemente	22/96	22.92	8/112	7.14				
Ocasionalmente	13/96	13.54	9/112	8.04				
Nunca	61/96	63.54	95/112	84.82				
12 meses					0.006	9.05	3.04, 26.93	< 0.001
Frecuentemente	12/91	13.19	4/111	3.60				
Ocasionalmente	10/91	10.99	5/111	4.50				
Nunca	69/91	75.82	102/111	91.89				
Revisión del expediente	Media	DE	Media	DE	p	Razón Ajustada de Tasas de Incidencia	IC del 95%	p
Instrucción ^f								
0 – 6 meses	0.56	0.65	0.16	0.48	< 0.001	2.03	1.38, 2.98	< 0.001
6 – 12 meses	0.02	0.13	0.02	0.15	0.743	1.06	0.27, 4.17	0.932
Autocontrol								
0 – 6 meses	4.12	2.56	0.77	1.47	< 0.001	5.62	4.46, 7.07	< 0.001
6 – 12 meses	2.08	2.70	0.26	0.92	< 0.001	8.84	5.44, 14.35	< 0.001
Monitoreo de síntomas								
0 – 6 meses	4.85	2.69	1.19	1.65	< 0.001	4.10	3.41, 4.92	< 0.001
6 – 12 meses	2.11	2.73	0.44	1.07	< 0.001	4.64	3.19, 6.74	< 0.001
Monitoreo de antidepresivos ^g								
0 – 6 meses	5.40	2.29	1.97	1.81	< 0.001	2.69	2.20, 3.28	< 0.001
6 – 12 meses	3.94	2.49	1.47	1.72	< 0.001	2.49	1.69, 3.67	< 0.001
Monitoreo de efectos secundarios ^h								
0 – 6 meses	5.18	2.29	1.24	1.49	< 0.001	4.22	3.32, 5.36	< 0.001
6 – 12 meses	3.73	2.45	0.80	1.19	< 0.001	4.46	2.75, 7.25	< 0.001

continúa

TABLA 2. Diferencias Grupales en la Fidelidad al Protocolo del Coordinador de Atención Médica en un Estudio con Asignación Aleatoria de Atención Multidisciplinaria Prestada en el Consultorio o Basada en Telemedicina (continuación)

Medida	Grupo de Atención Basada en Telemedicina		Grupo de Atención Prestada en el Consultorio		Comparación Grupal	Razón de Momios Ajustada	Análisis	
	N	%	N	%			p	IC del 95%
Autorreporte del Paciente								
Monitoreo del apoyo psicológico ⁸								
0 – 6 meses	3.44	2.68	2.70	1.64	0.417	1.13	0.63, 2.05	0.664
6 – 12 meses	2.57	2.27	2.00	2.71	0.658	2.91	0.08, 110.94	0.419

^a Con base en la pregunta "¿Con qué frecuencia un profesional de la salud distinto a su médico de atención primaria le proporcionó información útil acerca de la depresión o el tratamiento de la depresión?"

^b Con base en la pregunta "¿Con qué frecuencia un profesional de la salud sanitario distinto a su médico de atención primaria le planteó sugerencias útiles acerca de medidas que puede usted tomar como auxiliares para la depresión, como hacer ejercicio o volverse socialmente más activo?"

^c Con base en la pregunta "¿Con qué frecuencia un profesional de la salud distinto a su médico de atención primaria le preguntó acerca de sus síntomas de depresión?"

^d Con base en la pregunta "¿Con qué frecuencia un profesional de la salud distinto a su médico de atención primaria le preguntó si estaba usted tomando los medicamentos antidepresivos como le fueron prescritos o asistiendo a las sesiones programadas de apoyo psicológico?"

^e Con base en la pregunta "¿Con qué frecuencia trabajó su médico de atención primaria en colaboración con un especialista en salud mental para atender sus síntomas de depresión?"

^f El modelo no incluyó un efecto aleatorio para controlar por el coeficiente de correlación intraclase debido a que cuando se incluyó, la matriz varianza-covarianza no fue positivamente definida, indicando una ausencia de variación suficiente en la variable dependiente, atribuible a la variación en el efecto aleatorio.

⁸ Análisis de uso de antidepresivos realizado en una submuestra de 187 pacientes. Análisis de apoyo psicológico efectuado en una submuestra de 42 pacientes.

basada en telemedicina (Figura 1). También se detectó un efecto significativo de interacción global entre el grupo y el tiempo en el puntaje de la escala compuesta de salud mental ($\chi^2 = 11.46$, $gl = 3$, $p = 0.01$) y el puntaje de Calidad del Bienestar ($\chi^2 = 6.55$, $gl = 3$, $p = 0.09$), con mejoras superiores entre los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina. No se encontraron efectos significativos de interacción global entre el grupo y el tiempo en el puntaje de la escala compuesta de salud, si bien es probable que este hallazgo sea un artefacto resultante de la rotación ortogonal de factores y las ponderaciones negativas utilizadas para calificar las escalas compuestas de salud física y mental (55). No se registraron diferencias grupales en la satisfacción en la basal, pero la prueba ómnibus de las interacciones entre el grupo y el tiempo fue significativa al nivel 0.10 ($\chi^2 = 6.69$, $gl = 3$, $p = 0.08$), observándose mayores niveles de satisfacción en el grupo de atención basada en telemedicina.

Discusión

Los participantes en el estudio fueron reclutados en pequeñas clínicas remotas de atención primaria asociadas al sistema más amplio de atención a la salud financiado públicamente en el país. La muestra fue predominantemente rural, de individuos desempleados y no asegurados. Los pacientes presentaban numerosas comorbilidades y su depresión era resistente al tratamiento. Es probable que el alto grado de resistencia al tratamiento haya contribuido a las bajas tasas de respuesta y remisión entre aquellos asignados al grupo de atención multidisciplinaria prestada en el consultorio. En comparación con los pacientes asignados al grupo de atención multidisciplinaria prestada en el consultorio, aquellos en el grupo de atención basada en telemedicina exhibieron tasas de respuesta al tratamiento, tasas de remisión, reducciones en la severidad de la depresión y mejoras en el estado de salud mental y

en la calidad de vida significativa y sustancialmente superiores. Se lograron mejores resultados en el grupo de atención basada en telemedicina sin incrementar el número de visitas de atención primaria. La superioridad de los resultados parece deberse al alto grado de fidelidad al protocolo del coordinador de atención médica en el modelo de atención multidisciplinaria basada en telemedicina, a pesar del hecho que los coordinadores de la atención a la depresión tanto remotos como presentes físicamente contaban con niveles similares de experiencia clínica en la basal y se sometieron a una capacitación idéntica. El mayor grado de fidelidad al protocolo del coordinador de atención médica en el modelo basado en telemedicina puede haberse debido al hecho de que el coordinador a distancia de la atención a la depresión se desempeñó bajo supervisión clínica más intensiva y dedicó el 100% de su tiempo a actividades de coordinación de la atención a la depresión.

La superioridad de la fidelidad al protocolo del coordinador de atención médica no se tradujo en mejoras en la calidad de la farmacoterapia en el grupo de atención basada en telemedicina. La mayoría de los pacientes en ambos grupos iniciaron el tratamiento antidepresivo a dosis terapéuticas y la adherencia fue elevada. De igual forma, la psicoterapia disponible para los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina a través de videoconferencia no fue utilizada ampliamente y es poco probable que haya contribuido sustancialmente a mejorar los resultados. Nuestros hallazgos permanecieron esencialmente inalterados cuando los pacientes sometidos a telepsicoterapia fueron excluidos de la muestra analítica. Dado que es poco probable que las diferencias grupales en los resultados sean atribuibles a la farmacoterapia o a la psicoterapia, planteamos la hipótesis de que los pacientes asignados a la atención multidisciplinaria basada en telemedicina fueron más propensos a involucrarse en actividades de autocontrol, como las actividades físicas, las gratificantes y las sociales. Esta hipótesis se basa en el hallazgo de que los pacientes en el grupo de atención basada en telemedicina recibieron mayor estímulo del

TABLA 3. Diferencias Grupales en la Utilización de Servicios y Tratamiento Antidepresivo en un Estudio con Asignación Aleatoria de Atención Multidisciplinaria Prestada en el Consultorio o Basada en Telemedicina

Medida	Grupo de Atención Basada en Telemedicina		Grupo de Atención Prestada en el Consultorio		Análisis no Ajustado			Análisis Ajustado			
	Media	DE	Media	DE	Diferencia	<i>p</i>	Razón de Tasas de Incidencia	IC del 95%	<i>p</i>	<i>p</i> Prueba Ómnibus	
Utilización de servicios											
Visitas de atención primaria							1.16	0.98, 1.36	0.081	0.16	
Basal	4.25	3.73	3.63	3.04	0.62	0.081					
6 meses	3.82	3.34	3.69	3.98	0.13	0.749					
12 meses	3.09	2.71	3.39	3.44	-0.30	0.419					
18 meses	2.72	2.36	2.98	3.54	-0.26	0.463					
Visitas de atención primaria relacionadas con depresión ^a							0.99	0.72, 1.37	0.958	0.29	
Basal	1.07	1.43	1.16	1.55	-0.09	0.592					
6 meses	1.07	1.93	1.17	2.24	-0.10	0.658					
12 meses	0.68	1.31	1.05	1.98	-0.37	0.068					
18 meses	0.58	1.17	0.94	2.06	-0.36	0.080					
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	Razón de Momios		IC del 95%	<i>p</i>	Razón de Momios	IC del 95%	<i>p</i> Prueba Ómnibus
Cualquier visita a especialidad de salud mental ^b							0.56	0.24, 1.82	0.425	0.16	
Basal	8/179	4.47	12/185	6.49	0.67	0.27, 1.69	0.399				
6 meses	31/153	20.26	21/165	12.73	1.74	0.95, 3.19	0.070				
12 meses	20/138	14.49	13/149	8.72	1.77	0.85, 3.72	0.126				
18 meses	13/132	9.85	18/151	11.92	0.81	0.38, 1.72	0.578				
Medicamentos antidepresivos											
Cualquier prescripción							1.64	0.75, 3.58	0.212	0.37	
Basal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6 meses	100/153	65.36	100/165	60.61	1.23	0.78, 1.94	0.381				
12 meses	91/138	65.94	86/149	57.72	1.42	0.88, 2.29	0.152				
18 meses	74/132	56.06	86/151	56.95	0.96	0.60, 1.54	0.880				
Adherencia ^{c,d}							1.22	0.38, 3.89	0.737	0.86	
Basal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6 meses	82/92	89.13	81/95	85.26	1.42	0.60, 3.38	0.429				
12 meses	74/86	86.05	67/80	83.75	1.20	0.51, 2.80	0.679				
18 meses	62/69	89.86	73/81	90.12	0.97	0.33, 2.83	0.957				
Nivel de dosis ^e							1.84	0.77, 4.38	0.169	0.69	
Basal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6 meses							0.147				
Inicial	44/98	44.90	45/92	48.91							
Habitual	42/98	42.86	43/92	46.74							
Alto	12/98	12.24	4/92	4.35							
12 meses							0.551				
Inicial	32/86	37.21	34/85	40.00							
Habitual	40/86	46.51	42/85	49.41							
Alto	14/86	16.28	9/85	10.59							
18 meses							0.444				
Inicial	27/69	39.13	37/79	46.84							
Habitual	33/69	47.83	36/79	45.57							
Alto	9/69	13.04	6/79	7.59							
	Media	DE	Media	DE	Diferencia	<i>p</i>	Razón de Tasas de Incidencia	IC del 95%	<i>p</i>	<i>p</i> Prueba Ómnibus	
Número de antidepresivos prescritos							1.19	0.92, 1.56	0.191	0.49	
Basal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
6 meses	0.75	0.62	0.68	0.62	0.07	0.339					
12 meses	0.77	0.65	0.66	0.63	0.11	0.174					
18 meses	0.62	0.60	0.69	0.68	-0.07	0.377					

^a Número de visitas de atención primaria durante las cuales se analizaron los síntomas de depresión.
^b Cualquier visita a un especialista en salud mental, ya fuera personalmente con un profesional de la salud en la localidad o por medio de videoconferencia con un telepsicólogo o telepsiquiatra del estudio.
^c La adherencia se codificó como 1 si el antidepresivo fue tomado ≥ 80 días en el mes anterior y como 0 en caso contrario.
^d Análisis realizado en la submuestra de pacientes con una prescripción de antidepresivo activa y sin reporte de interrupción del antidepresivo por instrucción de un médico de atención primaria; en el seguimiento a seis meses, *N* = 187; en el seguimiento a 12 meses, *N* = 166; y en el seguimiento a 18 meses, *N* = 150.
^e Análisis efectuado en la submuestra de pacientes con una prescripción de antidepresivo activa sin dosis omitidas; en el seguimiento a seis meses, *N* = 190; en el seguimiento a 12 meses, *N* = 171; y en el seguimiento a 18 meses, *N* = 148.

TABLA 4. Diferencias Grupales en los Resultados Clínicos en un Estudio con Asignación Aleatoria de Atención Multidisciplinaria Prestada en el Consultorio o Basada en Telemedicina.

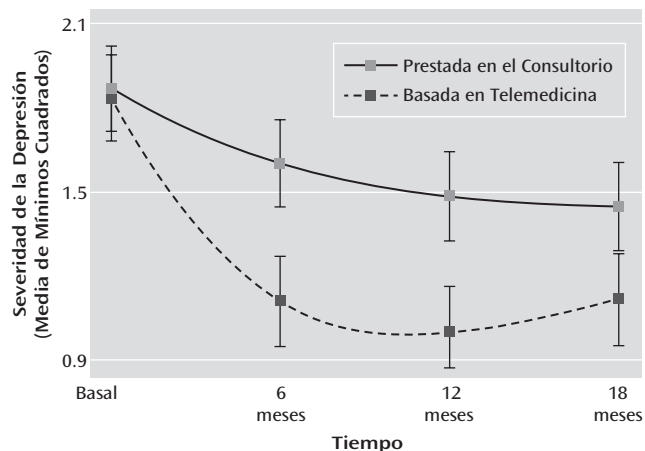
Medida	Grupo de Atención Basada en Telemedicina		Grupo de Atención Prestada en el Consultorio		Análisis no Ajustado			Análisis Ajustado			<i>p</i> Ómnibus
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	Razón de Momios	IC del 95%	<i>p</i>	Razón de Momios	IC del 95%	<i>p</i>	
Satisfacción ^a											0.08
Basal	79/167	47.31	82/176	46.59	1.03	0.67, 1.57	0.895	1.08	0.64, 1.83	0.765	
6 meses	120/150	80.00	101/159	63.52	2.30	1.37, 3.84	0.001	2.76	1.50, 5.01	0.001	
12 meses	99/133	74.44	87/140	62.14	1.77	1.06, 2.98	0.029	1.99	1.06, 3.71	0.031	
18 meses	95/128	74.22	96/148	64.86	1.56	0.93, 2.62	0.093	1.67	0.89, 3.13	0.107	
Respuesta ^b								7.74	3.94, 15.20	< 0.001	0.52
Basal	—	—									
6 meses	70/153	45.75	25/165	15.15	4.72	2.78, 8.03	< 0.001				
12 meses	73/138	52.90	31/149	20.81	4.27	2.55, 7.18	< 0.001				
18 meses	63/132	47.73	33/151	21.85	3.26	1.95, 5.47	< 0.001				
Remisión ^c								12.69	4.81, 33.46	< 0.001	0.27
Basal	—	—									
6 meses	44/153	28.76	11/165	6.67	5.65	2.79, 11.44	< 0.001				
12 meses	43/138	31.16	17/149	11.41	3.51	1.89, 6.54	< 0.001				
18 meses	34/132	25.76	15/151	9.93	3.15	1.62, 6.09	< 0.001				
	Media	DE	Media	DE	Diferencia Grupal	<i>p</i>		Diferencia Grupal	IC del 95%	<i>p</i>	<i>p</i> Ómnibus
Puntaje en la Lista de Verificación de Síntomas de Hopkins (severidad de la depresión; 0 - 4)											< 0.001
Basal	1.88	0.77	1.90	0.72	-0.02	0.732		-0.04	-0.18, 0.10	0.594	
6 meses	1.16	0.90	1.64	0.75	-0.48	< 0.001		-0.50	-0.65, -0.35	< 0.001	
12 meses	1.04	0.79	1.53	0.85	-0.49	< 0.001		-0.49	-0.65, -0.33	< 0.001	
18 meses	1.13	0.85	1.49	0.75	-0.36	< 0.001		-0.33	-0.49, -0.18	< 0.001	
Puntaje compuesto de salud mental del Formato Abreviado de la Encuesta de Salud (0 - 100)											0.01
Basal	32.39	11.08	30.31	11.22	2.08	0.076		1.82	-0.65, 4.30	0.149	
6 meses	44.34	14.22	37.49	11.98	6.85	< 0.001		6.53	3.91, 9.15	< 0.001	
12 meses	46.53	12.98	40.58	13.20	5.94	< 0.001		5.39	2.66, 8.12	< 0.001	
18 meses	44.60	13.52	39.86	12.24	4.75	0.002		4.01	1.26, 6.76	0.004	
Puntaje compuesto de salud física del Formato Abreviado de la Encuesta de Salud (0 - 100)								-0.22	-2.26, 1.82	0.834	0.46
Basal	35.73	13.09	37.96	13.68	-2.23	0.112					
6 meses	33.93	12.54	35.98	13.54	-2.05	0.162					
12 meses	32.98	13.18	35.62	12.77	-2.64	0.086					
18 meses	34.52	12.53	35.31	13.22	-0.79	0.609					
Puntaje de Calidad del Bienestar (0 - 1)											0.09
Basal	0.43	0.15	0.44	0.14	-0.01	0.608		0.01	-0.02, 0.03	0.655	
6 meses	0.49	0.18	0.46	0.15	0.03	0.097		0.03	0.003, 0.06	0.032	
12 meses	0.50	0.17	0.49	0.17	0.02	0.400		0.03	0.002, 0.06	0.037	
18 meses	0.50	0.15	0.48	0.17	0.02	0.220		0.04	0.02, 0.07	0.002	

^a La satisfacción se codificó como 1 si el paciente reportó estar muy satisfecho o satisfecho y como 0 si el paciente reportó estar muy insatisfecho, insatisfecho o ni satisfecho ni insatisfecho.
^b La respuesta se codificó como 1 si el paciente experimentó una reducción de ≥ 50% en la severidad de la depresión conforme a la Lista de Verificación de Hopkins y como 0 en caso contrario.
^c La remisión se codificó como 1 si el paciente reportó un puntaje < 0.5 en la Lista de Verificación de Hopkins y como 0 en caso contrario.

coordinador de la atención a la depresión para involucrarse en actividades de autocontrol. Investigaciones previas han demostrado que la activación conductual es un tratamiento para la depresión clínicamente efectivo por sí solo (56,57). Asimismo, en el Proyecto Impact (58) se encontró que los pacientes en la intervención de atención multidisciplinaria administrada en el consultorio presentaron tasas de respuesta al tratamiento significativamente superiores cuando el coordinador de la atención a la depresión documentó

en el expediente clínico que el paciente programó actividades físicas, gratificantes y sociales. Esta hipótesis necesita someterse a prueba utilizando un estudio experimental de desmantelamiento del tratamiento diseñado específicamente para estimar el efecto incremental de la programación de actividades de autocontrol sobre el tratamiento. Otra posibilidad es que los encuentros más frecuentes con el coordinador de la atención a la depresión en el grupo basado en telemedicina derivaran en un mayor apoyo

FIGURA 1. Puntajes Ajustados de Severidad de la Depresión en Pacientes que Recibieron Atención Multidisciplinaria Prestada en el Consultorio o Basada en Telemedicina^a



^a La gráfica muestra las medias de los mínimos cuadrados de los puntajes en la Lista de Verificación de Hopkins. Las medias de los mínimos cuadrados o medias marginales son las medias grupales estimadas que controlan las covariables, las cuales se mantienen constantes a sus valores medios. Las barras de error indican intervalos de confianza del 95%

social, lo cual a su vez redujo los síntomas depresivos. Esta fue la conclusión de Hunkeler y colaboradores (59), quienes de igual manera reportaron que un programa de coordinadores de la atención a la depresión en Kaiser Permanente no mejoró el manejo de antidepresivos, pero sí abatió los síntomas depresivos.

Una limitación inherente al presente estudio pragmático estriba en que los resultados no son concluyentes con respecto a la identificación de mecanismos terapéuticos. Se necesitan diseños de estudio explicativos a fin de determinar por qué los pacientes asignados a recibir una atención multidisciplinaria basada en telemedicina experimentaron mejores resultados que aquellos asignados a recibir una atención multidisciplinaria prestada en el consultorio. Sin embargo, para quienes definen las políticas en la HRSA y los centros de salud calificados federalmente que carecen de personal de salud mental de planta, estos resultados indican inequívocamente que contratar los servicios de un equipo de atención a la depresión a distancia produce mejores resultados en la depresión que implementar una atención multidisciplinaria con el personal local disponible. La investigación futura también debe examinar si contar con enfermeras locales coordinadoras de la atención médica, respaldadas a distancia por psiquiatras, psicólogos y farmacéuticos por vía telefónica y videoconferencia es una estrategia organizativa efectiva para proporcionar atención médica multidisciplinaria.

Recibido el 28 de mayo de 2012; revisión recibida el 17 de septiembre de 2012; aceptado el 12 de octubre de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050696). De the Division of Health Services Research, Department of Psychiatry, College of Medicine, the Department of Biostatistics, College of Public Health and the Center for Distance

Health, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; Health Services Research and Development y the South Central Mental Illness Education and Clinical Center, Central Arkansas Veterans Healthcare System, North Little Rock; Community Health Centers of Arkansas, North Little Rock; United Family Services, Little Rock; y the Department of Mental Health Law and Policy, College of Behavioral and Community Sciences, University of South Florida, Tampa. Dirigir la correspondencia al Dr. Fortney (fortneyjohnc@uams.edu).

Los autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Apoyado por la subvención R01 MH076908/MH076908-04S1 otorgada por los NIMH al Dr. Fortney.

Clave de identificación en Clinicaltrials.gov: NCT00439452.

Los autores expresan su agradecido reconocimiento a los pacientes y el personal del Boston Mountain Rural Health Center, Community Clinic NWA, Corning Area Healthcare, East Arkansas Family Health Center y Jefferson Comprehensive Care Systems, así como al personal de los Centros Comunitarios de Salud de Arkansas. También expresan su reconocimiento a las importantes contribuciones del personal involucrado en el proyecto, entre ellos Amanda Davis, Loretta Ducker, Debbie Hodges, Choi Lai, Liya Lu, Michael McCarther, Camille Mack, Jennifer Stephens y Vera Tate, así como las contribuciones de los revisores anónimos del manuscrito.

Referencias

- Katon W, Von Korff M, Lin E, Simon G, Walker E, Unützer J, Bush T, Russo J, Ludman E: Stepped collaborative care for primary care patients with persistent symptoms of depression: a randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1109-1115
- Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, Simon G, Walker E: A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:924-932
- Rost K, Nutting P, Smith J, Werner J, Duan N: Improving depression outcomes in community primary care practice: a randomized trial of the quEST intervention. *J Gen Intern Med* 2001; 16:143-149
- Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, Duan N, Meredith L, Unützer J, Miranda J, Carney MF, Rubenstein LV: Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:212-220
- Unützer J, Katon W, Callahan CM, Williams JW Jr, Hunkeler E, Harpole L, Hoffing M, Della Penna RD, Noël PH, Lin EH, Areán PA, Hegel MT, Tang L, Belin TR, Oishi S, Langston C IMPACT Investigators (Improving Mood-Promoting Access to Collaborative Treatment): Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2836-2845
- Alexopoulos GS, Katz IR, Bruce ML, Heo M, Ten Have T, Raue P, Bogner HR, Schulberg HC, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd PROSPECT Group: Remission in depressed geriatric primary care patients: a report from the PROSPECT study. *Am J Psychiatry* 2005; 162:718-724
- Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF 3rd, Katz II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS: Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1081-1091
- Williams JW Jr, Rost K, Dietrich AJ, Ciotti MC, Zyzanski SJ, Cornell J: Primary care physicians' approach to depressive disorders: effects of physician specialty and practice structure. *Arch Fam Med* 1999; 8:58-67
- Gensichen J, von Korff M, Peitz M, Muth C, Beyer M, Gütthlin C, Torge M, Petersen JJ, Rosemann T, König J, Gerlach FM; PRoMPT (Primary Care Monitoring for Depressive Patients Trial): Case management for depression by health care assistants in small primary care practices: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151:369-378
- Gilbody S, Whitty P, Grimshaw J, Thomas R: Educational and organizational interventions to improve the management of depression in primary care: a systematic review. *JAMA* 2003; 289:3145-3151
- Fortney JC, Pyne JM, Edlund MJ, Williams DK, Robinson DE, Mittal D, Henderson KL: A randomized trial of telemedicine-based collaborative care for depression. *J Gen Intern Med* 2007; 22:1086-1093
- Pyne JM, Fortney JC, Tripathi SP, Maciejewski ML, Edlund MJ, Williams DK: Cost-effectiveness analysis of a rural telemedicine collaborative care intervention for depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:812-821

13. Fortney J, Enderle M, McDougall S, Clothier J, Otero J, Altman L, Curran G: Implementation outcomes of evidence-based quality improvement for depression in VA community based out-patient clinics. *Implement Sci* 2012; 7:30
14. Rohland BM, Saleh SS, Rohrer JE, Romitti PA: Acceptability of telepsychiatry to a rural population. *Psychiatr Serv* 2000; 51:672-674
15. Callahan EJ, Hilty DM, Nesbitt TS: Patient satisfaction with telemedicine consultation in primary care: comparison of ratings of medical and mental health applications. *Telemed J* 1998; 4:363-369
16. Germain V, Marchand A, Bouchard S, Guay S, Drouin MS: Assessment of therapeutic alliance in face-to-face or videoconference treatment for post-traumatic stress disorder. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2010; 13:29-35
17. Simpson S: The provision of a telepsychology service to Shetland: client and therapist satisfaction and the ability to develop a therapeutic alliance. *J Telemed Telecare* 2001; 7(suppl 1):34-36
18. Ruskin PE, Silver-Aylaiam M, Kling MA, Reed SA, Bradham DD, Hebel JR, Barrett D, Knowles F 3rd, Hauser P: Treatment outcomes in depression: comparison of remote treatment through telepsychiatry to in-person treatment. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1471-1476
19. Ruskin PE, Reed S, Kumar R, Kling MA, Siegel E, Rosen M, Hauser P: Reliability and acceptability of psychiatric diagnosis via telecommunication and audiovisual technology. *Psychiatr Serv* 1998; 49:1086-1088
20. O'Reilly R, Bishop J, Maddox K, Hutchinson L, Fisman M, Takhar J: Is telepsychiatry equivalent to face-to-face psychiatry? Results from a randomized controlled equivalence trial. *Psychiatr Serv* 2007; 58:836-843
21. Hailey D, Roine R, Ohinmaa A: The effectiveness of telemental health applications: a review. *Can J Psychiatry* 2008; 53:769-778
22. Nelson EL, Barnard M, Cain S: Treating childhood depression over videoconferencing. *Telemed J E Health* 2003; 9:49-55
23. Bouchard S, Paquin B, Payeur R, Allard M, Rivard V, Fournier T, Renaud P, Lapierre J: Delivering cognitive-behavior therapy for panic disorder with agoraphobia in videoconference. *Telemed J E Health* 2004; 10:13-25
24. Frueh BC, Monnier J, Yim E, Grubaugh AL, Hamner MB, Knapp RG: A randomized trial of telepsychiatry for post-traumatic stress disorder. *J Telemed Telecare* 2007; 13:142-147
25. Germain V, Marchand A, Bouchard S, Drouin MS, Guay S: Effectiveness of cognitive behavioural therapy administered by videoconference for posttraumatic stress disorder. *Cogn Behav Ther* 2009; 38:42-53
26. Morland LA, Greene CJ, Rosen CS, Foy D, Reilly P, Shore J, He Q, Frueh BC: Telemedicine for anger management therapy in a rural population of combat veterans with posttraumatic stress disorder: a randomized noninferiority trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:855-863
27. Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furlberg CD, Altman DG, Tunis S, Bergel E, Harvey I, Magid DJ, Chalkidou K: A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:464-475
28. Institute of Medicine: Initial National Priorities for Comparative Effectiveness Research. Washington, DC, National Academies Press, 2009
29. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM: Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA* 2003; 290:1624-1632
30. Druss BG, Bornemann T, Fry-Johnson YW, McCombs HG, Politzer RM, Rust G: Trends in mental health and substance abuse services at the nation's community health centers: 1998-2003. *Am J Public Health* 2006; 96:1779-1784
31. National Association of Community Health Centers: US Health Center Fact Sheet: 2006. Bethesda, Md, National Association of Community Health Centers, 2007 (www.nachc.com/client/documents/US_Fact_Sheet_2007.pdf)
32. Landon BE, Hicks LS, O'Malley AJ, Lieu TA, Keegan T, McNeil BJ, Guadagnoli E: Improving the management of chronic disease at community health centers. *N Engl J Med* 2007; 356:921-934
33. Meredith LS, Mendel P, Pearson M, Wu SY, Joyce G, Straus JB, Ryan G, Keeler E, Unützer J: Implementation and maintenance of quality improvement for treating depression in primary care. *Psychiatr Serv* 2006; 57:48-55
34. Fortney JC, Pyne JM, Steven CA, Williams JS, Hedrick RG, Lunsford AK, Raney WN, Ackerman BA, Ducker LO, Bonner LM, Smith JL: A web-based clinical decision support system for depression care management. *Am J Manag Care* 2010; 16:849-854
35. Smith GR Jr, Burnam A, Burns BJ, Cleary P, Rost KM: Depression Outcomes Module (DOM), in *Handbook of Psychiatric Measures*. Edited by American Psychiatric Association. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000, pp 213-215
36. Kramer TL, Smith GR, D'Arezzo KW, Card-Higginson P: *Depression Outcomes Module*. Little Rock, Ark, The Guide to Behavioral Health Outcomes Management Systems, 2000, pp 71-83
37. Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, Janavs J, Dunbar GC: The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), a short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry* 1997; 12:224-231
38. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC: The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997; 12:232-241
39. Parkerson GR Jr, Michener JL, Wu LR, Finch JN, Muhlbaier LH, Magruder-Habib K, Kertesz JW, Clapp-Channing N, Morrow DS, Chen AL, Jokerst E: Associations among family support, family stress, and personal functional health status. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:217-229
40. Parkerson GR Jr, Broadhead WE, Tse CK: Quality of life and functional health of primary care patients. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:1303-1313
41. Edlund MJ, Fortney JC, Reaves CM, Pyne JM, Mittal D: Beliefs about depression and depression treatment among depressed veterans. *Med Care* 2008; 46:581-589
42. Simon GE, Lin EHB, Katon W, Saunders K, VonKorff M, Walker E, Bush T, Robinson P: Outcomes of "inadequate" antidepressant treatment. *J Gen Intern Med* 1995; 10:663-670
43. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L: The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a measure of primary symptom dimensions. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974; 7:79-110
44. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L: The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci* 1974; 19:1-15
45. Jones D, Kazis L, Lee A, Rogers W, Skinner K, Cassar L, Wilson N, Hendricks A: Health status assessments using the Veterans SF-12 and SF-36: methods for evaluating outcomes in the Veterans Health Administration. *J Ambul Care Manage* 2001; 24:68-86
46. Kazis LE, Miller DR, Clark J, Skinner K, Lee A, Rogers W, Spiro A 3rd, Payne S, Fincke G, Selima, Linzer M: Health-related quality of life in patients served by the Department of Veterans Affairs: results from the Veterans Health Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:626-632
47. Kaplan RM, Anderson JP: The general health policy model: an integrated approach, in *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd ed. Edited by Spiker B. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 309-321
48. Kaplan RM, Bush JW: Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis. *Health Psychol* 1982; 1:61-80
49. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Gillin JC, Koch WL, Grant I: Assessment of the quality of life of patients with major depression. *Psychiatr Serv* 1997; 48:224-230
50. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Ho S, Gillin JC, Golshan S, Grant I: Preliminary longitudinal assessment of quality of life in patients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33:23-29
51. Beebe TJ, Harrison PA, McRae JA Jr, Asche SE: Evaluating behavioral health services in Minnesota's Medicaid population using the Experience of Care and Health Outcomes (ECHO) Survey. *J Health Care Poor Underserved* 2003; 14:608-621
52. Little RC, Milliken GA, Stroup WW, Wolfinger RD: SAS System for Mixed Models. Cary, NC, SAS Institute Inc., 1996
53. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW: Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med* 2008; 3:17
54. Hogan JW, Laird NM: Intention-to-treat analyses for incomplete repeated measures data. *Biometrics* 1996; 52:1002-1017
55. Simon GE, Revicki DA, Grothaus L, Vonkorff M: SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *Med Care* 1998; 36:567-572

56. Spates CR, Pagoto S, Kalata A: A qualitative and quantitative review of behavioral activation treatment of major depressive disorder. *Behav Analyst Today* 2006; 74:508–518
57. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS, Schmalzing KB, Kohlenberg RJ, Addis ME, Gallop R, McGlinchey JB, Markley DK, Gollan JK, Atkins DC, Dunner DL, Jacobson NS: Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74:658–670
58. Riebe G, Fan MY, Unützer J, Vannoy S: Activity scheduling as a core component of effective care management for late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27:1298–1304
59. Hunkeler EM, Meresman JF, Hargreaves WA, Fireman B, Berman WH, Kirsch AJ, Groebe J, Hurt SW, Braden P, Getzelm, Feigenbaum PA, Peng T, Salzer M: Efficacy of nurse telehealth care and peer support in augmenting treatment of depression in primary care. *Arch Fam Med* 2000; 9: 700–708

Revisiones y Panorámicas

Mecanismos de la Enfermedad Psiquiátrica

Los Trastornos del Sueño como Sello Distintivo del TEPT: ¿En Dónde Nos Encontramos?

Anne Germain, Ph.D.

La hipótesis que sostiene que el trastorno del movimiento ocular rápido (REM – *Rapid Eye Movement*) en el sueño constituye el sello distintivo del trastorno de estrés postraumático (TEPT), propuesta por Ross y colaboradores en 1989, ha fomentado un caudal de estudios clínicos, preclínicos y animales sobre la función del sueño en la fisiopatología del TEPT. La presente revisión reexamina esta acreditada hipótesis a la luz de los hallazgos clínicos y experimentales que se han acumulado desde entonces. Los estudios polisomnográficos efectuados en adultos con TEPT han arrojado hallazgos contradictorios sobre las alteraciones del sueño REM y por lo general sugieren desórdenes moderados e inespecíficos del sueño. Los estudios prospectivos y terapéuticos han aportado evidencia más sólida de la relación entre los trastornos del sueño y los resultados clínicos y síntomas psiquiátricos. Los estudios experimentales en animales y en humanos que han explorado la relación entre el sueño REM y las respuestas ante el temor, al igual que los estudios que se

han concentrado más ampliamente en los procesos afectivos y de la memoria dependientes del sueño, también sustentan sólidamente la hipótesis de que el sueño desempeña una importante función en los procesos pertinentes al TEPT. En conjunto, la literatura sugiere que el sueño REM o el sueño no REM alterados pueden contribuir al estrés por inadaptación y a las respuestas traumáticas, y constituir un factor de riesgo modificable de deficientes resultados psiquiátricos. Los médicos deberán considerar que la alteración crónica del sueño asociada con las pesadillas es capaz de afectar la eficacia de los tratamientos de primera línea del TEPT, aunque las terapias dirigidas para el sueño pueden acelerar la recuperación del TEPT. Este campo se encuentra preparado para efectuar estudios prospectivos y longitudinales en grupos de alto riesgo con el objeto de esclarecer la manera en la que los cambios en la fisiología del sueño y la neurobiología contribuyen a incrementar el riesgo de resultados psiquiátricos deficientes.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:372–382)

Freud sugirió por vez primera que las pesadillas postraumáticas constituyen compulsiones que tienen el propósito de dominar la ansiedad y la culpa asociadas con una experiencia traumática (1). Los teóricos que le siguieron, *e.g.*, Hanlon (2) y Kavalier (3), compartieron el concepto central de Freud de que las pesadillas postraumáticas

crónicas representan un esfuerzo por asimilar una experiencia traumática en la psique del individuo durante el sueño, cuando los mecanismos de defensa habituales se encuentran ausentes o debilitados. Aunque las teorías psicodinámicas de las pesadillas postraumáticas han sido sustituidas por hipótesis orientadas a lo

cognitivo y lo fisiológico, las hipótesis más recientes continúan considerando las pesadillas postraumáticas crónicas como intentos fallidos por adaptarse y recuperarse de las experiencias traumáticas (4-6). Por lo general aseveran que el sueño tiene una función central tanto en los procesos afectivos como en los de la memoria que estimulan la resiliencia o la recuperación de experiencias desafiantes de la vigilia.

El descubrimiento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM – *rRapid Eye Movement*) (7) ofreció una perspectiva única sobre los posibles mecanismos fisiológicos y neurales que favorecen las interacciones entre el cerebro y la mente. El sueño REM constituye un estado fisiológico dinámico en el cual ráfagas de movimientos oculares rápidos (REMs) tienen lugar concomitantemente con una actividad electroencefalográfica (EEG) de baja amplitud y rápida frecuencia similar a los niveles observados durante el estado de vigilia ante la presencia de atonía muscular (Figura 1).

El incremento del dominio simpático y la supresión vagal, las irregularidades cardiorrespiratorias y la interrupción de la termorregulación activa también caracterizan el sueño REM (8). El sueño REM tiene una recurrencia cíclica a lo largo del periodo de sueño, alternando con el sueño no REM (NREM) (Figura 2). El sueño NREM constituye un estado de excitación disminuida y reducción general de la actividad neural en relación con el estado de vigilia y

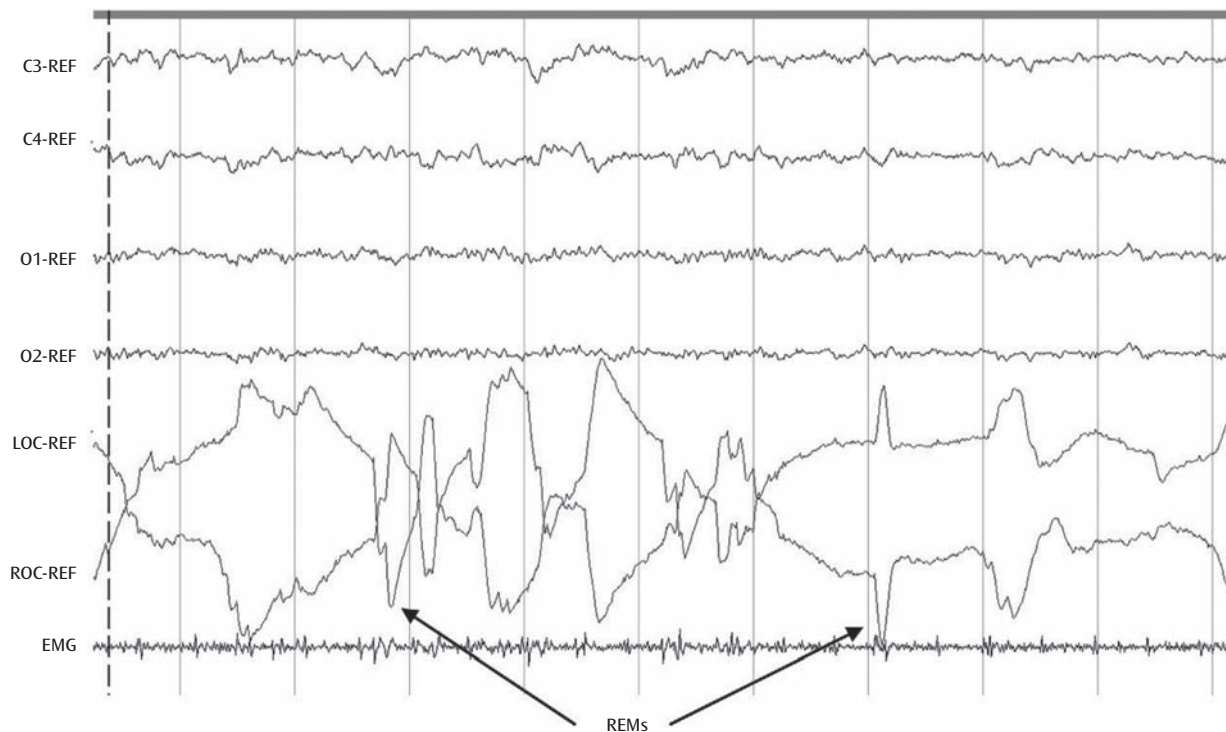
el sueño REM. El sueño NREM se compone de un sueño más ligero (etapas de sueño N1 y N2; Figura 2, parte superior) y un sueño de ondas lentas (etapa de sueño N3; Figura 2, parte inferior), lo cual se conceptualiza como un estado neural reparador.

El sueño REM es regulado primordialmente por las células colinérgicas de los núcleos pedúnculo pontino y pontino laterodorsal y modulado mediante interacciones inhibitoras recíprocas con células noradrenérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas del *locus coeruleus*, el rafe y los núcleos tuberomilares, respectivamente. En contraste con la vigilia y el sueño NREM, el sueño REM se caracteriza por la ausencia de actividad noradrenérgica y serotoninérgica y representa un estado de actividad colinérgica intensificada.

Aunque es posible recordar los sueños tras despertar del sueño NREM, los sueños son más prominentes, vívidos y detallados durante el sueño REM. Las pesadillas se conceptualizan como un fenómeno del sueño REM (9). Sin embargo, los sueños son independientes de la integridad de las regiones pontinas que regulan los REMs. Se ha descubierto que las lesiones en las cortezas asociativas visual u occipitotemporal o en los tractos mesocortical y mesolímbico en los humanos se asocian con el cese de los sueños o con sueños vívidos y la alteración de la distinción entre los sueños y la realidad (10).

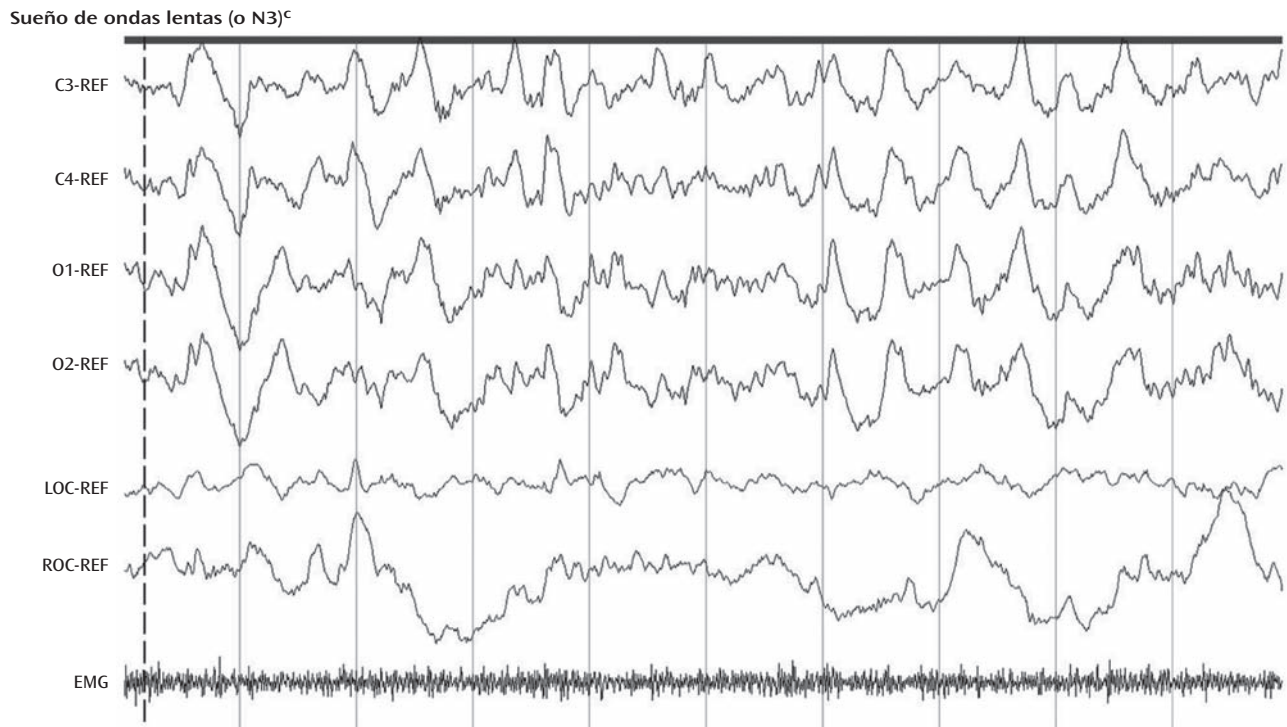
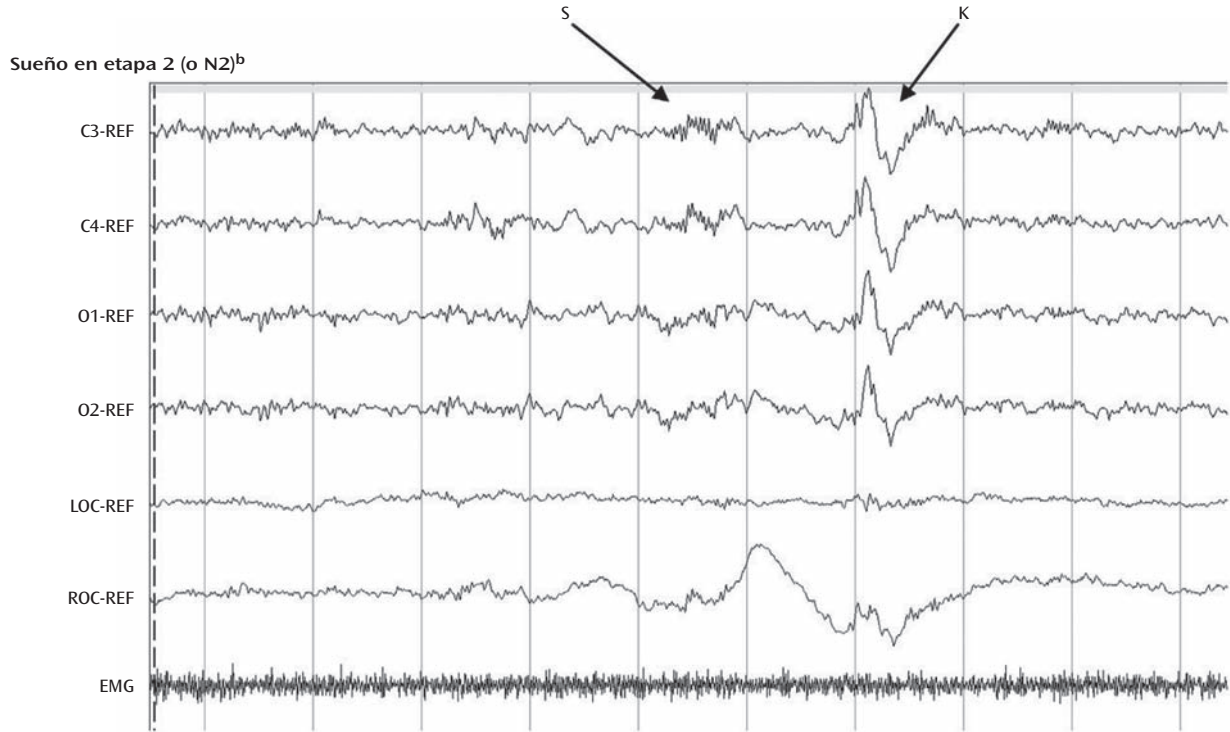
La sugerencia original de Freud de que las pesadillas y el sueño intervienen en la adaptación y la recuperación de la exposición al

FIGURA 1. Características Electrofisiológicas del Sueño de Movimiento Ocular Rápido (REM – *Rapid Eye Movement*)^a



^a El sueño REM se caracteriza por una señal electroencefalográfica (EEG) de alta frecuencia y baja amplitud semejante a la señal de la vigilia. Los movimientos oculares rápidos (REMs) sincronizados se identifican fácilmente mediante las señales de la electrooculografía (EOG). En el canal de la electromiografía (EMG) se puede observar la atonía muscular. REF, Diferencia de voltaje de los electrodos de referencia; C3, Señal central izquierda del EEG; C4, Señal central derecha del EEG; O1, Señal occipital izquierda del EEG; O2, Señal occipital derecha del EEG; LOC, Señal izquierda del EOG; ROC, Señal derecha del EOG.

FIGURA 2. Características Electrofisiológicas del Sueño No-REM (NREM)^a



^a REF, Diferencia de los electrodos de referencia; C3, Señal central izquierda del EEG; C4, Señal central derecha del EEG; O1, Señal occipital izquierda del EEG; O2, Señal occipital derecha del EEG; LOC, Señal izquierda del EOG; ROC, Señal derecha del EOG; EMG, Canal de la electromiografía.

^b Caracterizado por la presencia de husos de sueño (S) (sucesiones de ondas alfa que duran al menos 0.5 segundos) y complejos K (K) (ondas negativas agudas seguidas inmediatamente por componentes positivos). La actividad ocular es mínima y los niveles del EMG son más elevados que en el sueño REM.

^c Caracterizado por una señal de baja frecuencia y alta amplitud en el EEG.

trauma y el descubrimiento del sueño REM y la prominencia del acto de soñar durante dicho estado de sueño proporcionó el fundamento para la hipótesis, propuesta por Ross y colaboradores en 1989 (11), de que las alteraciones del sueño, especialmente las alteraciones en el sueño REM y las pesadillas, constituyen “el sello distintivo del trastorno de estrés postraumático (TEPT).” Dicha hipótesis se basó en las observaciones de que 1) las pesadillas constituyen un síntoma único y central del TEPT, 2) las pesadillas habitualmente ocurren en el sueño REM, 3) el sueño REM es un estado de excitación acrecentada, y 4) estudios previos basados en laboratorios han mostrado signos de sueño REM intensificado o atenuado en el TEPT, entre ellos, una superior cantidad de REMs por periodo REM (un índice conocido como densidad REM), un porcentaje más elevado de sueño REM y una latencia más breve antes del sueño REM en relación con los valores de los grupos de comparación.

En la presente revisión el objetivo ha sido reexaminar la hipótesis de que las alteraciones del sueño constituyen el sello distintivo del TEPT a la luz de los hallazgos derivados de los estudios animales, preclínicos y clínicos que se han acumulado desde 1989. Tras revisar los hallazgos de los estudios clínicos del sueño en adultos con TEPT, analizaré las observaciones derivadas de los estudios en animales y ensayos experimentales en humanos centrados en los procesos emocionales y de la memoria dependientes del sueño. Posteriormente se proporcionará una evaluación más general de la forma en la que la literatura publicada hasta la fecha confluye para sugerir que las alteraciones del sueño pudieran reflejar un amplio índice de respuestas de estrés por inadaptación de cara a la adversidad y a la exposición al trauma. La revisión concluirá con las implicaciones clínicas y las posibles direcciones que tomará la investigación en el futuro.

Las Alteraciones del Sueño REM en el TEPT: ¿Son un Sello Distintivo o No lo Son?

Las pesadillas constituyen primordialmente un fenómeno del sueño REM, aunque también pueden ocurrir durante el sueño NREM en los pacientes con TEPT (12). Estos sueños disfóricos suelen representar temas, imágenes y emociones que pueden estar relacionadas con eventos traumáticos. Las pesadillas pueden detonar despertares breves o prolongados del sueño. Sin embargo, no todos los despertares angustiosos se asocian con recordaciones de pesadillas. Asimismo, es probable que también surjan otras molestias del sueño reportadas por adultos con TEPT del sueño REM. Éstas incluyen sueños desagradables no vinculados con eventos traumáticos, los comportamientos disruptivos (entre ellos la representación de los sueños), y la apnea del sueño (véase, por ejemplo, las referencias 13 y 14). El insomnio constituye uno de los síntomas atribuidos más comúnmente al TEPT y se considera que surge primordialmente por la alteración del sueño NREM. Otras alteraciones del sueño NREM observadas

frecuentemente en individuos expuestos a un trauma y en los pacientes con TEPT incluyen ataques de pánico nocturnos y terrores durante el sueño (13,15). En consecuencia, las observaciones clínicas que se enfocan en la naturaleza de las alteraciones del sueño en el TEPT apuntan a que se trata de una desregulación en el sueño REM y en el NREM.

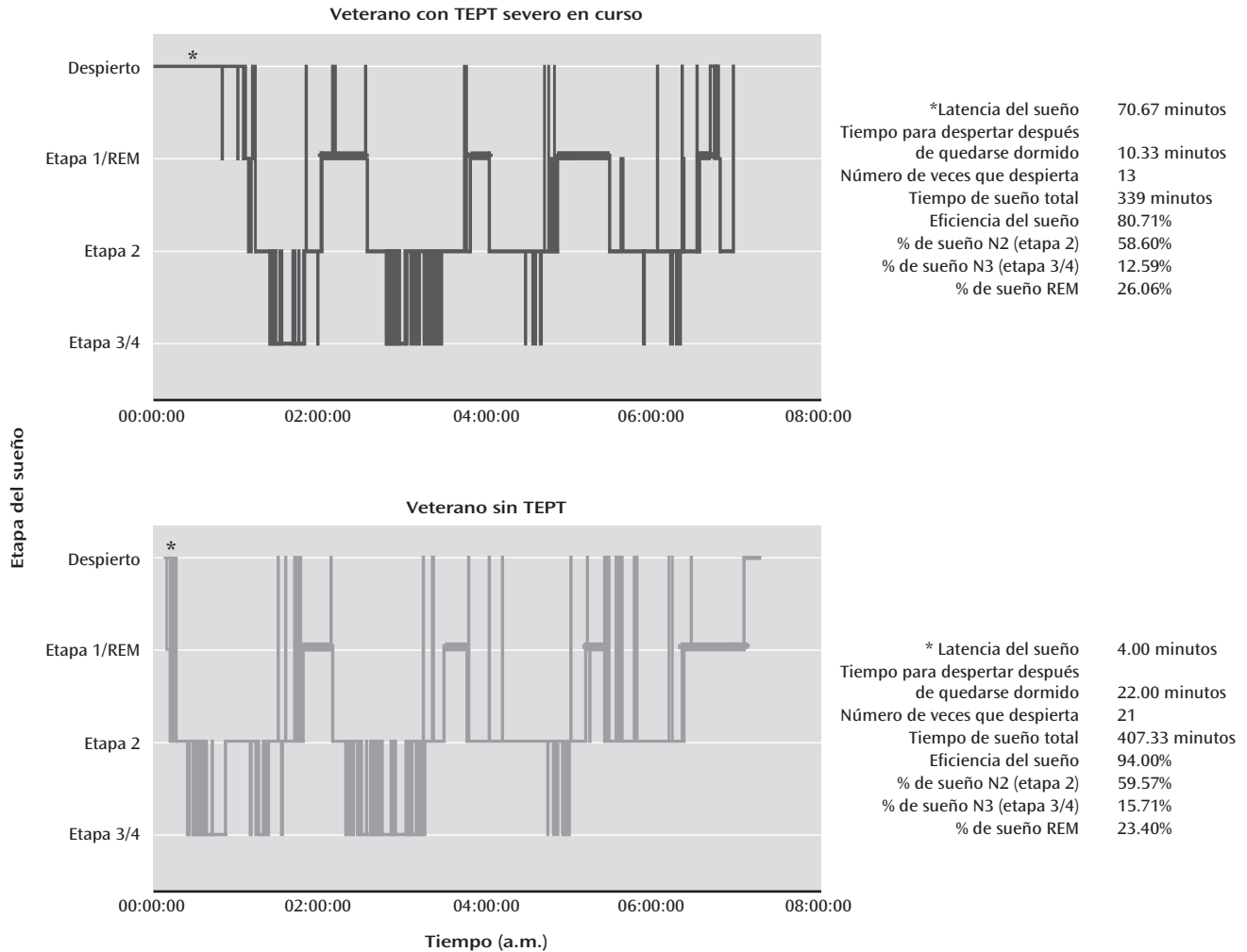
Los hallazgos de los estudios polisomnográficos apoyan los reportes clínicos. La polisomnografía se refiere a la recopilación de un conjunto de señales fisiológicas (EEG), electromiográficas (EMG) y electrooculográficas (EOG) utilizadas para establecer las etapas del sueño y constituye la norma de oro para la medición del sueño. Los estudios polisomnográficos efectuados en adultos con y sin TEPT han arrojado hallazgos inconsistentes sobre la presencia o la naturaleza de las alteraciones del sueño REM en los individuos con TEPT. Algunos estudios han reportado índices de atenuación e interrupción del sueño REM (16–18), en tanto que otros estudios han demostrado cambios en el sueño REM congruentes con una intensificación del sueño REM (19–22) en el TEPT en comparación con otros grupos clínicos o con personas que duermen bien y no padecen TEPT. También se han reportado alteraciones del sueño NREM (23–25), aunque otros estudios no han demostrado diferencias detectables (19,26,27). Un metanálisis efectuado con militares veteranos y civiles adultos con TEPT descubrió modestos índices de una alteración objetiva del sueño en el TEPT (28), como lo indicó la presencia de más sueño en etapa 1 (ligero) (magnitud del efecto ponderado $d+ = 0.24$, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.02 a 0.46), menos sueño de ondas lentas (magnitud del efecto ponderado $d+ = -0.28$, IC del 95%: -0.47 a -0.09), y una superior densidad REM que en los sujetos sin TEPT (magnitud del efecto ponderado $d+ = 0.43$, IC del 95%: 0.13 a 0.73). La Figura 3 contiene ejemplos de dichos hallazgos.

Algunas de las diferencias polisomnográficas observadas en los adultos con TEPT se sobreponen con aquéllas reportadas en adultos con trastorno depresivo mayor y hasta la fecha no se ha identificado un perfil de sueño objetivo único al comparar los diferentes trastornos psiquiátricos (29).

Se han utilizado otros métodos de medición del sueño objetivo en los estudios de TEPT. El EEG cuantitativo (EEGc) se refiere al análisis espectral de las señales del EEG. La actividad de ondas lentas derivada del EEGc (0.5 – 4.0 Hz) se usa como un índice de la presión del sueño o de la profundidad del sueño (30,31), en tanto que se considera que la actividad beta (16 - 32 Hz) y la actividad gama (32-50 Hz), ambas de alta frecuencia, constituyen índices de excitación central durante el sueño (32,33). Algunos estudios han demostrado una actividad beta superior a la normal durante el sueño NREM en el TEPT (34,35). No obstante, otros han señalado inferior actividad beta durante el sueño REM en adultos con TEPT respecto a los sujetos de comparación (36,37). Como sucede con la polisomnografía, es factible que el EEGc no resulte adecuado para capturar los índices de cambios en los circuitos subcorticales durante el sueño REM y el sueño NREM que pudieran contribuir a la confiabilidad en el TEPT.

Los métodos de neuroimagen en el sueño han identificado diferencias neurobiológicas en el sueño REM y NREM entre los

FIGURA 3. Hipnogramas de dos veteranos de combate con y sin TEPT^a



^a Los dos hombres prestaron servicio en la Operación Libertad Iraquí (*Operation Iraqi Freedom*); uno tenía 25 años y el otro 26. Las características del sueño se determinaron con polisomnografía y las mediciones basales aparecen a la derecha. Los periodos de sueño REM se indican mediante barras horizontales más gruesas. El asterisco que aparece a la izquierda de cada gráfica indica la latencia entre el momento en que se mete a la cama y el inicio del sueño y es más breve en el veterano sin TEPT. Las líneas verticales después del inicio del sueño reflejan las veces que despiertan del sueño. En estos ejemplos, el veterano sin TEPT muestra una superior eficiencia del sueño (el tiempo de sueño total dividido entre el tiempo total pasado en la cama) a pesar de haber mostrado también despertares nocturnos más frecuentes y breves, así como un tiempo para despertar más prolongado después del comienzo del sueño que el veterano con TEPT. El porcentaje de sueño N3 (etapas 3 y 4 en la figura) es un tanto alto en ambos veteranos y mayor en el veterano sin TEPT. El porcentaje de sueño REM es ligeramente superior en el veterano sin TEPT.

adultos con depresión, insomnio primario o TEPT y las personas sanas de buen dormir, incluso sin que existan diferencias grupales en los parámetros polisomnográficos o en el EEGc (38–41). En un estudio preliminar, mis colaboradores y yo observamos recientemente que el incremento de la vigilia al sueño REM en el metabolismo de glucosa cerebral regional en las regiones límbica y paralímbica resultó superior en los adultos con TEPT que en aquéllos con depresión mayor, en tanto que la depresión se asoció con un hipermetabolismo independiente del estado tanto en la vigilia como en el sueño REM en las mencionadas áreas del cerebro, en comparación con los pacientes con TEPT (42). Se requiere la replicación en grupos más extensos y comparaciones directas entre grupos diagnósticos con el objeto de esclarecer la especificidad de los cambios

neurobiológicos observados en el sueño REM respecto a la vigilia en el TEPT. Todavía no se dispone de comparaciones de los correlativos neurales del sueño NREM en los diagnósticos psiquiátricos.

En resumen, los hallazgos sobre la naturaleza y la magnitud de los índices polisomnográficos y del EEGc de las alteraciones del sueño REM en el TEPT son ambiguos. Se han reportado alteraciones subjetivas y objetivas del sueño REM y NREM que pudieran ser producto de un trastorno subyacente común de los mecanismos reguladores del sueño. Se desconoce si la heterogeneidad de los síntomas de TEPT contribuye a los diversos perfiles del sueño. Los métodos de neuroimagen en el sueño resultan muy apropiados para detectar cambios neurobiológicos en los múltiples estados de sueño/vigilia en el TEPT o los índices específicamente relacionados

con las pesadillas, el insomnio u otros comportamientos nocturnos nocivos frecuentes en el TEPT. El sueño REM proporciona un ambiente endógeno de elevada activación límbica y el sueño NREM constituye un ambiente endógeno de excitación atenuada. En consecuencia, ambos estados aportan estados biológicos únicos para estudiar los potenciales mecanismos que contribuyen a las molestias relacionadas con el sueño, la fisiopatología del TEPT o la resiliencia.

Los correlativos fisiológicos o neurales de las pesadillas en el TEPT permanecen en buena medida inexplorados, primordialmente porque las pesadillas son raras bajo condiciones de laboratorio. Una comparación de los parámetros de sueño objetivos en los adultos con pesadillas relacionadas con TEPT y en adultos con pesadillas idiopáticas (*i.e.*, pesadillas no relacionadas con afecciones psiquiátricas o médicas concurrentes sin un inicio identificable relacionado con un trauma) no demostró ninguna diferencia específica en los REMs entre los dos grupos o entre dichos grupos y las personas de buen dormir (23). Antes bien, los adultos con pesadillas relacionadas con TEPT exhibieron una superior duración de los despertares nocturnos que los otros dos grupos. Además, ambos grupos de personas aquejadas por pesadillas manifestaron más actividad motora durante el sueño REM y NREM que los sujetos de comparación (23). Nielsen y colaboradores utilizaron la privación del sueño REM con el fin de desenmascarar potenciales índices de sueño REM que pudieran caracterizar a los adultos con pesadillas idiopáticas. En lugar de los valores más altos esperados en los parámetros del sueño REM que indican una acrecentada propensión al sueño REM, los adultos con pesadillas idiopáticas manifestaron una inferior propensión al sueño REM que las personas de buen dormir antes de la privación (43), una respuesta reducida a la privación del sueño REM (43), y un equilibrio simpático-vagal ligeramente superior durante el sueño REM que las personas de buen dormir tras la privación del sueño REM (44). Dichas observaciones sugieren que las pesadillas idiopáticas pudieran relacionarse con la fisiología alterada del sueño REM. Sin embargo, la naturaleza transversal de dichos estudios polisomnográficos y la ausencia de episodios de pesadillas en el laboratorio dificultan la determinación de la dirección de la relación entre las pesadillas y las diferencias en la propensión al REM y el equilibrio autonómico o los efectos de las pesadillas frecuentes, los niveles leves de síntomas de TEPT y/o los antecedentes no especificados de exposición al trauma. No obstante, el paradigma de la privación del sueño REM ofrece un método destinado a examinar el sueño REM (y potencialmente provocar pesadillas bajo condiciones de laboratorio) y a evaluar más estrechamente las relaciones entre las pesadillas y los parámetros del sueño REM en el TEPT.

Estudios Prospectivos del Sueño y Estudios Terapéuticos del Sueño en el TEPT

Aunque los hallazgos objetivos sobre el sueño en el TEPT son contradictorios, existe cierta evidencia de que los trastornos del

sueño REM constituyen una amenaza para la resiliencia psicológica. La fragmentación del sueño REM, el desequilibrio autonómico del sueño REM y las pesadillas medidas al cabo de unas semanas de la exposición a eventos traumáticos se ha asociado con un incremento del riesgo del desarrollo y la persistencia del TEPT (36,45,46). Los estudios polisomnográficos resultan costosos y suelen ser imprácticos en grandes grupos de análisis. En consecuencia, varios estudios han usado parámetros auto-reportados de las alteraciones del sueño con el objeto de explorar las relaciones entre la exposición al trauma, las alteraciones del sueño y los resultados psiquiátricos. Hasta la fecha, los estudios publicados han demostrado consistentemente que el sueño deficiente y las pesadillas que ocurren poco después de la exposición al trauma pronostican el comienzo y la persistencia del TEPT y otros trastornos relacionados con el estrés; entre ellos otros trastornos de ansiedad, depresión mayor y trastornos por adicciones (47–51). Asimismo, los malestares preexistentes de sueño deficiente incrementan el riesgo de TEPT y de otros trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés tras la exposición al trauma (52). Aunque estas observaciones aportan información limitada sobre los posibles fundamentos neurológicos de las alteraciones del sueño, todas indican enfáticamente que los trastornos del sueño constituyen un indicador de riesgo acrecentado de obtener resultados clínicos psiquiátricos deficientes tras la exposición al trauma. Lo más importante radica en que, a diferencia de otros factores de riesgo de resultados psiquiátricos pobres (*e.g.*, edad, sexo, trauma previo y antecedentes psiquiátricos), la alteración del sueño se puede modificar a través de tratamientos enfocados en el sueño.

En efecto, varios estudios terapéuticos del sueño han demostrado que las mejorías en las pesadillas y el insomnio después de tratamientos dirigidos se ven acompañadas de mejorías en la severidad de los síntomas diurnos de TEPT, depresión y ansiedad. Las molestias subjetivas del sueño pueden reducirse con los tratamientos recomendados para el TEPT (53), aunque las pesadillas y el insomnio suelen ser resistentes a la terapia. Se han utilizado varias terapéuticas farmacológicas y conductuales dirigidas a las alteraciones del sueño en el TEPT (véase la reseña en la referencia 54; véase también la referencia 55). Hasta la fecha, prazosina (un antagonista alfa-1) (56,57) y la terapia de ensayo imaginativo y sus variantes (58,59) constituyen las opciones terapéuticas recomendadas para las pesadillas relacionadas con TEPT y se asocian con mejorías en las pesadillas y el insomnio (60), aunque también se han observado resultados negativos (61). Los tratamientos conductuales combinados para las pesadillas y el insomnio aplicados a los pacientes con TEPT también han arrojado hallazgos prometedores (62,63). En términos generales, los estudios terapéuticos indican que la normalización de las alteraciones del sueño exhibe efectos benéficos sobre los mecanismos neurobiológicos perturbados que contribuyen a los síntomas diurnos del TEPT.

Solamente unos cuantos estudios clínicos han combinado la polisomnografía y otros métodos objetivos de medición del sueño con el propósito de evaluar si los tratamientos del sueño se asocian

con mejorías detectables en el sueño. Un estudio observó que prazosina se relacionó con un tiempo total de sueño más prolongado, una mayor duración del sueño REM y latencia REM más breve que placebo en un estudio cruzado con civiles adultos que padecían TEPT crónico y otras comorbilidades psiquiátricas (64). Por tanto, pudiera ser que la alteración del sueño REM inducida por la actividad hipernoradrenérgica durante el sueño se normalice mediante el bloqueo noradrenérgico con prazosina, lo cual facilitaría la consolidación del sueño REM y quizá intervenga en las mejorías en las molestias del sueño. No se observaron cambios en el sueño REM después de un estudio doble ciego con asignación aleatoria y duración de ocho semanas el cual comparó prazosina, placebo y una intervención conductual para el sueño dirigida a las pesadillas y el insomnio en un grupo de 50 militares veteranos con síntomas de estrés postraumático (63). Lo mismo sucedió tras un estudio abierto con duración de 12 semanas con nefazodona en 12 militares veteranos con TEPT crónico (65). Se han reportado modestos incrementos en el porcentaje de sueño REM y la densidad REM concurrente con una reducción en la latencia del sueño REM (sugiriendo en conjunto un aumento en la presión del sueño REM) después de una terapia de ensayo imaginativo (66). Paralelamente a los cambios en el sueño REM, se dieron mejorías en las pesadillas, las molestias relacionadas con el sueño y los síntomas diurnos del TEPT, la ansiedad y la depresión. Continúan sin conocerse los efectos de los tratamientos del sueño sobre la neurobiología del TEPT durante la vigilia y el REM.

Procesos de las Emociones y la Memoria Dependientes del Sueño: Estudios en Animales y Humanos

Desde hace mucho tiempo se han reconocido, en los animales y los humanos, las relaciones del sueño con el aprendizaje y la memoria (67,68), con el procesamiento emocional (69,70) y con la adaptación al estrés (71-73). Estos estudios respaldan también la hipótesis sobre la probabilidad de que las alteraciones del sueño contribuyan a la fisiopatología del TEPT.

Los clásicos paradigmas del condicionamiento y la extinción del miedo se han utilizado en estudios en animales y en humanos con el propósito de evaluar la función del sueño (y las alteraciones del mismo) en las respuestas ante el miedo como un modelo experimental del TEPT. El condicionamiento al miedo clásico (o pavloviano) inducido o contextual surge cuando un estímulo neutral (*e.g.*, luz, tono, ambiente específico) antecede estrechamente en el tiempo a la ocurrencia de un evento aversivo y emocionalmente significativo (*e.g.*, *shock*) que provoca una respuesta de miedo (*e.g.*, paralización, aumento en la respuesta de la conductancia cutánea). Al estímulo o ambiente neutral se le denomina el “estímulo condicionado” y al evento adverso se le denomina el “estímulo no condicionado”. Con la reiteración de la asociación, el estímulo condicionado por sí solo es capaz de provocar la respuesta de miedo, llamada ahora

“respuesta condicionada”. La extinción del miedo se refiere al proceso de aprendizaje que se compara con la atenuación y la pérdida de la respuesta condicionada tras la reiteración del estímulo condicionado por sí solo. El miedo condicionado contextual sigue un paradigma similar, excepto que el contexto en el cual se presenta el estímulo no condicionado es utilizado como estímulo condicionado.

En los roedores, el miedo condicionado reduce la latencia del sueño REM, disminuye la duración del sueño REM y la cantidad de episodios REM e incrementa las ondas ponto-genículo-occipitales (74-76). Alternativamente, el sueño REM aumenta tras el condicionamiento de la seguridad (en donde los animales aprenden que no se verán expuestos a estímulos aversivos en un determinado ambiente ni recibirán nunca una señal específica que vaya acompañada por el estímulo aversivo) (76) o el entrenamiento de evitación en una caja de escape (en donde los animales aprenden que pueden dar fin al estímulo no condicionado escapando a un compartimiento diferente de la jaula de entrenamiento (67-77). Privar a las ratas del sueño REM antes del condicionamiento deteriora el condicionamiento del miedo mediante señales y el contextual, así como el aprendizaje y la recordación en una tarea de evitación discriminativa (78,79). Alternativamente, la privación del sueño REM posterior al condicionamiento deteriora la extinción del condicionamiento del miedo mediante señales, aunque no el condicionamiento del miedo contextual (80), y la extinción del miedo condicionado contextual se asocia con el incremento del sueño (81). En consecuencia, los estudios en animales sugieren que las respuestas de miedo afectan y son afectadas por el sueño REM, a la vez que apuntan a una relación más general entre el sueño y los procesos de la memoria.

En la actualidad no existe ningún modelo animal en que sea factible estudiar los efectos de las pesadillas o la exposición reiterada al estímulo condicionado durante el sueño. Dichos modelos son necesarios con el objeto de descifrar los posibles efectos diversos y aditivos de las anomalías del sueño REM y las pesadillas sobre el inicio y la persistencia del TEPT. Por supuesto, tales modelos requerirán el uso de parámetros de resultados fisiológicos análogos a aquéllos registrados en humanos (*e.g.*, la presión arterial, la frecuencia cardíaca) con el fin de evaluar la magnitud de las respuestas de miedo ante la representación del estímulo condicionado durante el sueño REM (o NREM), en virtud de que el parámetro conductual de la paralización tiene obvias limitaciones en el animal que duerme.

El miedo condicionado, la extinción y la recordación de la extinción han sido estudiados en los humanos y los resultados indican que las respuestas de miedo pueden afectar y ser afectadas por el sueño REM. En un estudio, el sueño de toda la noche tras el condicionamiento al miedo y la extinción facilitó la generalización de la extinción a los estímulos no extintos más que un periodo comparable de vigilia (82). No obstante, seguimos ignorando si el sueño REM intervino en dicho efecto. Los sujetos que exhibieron sueño REM durante una siesta tras el condicionamiento y la extinción del miedo manifestaron una inferior respuesta de conductancia cutánea y una

superior activación neural en la corteza prefrontal ventromedial como respuesta al estímulo extinto en comparación con los sujetos que no alcanzaron el sueño REM durante la siesta (83). Asimismo, aquéllos que exhibieron sueño REM durante la siesta también manifestaron una inferior respuesta de conductancia cutánea y una activación neural en el tegumento laterodorsal como respuesta a los electrochoques durante el condicionamiento. Estos hallazgos indican que las diferencias individuales en la propensión al sueño REM modulan tanto el miedo condicionado como la recordación de la extinción.

Los estudios en humanos que han explorado la función del sueño en los procesos afectivos y de la memoria también respaldan la hipótesis de que las alteraciones del sueño pudieran contribuir a la fisiopatología de las respuestas al estrés por inadaptación, incluyendo el TEPT. En otro sitio se encuentran disponibles otras revisiones profundas y excelentes de esta literatura (84–86). El trabajo de Walker y colaboradores destacó la importancia de estos estudios en el entendimiento de la potencial función del sueño y, más específicamente, el sueño REM en el TEPT. Sus estudios en particular revelaron que la privación del sueño de toda la noche acrecentó la respuesta neural a los estímulos emocionales negativos, al potenciar simultáneamente la activación de la amígdala y reducir la activación de la corteza prefrontal medial como respuesta a los estímulos negativos. Asimismo, la privación del sueño redujo la conectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal medial (87). En otro estudio, demostraron que la siesta tras una tarea emocional redujo la reactividad al enojo y a los estímulos relacionados con el miedo e incrementó la reactividad ante los estímulos positivos (88). Es posible que el sueño REM durante las siestas intervenga en dichos efectos. El sueño REM durante las siestas también se ha vinculado con un aumento en la consolidación de la memoria emocional (86). En conjunto, los mencionados hallazgos refuerzan la hipótesis de que las alteraciones del sueño tienen una importante función en el TEPT al comprometer el procesamiento afectivo y de la memoria dependiente del sueño. Paradigmas experimentales similares aplicados a individuos expuestos a traumas con y sin TEPT podrían esclarecer la relación del sueño o del sueño REM con las respuestas neurales a las señales emocionales generales o pertinentes al trauma. Tales hallazgos podrían arrojar información sobre la forma de programar el sueño (o las siestas) en relación con sesiones terapéuticas cognitivo-conductuales a fin de intensificar los efectos terapéuticos.

Las Alteraciones del Sueño: ¿Un Marcador de la Resiliencia Psicológica Comprometida?

Es probable que el sueño alterado constituya un factor de riesgo de deficientes resultados clínicos psiquiátricos tras la exposición al trauma, según lo indica la observación antes mencionada de que los supervivientes de accidentes de vehículos automotores que manifestaron alteraciones autonómicas y polisomnográficas del

sueño REM corrían un mayor riesgo de desarrollar TEPT con el transcurso del tiempo (36,45). Asimismo, los malestares preexistentes y postraumáticos relacionados con el sueño incrementaron el riesgo de TEPT y de otros trastornos relacionados con el estrés (52).

Existen otros indicios de que los trastornos del sueño, incluyendo la alteración del sueño REM, podrían en efecto constituir índices sensibles de resiliencia comprometida. Se han observado diferencias individuales en la propensión al sueño REM tanto en los animales como en humanos y moderan los efectos del estrés y/o la exposición al trauma sobre los resultados conductuales y fisiológicos (83,89). Asimismo, el sueño REM es más notable antes del nacimiento y a lo largo de los primeros dos años de vida. Es factible que los desafíos o la adversidad significativa durante este periodo del desarrollo surtan un efecto más significativo sobre la fisiología del sueño REM. La exposición a factores de estrés agudos o crónicos o a un trauma durante la niñez o la adolescencia puede afectar el desarrollo cerebral (90) y la fisiología del sueño REM. En congruencia con dicha sugerencia, existen hallazgos que indican que la adversidad en la niñez se asocia sólidamente con las alteraciones del sueño en la edad adulta (91,92) y es prevalente entre los adultos con insomnio que también exhiben índices elevados de alteración objetiva del sueño (93). Asimismo, la fragmentación del sueño REM en militares veteranos adultos desplegados en combate se asoció sólidamente con la exposición a la adversidad antes de los 18 años de edad, así como con comportamientos nocturnos disruptivos auto-reportados en la edad adulta (94). Tales hallazgos plantean la posibilidad de que la sólida vinculación predictiva entre el insomnio y el incremento del riesgo de trastornos anímicos, de ansiedad y adictivos subsecuentes (51,95) pudiera estar estrechamente relacionada con la exposición precoz a la adversidad.

A la fecha, todos los estudios concentrados en el sueño en el TEPT se han efectuado con adultos expuestos a traumas o con TEPT crónico. No se ha determinado si las alteraciones objetivas del sueño anteceden a la exposición al trauma y/o al inicio del TEPT y si la naturaleza de la alteración del sueño se modifica con el transcurso del tiempo. Sin embargo, ha aumentado rápidamente la evidencia de que las diferencias individuales en el sueño o el sueño REM pudieran constituir un marcador de vulnerabilidad a los resultados psiquiátricos deficientes tras la exposición al trauma o, alternativamente, de resiliencia.

Resumen

Desde que Ross y colaboradores propusieron la hipótesis de que las alteraciones del sueño constituyen el sello característico del TEPT e hicieron hincapié en las alteraciones del sueño REM, varios estudios en humanos y en animales han aportado evidencia que respalda la idea de que el sueño desempeña una función en el procesamiento emocional y de la memoria pertinente al TEPT, incluso ante la ausencia de perfiles objetivos sólidos que señalen una alteración en el sueño REM. Los seguimientos prospectivos de individuos

expuestos a traumas y los estudios terapéuticos del sueño refuerzan el vínculo entre la alteración del sueño y los deficientes resultados psiquiátricos y entre el restablecimiento del sueño y las mejoras en los síntomas diurnos. No obstante se desconocen los mecanismos biológicos que subyacen a estas relaciones. Existe evidencia de que las diferencias individuales en el sueño REM podrían regular los efectos del estrés o el trauma sobre las respuestas conductuales, fisiológicas y neurales ante los factores de estrés tanto en animales como en humanos. Sin embargo, es factible que los mencionados efectos no se limiten tan solo al sueño REM. Antes bien, los estudios en animales y en humanos aportan un sólido respaldo a la idea de que el sueño, de manera más general, interviene directamente en los procesos emocionales y de la memoria pertinentes al TEPT. Tales hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas y brindan orientaciones para las futuras investigaciones.

Implicaciones Clínicas

El hallazgo de que las alteraciones del sueño que anteceden o siguen a experiencias traumáticas contribuyen a los deficientes resultados psiquiátricos ofrece nuevas estrategias para los esfuerzos de prevención y detección temprana en las poblaciones con alto riesgo y en los individuos expuestos a eventos traumáticos. Específicamente las evaluaciones regulares del sueño en las poblaciones en alto riesgo y en individuos expuestos a traumas puede facilitar la existencia de estrategias de manejo destinadas a intensificar la resiliencia a través de hábitos que fomenten el sueño. A menos que se sospeche la presencia de apnea del sueño, los estudios de sueño ambulatorios o basados en laboratorios no son necesarios para la evaluación y el tratamiento de las pesadillas, el insomnio u otros malestares relacionados con el sueño deficiente. Sin embargo, las entrevistas clínicas, los parámetros de auto-reporte validados y/o los diarios de sueño pueden orientar efectivamente el proceso diagnóstico y el desarrollo de planes terapéuticos integrales que aborden las alteraciones del sueño relacionadas con el trauma. La oferta oportuna de tratamientos farmacológicos y conductuales efectivos destinados a mejorar la consolidación del sueño y/o acelerar el restablecimiento del sueño tras las primeras consecuencias de la exposición al trauma podría acelerar finalmente la recuperación.

En la actualidad no existe un consenso ni lineamientos en relación con la inclusión de estrategias terapéuticas para el sueño basadas en la evidencia en el contexto del trauma y el manejo del TEPT, como tampoco es el caso en el contexto de las condiciones frecuentemente comórbidas con el TEPT entre ellas la depresión, las tendencias suicidas y los trastornos adictivos. Además, por el momento no existen datos empíricos disponibles para determinar el orden en el cual deberán ofrecerse los tratamientos para el TEPT y el sueño. Hasta que los estudios en curso den respuesta a esta cuestión, los médicos tendrán que considerar que la alteración crónica del sueño asociada con las pesadillas y el insomnio podrían afectar la eficacia de los tratamientos de primera línea para el TEPT.

Tal es el caso especialmente en los enfoques cognitivo-conductuales que se apoyan en la habituación (o en la reducción de la reactividad a los estímulos y situaciones que provocan miedo) o en el procesamiento cognitivo, las cuales son dos funciones cerebrales que se ven muy afectadas por la pérdida del sueño.

Por último, existe la necesidad de impartir educación sobre los tratamientos farmacológicos y conductuales del sueño efectivos a los profesionales de la salud mental que intervienen en el tratamiento y el manejo de los pacientes que padecen TEPT. Por el contrario, existe una gran necesidad de educar a los médicos especialistas en el sueño sobre los potenciales efectos de la exposición al trauma sobre el sueño.

Orientación Futura de los Estudios de Sueño de TEPT y Otros Trastornos Psiquiátricos Relacionados con el Estrés

A partir de 1989 se ha incrementado el interés por entender de qué manera contribuye el sueño a las interacciones entre los mecanismos fisiológicos, neurales y psicológicos que subyacen a la fisiopatología del TEPT. La mayor parte de los trabajos hasta la fecha han sido transversales, con la excepción de unos cuantos estudios prospectivos pequeños en grupos de estudio expuestos a traumas y estudios terapéuticos. Una minoría de éstos últimos han incluido métodos objetivos de medición del sueño que podrían aportar un superior entendimiento de los fundamentos fisiológicos o neurales de las relaciones del sueño con los beneficios clínicos y los síntomas del TEPT. El campo se encuentra preparado para los estudios prospectivos y longitudinales en grupos con alto riesgo con el propósito de entender la manera en la que los cambios en el sueño REM (o en términos más generales, la fisiología y la neurobiología del sueño) contribuyen a aumentar el riesgo de obtener resultados clínicos psiquiátricos deficientes.

Asimismo, buena parte de los trabajos previos sobre el sueño y el TEPT se han limitado a adultos, con frecuencia con TEPT crónico y altos índices de comorbilidades psiquiátricas y uso de psicotrópicos. Los hallazgos de los estudios en animales y en humanos concuerdan en señalar que la adversidad precoz durante los periodos críticos del desarrollo puede ejercer efectos prolongados sobre el sueño REM y el desarrollo cerebral (96). La evaluación del efecto del estrés y el trauma sobre el sueño en los niños y adolescentes, así como su vínculo con los resultados clínicos psiquiátricos en etapas posteriores de la vida pudieran contribuir al superior entendimiento de las vías de prevención.

Los modelos animales que se han utilizado como análogos del TEPT humano han aportado información sobre los efectos de la exposición al trauma sobre el sueño y los efectos de la privación del sueño antes y después del condicionamiento sobre las respuestas de miedo subsecuentes. Los estudios en humanos han usado la privación total del sueño o del sueño REM como pruebas, pero dichos modelos no se han aplicado a individuos con TEPT. Del mismo

modo, los estudios de los procesos emocionales y de la memoria dependientes del sueño han arrojado hallazgos sumamente relevantes sobre el TEPT, aunque dichos métodos no se han aplicado a grupos expuestos a traumas con o sin TEPT. Estamos a la espera de las extensiones de los mencionados hallazgos a los grupos clínicos. La combinación del EEG de alta densidad y otros enfoques a fin de evaluar la conectividad cerebral en dichos individuos poseen el potencial de esclarecer la direccionalidad de la relación entre las respuestas de miedo y el sueño REM. Por último, se requieren esfuerzos traslacionales destinados a acelerar la identificación de los factores de riesgo y protectores, así como el desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos a fin de acelerar la normalización de las reacciones al trauma, así como la recuperación del TEPT.

En conclusión, la hipótesis de que las alteraciones del sueño constituyen el sello distintivo del TEPT ha estimulado una gran cantidad de estudios en animales y en humanos con el propósito de esclarecer y examinar la función del sueño y los trastornos del sueño en las respuestas al estrés. Los datos acumulados hasta la fecha indican que las alteraciones del sueño constituyen el sello distintivo no sólo del TEPT sino también como de una mayor vulnerabilidad a las respuestas de estrés por inadaptación. El sueño alterado constituye un factor de riesgo modificable y el restablecimiento del sueño a través de terapias efectivas dirigidas al sueño podría acelerar la recuperación de la exposición al trauma y el TEPT. La identificación de las relaciones entre el sueño y los procesos afectivos y de la memoria y el esclarecimiento de los fundamentos de dichas relaciones podrán brindar nuevos rumbos al desarrollo de estrategias innovadoras para el manejo del riesgo y el tratamiento.

Recibido el 2 de abril de 2012; revisión recibida el 3 de julio de 2012; aceptado el 30 de julio de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12040432). Del Department of Psychiatry, University of Pittsburgh. Correspondencia: Dra. Germain (germax@upmc.edu).

La autora no reporta ninguna relación financiera con intereses comerciales.

La autora manifiesta su agradecimiento a Jessica Boarts, Ph.D., y al Subteniente Benjamin Paul por sus comentarios editoriales.

Referencias

- Freud S: The aetiology of hysteria (1896), in Complete Psychological Works, standard ed, vol 3. London, Hogarth Press, 1962, pp 189-221
- Hanlon J: The nightmare and intrapsychic conflict, in The Nightmare: Psychological and Biological Foundations. Edited by Kellerman H. New York, Columbia University Press, 1987, pp 16-32
- Kavaler S: Nightmares and object relation theory, in The Nightmare: Psychological and Biological Foundations. Edited by Kellerman H. New York, Columbia University Press, 1987, pp 33-57
- Greenberg R, Katz H, Schwartz W, Pearlman C: A research-based reconsideration of the psychoanalytic theory of dreaming. *J Am Psychoanal Assoc* 1992; 40: 531-550
- Stickgold R: EMDR: a putative neurobiological mechanism of action. *J Clin Psychol* 2002; 58:61-75
- Hartmann E: The Nightmare: The Psychology and Biology of Terrifying Dreams. New York, Basic Books, 1984
- Aserinsky E, Kleitman N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118:273-274
- Siegel JM: REM sleep, in Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. Edited by Kryger MH, Roth T, Dement W. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 120-135
- Hauri PJ, Sateia MJ (eds): Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed (ICSD-2). Chicago, American Academy of Sleep Medicine, 2005
- Solms M: New findings on the neurological organization of dreaming: implications for psychoanalysis. *Psychoanal Q* 1995; 64:43-67
- Ross RJ, Ball WA, Sullivan KA, Caroff SN: Sleep disturbance as the hallmark of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146:697-707
- van der Kolk B, Blitz R, Burr W, Sherry S, Hartmann E: Nightmares and trauma: a comparison of nightmares after combat with lifelong nightmares in veterans. *Am J Psychiatry* 1984; 141:187-190
- Germain A, Hall M, Krakow B, Katherine Shear M, Buysse DJ: A brief sleep scale for posttraumatic stress disorder: Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for PTSD. *J Anxiety Disord* 2005; 19:233-244
- Krakow B, Germain A, Tandberg D, Koss M, Schrader R, Hollifield M, Cheng D, Edmond T: Sleep breathing and sleep movement disorders masquerading as insomnia in sexual-assault survivors. *Compr Psychiatry* 2000; 41:49-56
- Freed S, Craske MG, Greher MR: Nocturnal panic and trauma. *Depress Anxiety* 1999; 9:141-145
- Dow BM, Kelsoe JR Jr, Gillin JC: Sleep and dreams in Vietnam PTSD and depression. *Biol Psychiatry* 1996; 39:42-50
- Woodward SH, Leskin GA, Sheikh JI: Movement during sleep: associations with posttraumatic stress disorder, nightmares, and comorbid panic disorder. *Sleep* 2002; 25:681-688
- Mellman TA, Nolan B, Hebding J, Kulick-Bell R, Dominguez R: A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. *Sleep* 1997; 20:46-51
- Engdahl BE, Eberly RE, Hurwitz TD, Mahowald MW, Blake J: Sleep in a community sample of elderly war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:520-525
- Mellman TA, Kulick-Bell R, Ashlock LE, Nolan B: Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:110-115
- Ross RJ, Ball WA, Dinges DF, Kribbs NB, Morrison AR, Silver SM, Mulvaney FD: Rapid eye movement sleep disturbance in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1994; 35:195-202
- Woodward SH, Arsenault NJ, Murray C, Bliwise DL: Laboratory sleep correlates of nightmare complaint in PTSD inpatients. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1081-1087
- Germain A, Nielsen TA: Sleep pathophysiology in posttraumatic stress disorder and idiopathic nightmare sufferers. *Biol Psychiatry* 2003; 54:1092-1098
- Capaldi VF 2nd, Guerrero ML, Killgore WD: Sleep disruptions among returning combat veterans from Iraq and Afghanistan. *Mil Med* 2011; 176:879-888
- Brown TM, Boudewyns PA: Periodic limb movements of sleep in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1996; 9:129-136
- Klein E, Koren D, Arnon I, Lavie P: Sleep complaints are not corroborated by objective sleep measures in post-traumatic stress disorder: a 1-year prospective study in survivors of motor vehicle crashes. *J Sleep Res* 2003; 12:35-41
- Hurwitz TD, Mahowald MW, Kuskowski M, Engdahl BE: Polysomnographic sleep is not clinically impaired in Vietnam combat veterans with chronic post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1066-1073
- Kobayashi I, Boarts JM, Delahanty DL: Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: a meta-analytic review. *Psychophysiology* 2007; 44: 660-669
- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC: Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:651-668
- Achermann P, Borbély AA: Simulation of human sleep: ultradian dynamics of electroencephalographic slow-wave activity. *J Biol Rhythms* 1990; 5:141-157
- Borbély AA, Achermann P: Concepts and models of sleep regulation: an overview. *J Sleep Res* 1992; 1:63-79
- Merica H, Blois R, Gaillard JM: Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci* 1998; 10:1826-1834
- Perlis ML, Merica H, Smith MT, Giles DE: Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev* 2001; 5:363-374

34. Woodward SH, Murburg MM, Bliwise DL: PTSD-related hyperarousal assessed during sleep. *Physiol Behav* 2000; 70:197-203

35. Germain A, Hall M, Shear MK, Nofzinger EA, Buysse DJ: Sleep disruption in PTSD: a pilot study with home-based polysomnography. *Sleep Biol Rhythms* 2006; 4:286-289

36. Mellman TA, Pigeon WR, Nowell PD, Nolan B: Relationships between REM sleep findings and PTSD symptoms during the early aftermath of trauma. *J Trauma Stress* 2007; 20:893-901

37. Cohen D, Alman J, Cashmere D, Miewald J, Germain A: Quantitative EEG analysis in REM sleep in OEF/OIF combat veterans with and without PTSD (abstract). *Sleep* 2010; 33(suppl):A235

38. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Kupfer DJ: Alterations in regional cerebral glucose metabolism across waking and non-rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:387-396

39. Germain A, Nofzinger EA, Hall M, Miewald JM, Kupfer DJ, Buysse DJ: Hyperarousal during REM sleep in primary insomnia: preliminary PET findings (abstract). *Sleep* 2007; 30(suppl):A238

40. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Carter C, Luna B, Price JC, Meltzer CC, Miewald JM, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ: Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to rapid eye movement sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:695-702

41. Germain A, Mammen O, Price P, Nofzinger EA: Functional neuroimaging of REM sleep in returning veterans with PTSD: an [18F]-RDG PET study (abstract). *Sleep* 2011; 34(suppl):A242

42. Edblahad S, Nofzinger EA, James J, Buysse DJ, Price J, Germain A: Comparing mechanisms of REM sleep in depression and posttraumatic stress disorder: a neuroimaging study (abstract). *Sleep* 2012; 35(suppl):A321

43. Nielsen TA, Paquette T, Solomonova E, Lara-Carrasco J, Popova A, Levrier K: REM sleep characteristics of nightmare sufferers before and after REM sleep deprivation. *Sleep Med* 2010; 11:172-179

44. Nielsen T, Paquette T, Solomonova E, Lara-Carrasco J, Colombo R, Lanfranchi P: Changes in cardiac variability after REM sleep deprivation in recurrent nightmares. *Sleep* 2010; 33:113-122

45. Mellman TA, Knorr BR, Pigeon WR, Leiter JC, Akay M: Heart rate variability during sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:953-956

46. Kobayashi I, Sledjeski EM, Spoonster E, Fallon WF Jr, Delahanty DL: Effects of early nightmares on the development of sleep disturbances in motor vehicle accident victims. *J Trauma Stress* 2008; 21:548-555

47. Wright KM, Britt TW, Bliese PD, Adler AB, Picchioni D, Moore D: Insomnia as predictor versus outcome of PTSD and depression among Iraq combat veterans. *J Clin Psychol* 2011; 67:1240-1258

48. Koren D, Arnon I, Lavie P, Klein E: Sleep complaints as early predictors of post-traumatic stress disorder: a 1-year prospective study of injured survivors of motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry* 2002; 159:855-857

49. Bryant RA, Harvey AG, Guthrie RM, Moulds ML: A prospective study of psychophysiological arousal, acute stress disorder, and posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 2000; 109:341-344

50. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P: Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry* 1996; 39:411-418

51. Ford DE, Kamerow DB: Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? *JAMA* 1989; 262:1479-1484

52. Bryant RA, Creamer M, O'Donnell M, Silove D, McFarlane AC: Sleep disturbance immediately prior to trauma predicts subsequent psychiatric disorder. *Sleep* 2010; 33:69-74

53. Galovski TE, Monson C, Bruce SE, Resick PA: Does cognitive-behavioral therapy for PTSD improve perceived health and sleep impairment? *J Trauma Stress* 2009; 22:197-204

54. Maher MJ, Rego SA, Asnis GM: Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS Drugs* 2006; 20:567-590

55. Fraser GA: The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD). *CNS Neurosci Ther* 2009; 15:84-88

56. Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, Dobie DJ, Hoff D, Rein RJ, Straits-Tröster K, Thomas RG, McFall MM: Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:371-373

57. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, Shofer J, O'Connell J, Taylor F, Gross C, Rohde K, McFall ME: A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:928-934

58. Krakow B, Hollifield M, Johnston L, Koss M, Schrader R, Warner TD, Tandberg D, Lauriello J, McBride L, Cutchen L, Cheng D, Emmons S, Germain A, Melendrez D, Sandoval D, Prince H: Imagery rehearsal therapy for chronic nightmares in sexual assault survivors with posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:537-545

59. Davis JL, Wright DC: Case series utilizing exposure, relaxation, and rescripting therapy: impact on nightmares, sleep quality, and psychological distress. *Behav Sleep Med* 2005; 3:151-157

60. Aurora RN, Zak RS, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, Maganti RK, Ramar K, Kristo DA, Bista SR, Lamm CI, Morgenthaler TI: Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine: Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:389-401

61. Cook JM, Harb GC, Gehrman PR, Cary MS, Gamble GM, Forbes D, Ross RJ: Imagery rehearsal for posttraumatic nightmares: a randomized controlled trial. *J Trauma Stress* 2010; 23:553-563

62. Ulmer CS, Edinger JD, Calhoun PS: A multi-component cognitive-behavioral intervention for sleep disturbance in veterans with PTSD: a pilot study. *J Clin Sleep Med* 2011; 7:57-68

63. Germain A, Richardson R, Moul DE, Mammen O, Haas G, Forman SD, Rode N, Begley A, Nofzinger EA: Placebo-controlled comparison of prazosin and cognitive-behavioral treatments for sleep disturbances in US military veterans. *J Psychosom Res* 2012; 72:89-96

64. Taylor FB, Martin P, Thompson C, Williams J, Mellman TA, Gross C, Peskind ER, Raskind MA: Prazosin effects on objective sleep measures and clinical symptoms in civilian trauma posttraumatic stress disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2008; 63:629-632

65. Zisook S, Chentsova-Dutton YE, Smith-Vaniz A, Kline NA, Ellenor GL, Kodosi AB, Gillin JC: Nefazodone in patients with treatment-refractory posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:203-208

66. Germain A, Nielsen T: Impact of imagery rehearsal treatment on distressing dreams, psychological distress, and sleep parameters in nightmare patients. *Behav Sleep Med* 2003; 1:140-154

67. Smith C, Lapp L: Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep* 1991; 14:325-330

68. Guerrien A, Dujardin K, Mandai O, Sockeel P, Leconte P: Enhancement of memory by auditory stimulation during post-learning REM sleep in humans. *Physiol Behav* 1989; 45:947-950

69. Cartwright RD: Rapid eye movement sleep characteristics during and after mood-disturbing events. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:197-201

70. Cartwright RD: Dreams that work: the relation of dream incorporation to adaptation to stressful events. *Dreaming* 1991; 1:3-9

71. Baekeland F, Koulack D, Lasky R: Effects of a stressful presleep experience on electroencephalograph-recorded sleep. *Psychophysiology* 1968; 4:436-443

72. Goodenough DR, Witkin HA, Koulack D, Cohen H: The effects of stress films on dream affect and on respiration and eye-movement activity during rapid-eye-movement sleep. *Psychophysiology* 1975; 12:313-320

73. Koulack D, Prevost F, De Koninck J: Sleep, dreaming, and adaptation to a stressful intellectual activity. *Sleep* 1985; 8:244-253

74. Jha SK, Brennan FX, Pawlyk AC, Ross RJ, Morrison AR: REM sleep: a sensitive index of fear conditioning in rats. *Eur J Neurosci* 2005; 21:1077-1080

75. Sanford LD, Silvestri AJ, Ross RJ, Morrison AR: Influence of fear conditioning on elicited ponto-geniculo-occipital waves and rapid eye movement sleep. *Arch Ital Biol* 2001; 139:169-183

76. Pawlyk AC, Jha SK, Brennan FX, Morrison AR, Ross RJ: A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. *Biol Psychiatry* 2005; 57:268-277

77. Fogel SM, Smith CT, Higginson CD, Beninger RJ: Different types of avoidance behavior in rats produce dissociable post-training changes in sleep. *Physiol Behav* 2011; 102:170–174
78. Alvarenga TA, Patti CL, Andersen ML, Silva RH, Calzavara MB, Lopez GB, Frussa-Filho R, Tufik S: Paradoxical sleep deprivation impairs acquisition, consolidation, and retrieval of a discriminative avoidance task in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 90:624–632
79. Silva RH, Chehin AB, Kameda SR, Takatsu-Coleman AL, Abílio VC, Tufik S, Frussa-Filho R: Effects of pre- or post-training paradoxical sleep deprivation on two animal models of learning and memory in mice. *Neurobiol Learn Mem* 2004; 82:90–98
80. Silvestri AJ: REM sleep deprivation affects extinction of cued but not contextual fear conditioning. *Physiol Behav* 2005; 84:343–349
81. Wellman LL, Yang L, Tang X, Sanford LD: Contextual fear extinction ameliorates sleep disturbances found following fear conditioning in rats. *Sleep* 2008; 31:1035–1042
82. Pace-Schott EF, Milad MR, Orr SP, Rauch SL, Stickgold R, Pitman RK: Sleep promotes generalization of extinction of conditioned fear. *Sleep* 2009; 32:9–26
83. Spoomaker VI, Sturm A, Andrade KC, Schröter MS, Goya-Maldonado R, Holsboer F, Wetter TC, Sämann PG, Czisch M: The neural correlates and temporal sequence of the relationship between shock exposure, disturbed sleep and impaired consolidation of fear extinction. *J Psychiatr Res* 2010; 44:1121–1128
84. Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, Fosse M: Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* 2001; 294:1052–1057
85. Stickgold R: Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005; 437:1272–1278
86. Nishida M, Pearsall J, Buckner RL, Walker MP: REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb Cortex* 2009; 19:1158–1166
87. Yoo SS, Gujar N, Hu P, Jolesz FA, Walker MP: The human emotional brain without sleep—a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol* 2007; 17:R877–R878
88. Gujar N, McDonald SA, Nishida M, Walker MP: A role for REM sleep in recalibrating the sensitivity of the human brain to specific emotions. *Cereb Cortex* 2011; 21:115–123
89. Rechtschaffen A, Bergmann BM: Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav Brain Res* 1995; 69:55–63
90. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE: The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007; 65:209–237
91. Chapman DP, Wheaton AG, Anda RF, Croft JB, Edwards VJ, Liu Y, Sturgis SL, Perry GS: Adverse childhood experiences and sleep disturbances in adults. *Sleep Med* 2011; 12:773–779
92. Greenfield EA, Lee C, Friedman EL, Springer KW: Childhood abuse as a risk factor for sleep problems in adulthood: evidence from a US national study. *Ann Behav Med* 2011; 42:245–256
93. Bader K, Schäfer V, Schenkel M, Nissen L, Schwander J: Adverse childhood experiences associated with sleep in primary insomnia. *J Sleep Res* 2007; 16:285–296
94. Insana SP, Kolko DJ, Germain A: Early-life trauma is associated with rapid eye movement sleep fragmentation among military veterans. *Biol Psychol* 2012; 89:570–579
95. Breslau J, Javaras KN, Blacker D, Murphy JM, Normand SL: Differential item functioning between ethnic groups in the epidemiological assessment of depression. *J Nerv Ment Dis* 2008; 196:297–306
96. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C: Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:434–445

Guía Clínica: el tratamiento de los trastornos del sueño puede acelerar la recuperación del TEPT

El alivio del insomnio o las alteraciones del sueño con tratamiento farmacológico o conductual puede por sí mismo reducir los síntomas diurnos del trastorno por estrés posttraumático (TEPT), la ansiedad y la depresión. También puede mejorar la eficacia de los tratamientos primarios para el TEPT, especialmente de los enfoques cognitivo-conductuales que dependen de la habituación o el procesamiento cognitivo, los cuales se ven notablemente afectados por la pérdida del sueño. Se recomienda el antihipertensivo prazosina y la terapia de ensayo imaginativo para las pesadillas relacionadas con el TEPT. Es probable que los tratamientos conductuales combinados para las pesadillas y el insomnio en pacientes con TEPT también resulten efectivos. Germain recomienda las entrevistas clínicas, los parámetros auto-reportados o los diarios sobre sueño como recursos destinados a evaluar los problemas relacionados con el sueño a menos que se sospeche de la apnea del sueño.

Protección de la Confidencialidad en la Investigación en Seres Humanos

La validez de la investigación clínica depende de la precisión y la veracidad de datos recabados sin temor a tener que revelar información confidencial. Para tal efecto, el Congreso autorizó a la Secretaría de Salud y Servicios Humanos para emitir certificados otorgando protección a los investigadores conforme a lo previsto por la ley para poder negarse a revelar la identidad de los sujetos sometidos a investigación, incluso al ser requeridos por mandato judicial. El Certificado de Confidencialidad tiene como propósito garantizar que las poblaciones vulnerables en investigación puedan participar en investigaciones sin temor que se divulguen sus datos personales. Sin embargo, algunos procesos judiciales han suscitado inquietudes acerca de si el Certificado brinda la protección prometida y si el procedimiento para solicitarlo es demasiado complicado (1,2). Además, la Ley Patriota enturbia más la seguridad otorgada a la información de la investigación presuntamente garantizada por el Certificado. Al mismo tiempo, los Institutos Nacionales de Salud (NIH – *National Institutes of Health*) y los comités de ética locales han estado alentando, y a veces requiriendo, que los investigadores obtengan un Certificado para llevar a cabo trabajos de investigación. Estos temas han sido tema de varios simposios recientes en conferencias nacionales (3; artículo inédito de L. Dame de 2012; artículo inédito de T. Zarcone de 2012; artículo inédito de L. Beskow de 2011).

Aproximadamente 1,000 nuevos Certificados (una media de 1,016 Certificados [DE = 103] de 2009 a 2011) son otorgados anualmente por los NIH. La mayoría de los Certificados es otorgada por los Institutos Nacionales de Abuso de Drogas (24%), de Salud Mental (22%), de Abuso de Alcohol y Alcoholismo (10%) y de Salud Infantil y Desarrollo Humano (12%). En virtud del papel crecientemente importante que desempeñan los Certificados, revisaremos brevemente cinco procesos judiciales que analizan la situación legal del Certificado, examinaremos áreas grises que aún persisten y ofreceremos recomendaciones específicas que asegurarían y extenderían más ampliamente las protecciones del Certificado.

Antecedentes

En 1970, la Ley del Servicio de Salud Pública, sección 301 (d), 42 Código U.S. 241 (d), autorizó al Ministro del Departamento de Salud y Servicios Humanos para emitir un Certificado de Confidencialidad a fin de proteger las identidades de los individuos participantes en investigaciones de abuso de drogas. En esa época, los individuos adictos a las drogas generalmente se rehusaban a participar en investigaciones ante la inquietud de adquirir responsabilidades civiles y penales. Por lo tanto, la Ley del Servicio de Salud Pública, sección 301 (PHS Act 301 – *Public Health Service Act 301*) autorizó “a las personas involucradas en investigaciones relacionadas con el uso y los efectos de las drogas a proteger la privacidad de los individuos que son sujetos de tales investigaciones, resguardando de todas las personas no vinculadas con la ejecución de tales investigaciones, *los nombres o cualquier otra característica que identifique a tales individuos*” (cursivas nuestras). Una adición crítica apuntó, “Las personas así autorizadas para proteger la privacidad de dichos individuos no pueden ser obligadas por ningún procedimiento legal federal, estatal o local, de índole civil, penal, administrativo, legislativo o de otra naturaleza a identificar a tales individuos.” En 1974, la ley se modificó para incorporar la “salud mental, incluida la investigación relacionada con el uso y el efecto del alcohol y otros psicofármacos” (4) y en 1988 se amplió adicionalmente para cubrir toda la investigación en materia de salud (5). Esta inclusión parece premonitoria a la luz de las inquietudes más recientes con respecto a las pruebas genéticas.

Litigios

Durante los 40 años de historia del Certificado, varias recusaciones de carácter legal han llegado a los juzgados. A continuación se describen brevemente los casos más importantes, sus resultados y su precedencia jurídica.

El pueblo vs. Newman (6). En 1972, una testigo de un homicidio creyó reconocer al responsable en un sujeto que, como ella, estaba bajo investigación médica, se trataba de un compañero en un centro de mantenimiento con metadona. Se obtuvo una orden judicial para obligar a la clínica a presentar las fotografías de sus pacientes (utilizadas por la clínica para asegurarse de la identidad de los pacientes) a fin de auxiliar en la identificación del asesino. Como el proyecto contaba con un Certificado, el director del programa se rehusó a cumplir con la orden judicial. Si bien el juzgado declaró al director en desacato por rehusarse a obedecer, este fallo fue revertido tras una apelación ante la Corte de Apelaciones del Estado de Nueva York. La Suprema Corte de los EUA declinó atraer el caso. La fiscalía había argumentado que un estatuto de 1972 que enmendó la sección 42 del Código Federal permitiría a la corte obligar al investigador a entregar las fotografías. Sin embargo, la corte falló que puesto que la enmienda de 1972 no revocó específicamente la disposición PHS Act 301, la protección otorgada por la disposición PHS Act 301 subsistía siempre que se hubiera obtenido un Certificado. Por lo tanto, el fallo de la apelación apoyó la intención original del Congreso de brindar protección a la identidad de un sujeto bajo investigación científica a través del Certificado.

Nueva York vs. Still (7). El cargo contra el acusado fue posesión de una sustancia controlada (metadona). El acusado declaró a la policía que era paciente y sujeto de una investigación en una clínica de metadona y que por lo tanto estaba en posesión de metadona de manera legal. La clínica se rehusó a confirmar esta aseveración citando la protección del Certificado. La corte de apelaciones dictaminó que al revelar voluntariamente su asistencia a la clínica, el acusado había renunciado a los derechos otorgados por el Certificado. Este caso estableció que la confidencialidad otorgada por el Certificado cesaba si la identidad del sujeto bajo investigación científica era revelada voluntariamente.

Consideramos que generalmente se presume que el Certificado ofrece mucha mayor protección de la que realmente brinda.

Murphy vs. Philip Morris, Inc. (8). El demandante inició una acción legal contra Philip Morris, argumentando haber contraído cáncer pulmonar por exposición pasiva al humo de tabaco. Philip Morris trató de obligar a la Universidad del Sur de California (USC – *University of Southern California*) a revelar datos brutos de un estudio protegido por el Certificado que respaldaba la relación entre el tabaquismo pasivo y el cáncer pulmonar. En tanto que el juzgado otorgó acceso a los datos de varios participantes en el estudio con las identidades ocultas, también emitió una orden de protección manifestando que el demandado no podía revelar la información y “se le prohibía expresamente” identificar a los participantes en el estudio. Además, una vez concluida su defensa, todos los datos debían devolverse a la USC. De este modo, el juzgado procuró asegurar la protección de las identidades de los sujetos en investigación, aunque no sus datos. Este caso enfatiza una distinción crítica en el Certificado: en tanto que la identidad del sujeto de investigación es protegida, sus datos relacionados con la investigación no lo son. Por lo tanto, la disposición PHS Act 301 protege exclusivamente “los nombres o cualquier otra característica que identifique a... individuos.”

Estado de Carolina del Norte vs. Bradley (9). Este caso más reciente ha suscitado grandes inquietudes respecto a la protección del Certificado (1). El demandado fue acusado de estupro y su abogado solicitó al Sistema de Salud de la Universidad de Duke los registros del estudio de un testigo de la fiscalía. La solicitud fue aprobada, pero con la orden de que se mantuviera la confidencialidad de los documentos del estudio a menos que fuesen utilizados en el proceso o la sentencia. El juez que presidía y el tribunal de apelaciones dictaminaron subsecuentemente proteger, posteriormente permitir y finalmente proteger el acceso a los registros. Sin embargo, el juez y la corte de apelaciones basaron sus decisiones en la consideración de que era poco probable que la defensa encontrara evidencia exculpativa y no

en razón de la protección provista por el Certificado. Por lo tanto, no se abordó la protección que ofrece el Certificado. No obstante, el fallo inicial requirió que la universidad revelara la identidad del sujeto bajo investigación científica al juzgado. Sin embargo, la identidad nunca se proporcionó al abogado contrario y, por tanto, podría considerarse “no revelada”.

Corte Superior de Connecticut para Asuntos Juveniles (Nombre del Caso Suprimido). Un investigador de la Universidad de Yale manifestó al Departamento Infantil y Familiar de Connecticut su preocupación con respecto a la capacidad de una madre para cuidar a sus hijos. El investigador también reportó que los niños estaban participando en un estudio experimental. Los intentos del departamento por obtener información del estudio fueron respaldados, puesto que la revelación voluntaria por el investigador anulaba el uso del Certificado para proteger contra cualquier solicitud de información ulterior. Nuevamente, los tribunales encontraron que la revelación voluntaria de la identidad del sujeto de investigación, ya fuera por el sujeto o por el investigador, invalidaba la protección que ofrece el Certificado.

Como ilustran los casos anteriores, existen áreas de ambigüedad legal en torno al Certificado. En tanto que las identidades de los participantes han sido protegidas (a menos que sean reveladas por el investigador o el participante), los datos de la investigación no se han protegido. Las preguntas respecto a la protección del Certificado conciernen principalmente a futuras decisiones de los tribunales que podrían ser tomadas o no en respuesta a recusaciones que pudieran llegar a prosperar. No obstante, la mayoría de los abogados y tribunales en los pasados 40 años han sido sensibles al Certificado y han acatado sus disposiciones de protección. Por otra parte, en los intercambios de opinión con nuestros colegas de la comunidad científica se ha suscitado la inquietud de que el Certificado ofrece menos protección de lo que generalmente se cree.

Áreas de Incertidumbre

Subsisten varias áreas de incertidumbre respecto a la protección del Certificado. En primer lugar, la preocupación de que las instituciones patrocinadoras puedan no apoyar la protección del Certificado ante una recusación de carácter legal puede entrañar cierta validez teórica, aunque, hasta donde sabemos, a la fecha todas las instituciones han apoyado el Certificado. Al solicitar un Certificado, la institución patrocinadora conviene en “apoyar y defender la autoridad del Certificado contra recusaciones legales.” Sin embargo, no se ha especificado ni se ha sometido a prueba el compromiso de una institución ante fallos de los tribunales de apelaciones que socavan la autoridad del Certificado.

En segundo lugar, el método óptimo para garantizar la confidencialidad de la participación en una investigación mientras se proporciona atención clínica sigue evolucionando. Algunos programas mantienen expedientes de investigación y expedientes clínicos separados. No obstante, este método puede derivar en que los participantes en el estudio reciban tratamiento experimental sin el conocimiento del médico responsable del paciente. Una estrategia alternativa requiere que el expediente clínico refleje la participación en la investigación. Por ejemplo, la Administración de Salud para Veteranos (VHA – *Veterans Health Administration*) requiere que toda participación en investigaciones clínicas que utilicen recursos de la VHA o que pueda derivar en daño psicológico o físico se documente en el expediente clínico (Manual VHA 1907.01 y 1004.1). En tanto que proporciona a los médicos la información necesaria para tratar al paciente, este proceso permite un acceso generalizado a la información protegida por el Certificado. Desafortunadamente, la protección contra la obligación de revelar las identidades de los participantes sólo se extiende a “personas involucradas en...investigación”; puede no extenderse al personal médico enterado de la participación del paciente, pero que en realidad no está involucrado en la investigación. Si bien la Oficina para Protección en la Investigación en Humanos (<http://www.hhs.gov/ohrp/policy/certconf.html>) señala que la protección que ofrece la disposición PHS Act 301 incluye a “investigadores e instituciones”, no se ha probado si esta protección es extensiva a todos los empleados clínicos de la institución. Además, si el Certificado se obtiene a través de una institución académica, pero la participación de un sujeto en investigación se registra en un expediente de la VHA, ¿la protección del Certificado se extiende a una institución filial? Puesto que la Iniciativa eHealth del gobierno federal permite un mayor acceso a los expedientes médicos, la

cantidad de personal ajeno a las investigaciones con acceso a ellos se elevará exponencialmente. De este modo, el personal clínico o administrativo hospitalario enterado de la participación de un sujeto en una investigación puede proporcionar su identidad inadvertidamente. Una vez que la identidad de un participante ha sido revelada, el Certificado no protege ni la identidad de la persona ni sus datos relacionados con la investigación. No se ha sometido a prueba el compromiso de una institución patrocinadora en cuanto a oponer resistencia a las citaciones del personal no involucrado en investigaciones.

Una tercera área de incertidumbre se relaciona con la Ley Patriota de los EUA, la cual fue promulgada en 2001 y ampliada en 2011. El Título II de la ley, denominado “Procedimientos Mejorados de Vigilancia”, otorga mayores facultades de vigilancia a varias agencias gubernamentales. La Sección 215 (la disposición “archivos de registros”) permite a las agencias gubernamentales recabar “cosas tangibles”, incluidos “libros, registros, papeles, documentos y otros artículos,” durante las pesquisas relacionadas con el terrorismo internacional. Si bien el Kiosco de la página electrónica del Certificado de Confidencialidad de los NIH señala que la Ley Patriota no afecta las protecciones del Certificado, hasta donde sabemos, esto no ha sido evaluado. La Sección 215 también establece que “Ninguna persona revelará a ninguna otra persona... que la Agencia Federal de Investigaciones ha buscado o ha obtenido cosas tangibles amparada por esta sección”. De este modo, los investigadores que revelen a los participantes en una investigación que su identidad se ha visto comprometida o que en alguna otra forma obstaculicen la indagación (incluso por impugnar la orden) incurrirían en una violación a la ley. Sin embargo, la ley en cuestión ofrece protección a cualquiera que cumpla la disposición, presuntamente protegiendo al investigador y a la institución de la responsabilidad resultante de revelar información protegida por el Certificado.

Recomendaciones

Investigadores y comités de ética. En virtud de estas inquietudes, debe minimizarse la información de la investigación que se registra en un expediente clínico. Debe evitarse divulgar diagnósticos y tratamientos relacionados con la investigación a menos que sean importantes para la atención médica (*v.gr.*, participación en un estudio de un medicamento). Las instituciones deben desarrollar políticas de protección contra la divulgación inadvertida de información de la investigación consignada en un expediente clínico.

El proceso de consentimiento. Se necesita investigar a fin de explorar lo que los participantes en un estudio realmente entienden acerca del Certificado y cómo este conocimiento afecta o no su decisión de participar. Los investigadores deben considerar reformular el lenguaje recomendado en el Kiosco de los NIH para comunicar mejor las limitaciones aquí descritas.

NIH. El Kiosco de los NIH debe señalar claramente las limitaciones del Certificado: 1) la protección contra la obligación de revelar las identidades de los participantes puede extenderse únicamente a los involucrados en la investigación, 2) la información de la investigación registrada en un expediente clínico puede comprometer la protección del Certificado y 3) es posible que la identidad de un participante deba ser revelada si es requerido por seguridad nacional. Si bien el Kiosco apunta que “la revelación voluntaria de información por los participantes en el estudio mismo o cualquier revelación que el participante en el estudio haya autorizado por escrito, como por ejemplo a aseguradoras, empleadores u otros terceros” está permitida, no se señala específicamente que la revelación de la participación en la investigación incluso a un miembro de la familia potencialmente podría anular la protección del Certificado. Por ejemplo, un cónyuge que presenta una demanda de divorcio podría solicitar información relacionada con la investigación si tuvo conocimiento previo de la participación del sujeto en la investigación. No se ha comprobado si un juzgado aceptaría esta petición.

Creadores de políticas. Considerando las limitaciones del Certificado, los legisladores deberían ampliar su ámbito de acción para incluir 1) la protección de los datos de la investigación en adición a la identidad del participante y 2) la protección del personal no involucrado en la investigación para no ser obligado a identificar la identidad y los datos de un participante. Estos cambios requerirían de la

aprobación del Congreso, pero mitigarían todas las inquietudes atrás mencionadas, excepto por las planteadas por la Ley Patriota.

Conclusiones

La protección que otorga el Certificado es sustancialmente superior a la que ofrece la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros de Salud de 1996 (HIPAA – *Health Insurance Portability and Accountability*). Si bien el Certificado generalmente ha resistido las recusaciones de carácter legal, algunos fallos de los tribunales han expuesto su vulnerabilidad. En tanto que no puede predecirse el resultado de recusaciones legales futuras y prevalecen las inquietudes con respecto al mejor método para implementar protecciones en el entorno de la investigación clínica, el Certificado parece haber cumplido con su propósito original. Sin embargo, creemos que generalmente se presume que el Certificado ofrece mucha mayor protección de la que proporciona. Su inclusión en el proceso de consentimiento puede ser engañosa para los sujetos bajo investigación científica, así como para los investigadores y las instituciones de origen, puesto que puede generar un falso sentido de seguridad. Sin embargo, con las salvedades y las modificaciones adecuadas, el Certificado puede volverse una herramienta incluso más poderosa para proteger los derechos de los participantes en las investigaciones.

Referencias

1. Beskow LM, Dame L, Costello EJ: Research ethics: certificates of confidentiality and compelled disclosure of data. *Science* 2008; 322:1054–1055
2. Gunn PP, Joiner SD: Certificates should be strengthened. *Science* 2009; 323:1289–1290; author reply 1290
3. Taylor SF, Wisner KL: Negotiating the path to approval: finding solutions to common IRB issues. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:S48–S49
4. Comprehensive Alcohol Abuse and Alcoholism Prevention, Treatment, and Rehabilitation Amendments, Pub L No 93–282, sec 122(b)
5. Health Omnibus Programs Extension, Pub L No 100–607, sec 163
6. *People v Newman*, 32 NY2d 379, 298 NE2d 651, 345 NYS2d 502, 1973
7. *People v Still*, 80 Misc 2d 831, 1975
8. *Murphy v Philip Morris, Inc*, CV99-7155-RAP(CDCal), 2001
9. *State v Bradley*, 179 NC App 551, 634 SE2d 258, 2006 NC App LEXIS 1968, 2006

BRYON ADINOFF, M.D.
ROBERT R. CONLEY, M.D.
STEPHAN F. TAYLOR, M.D.
LINDA L. CHEZEM, J.D.

Del Department of Psychiatry, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas; VA North Texas Health Care System, Dallas VAMC; Eli Lilly and Company, Indianápolis; University of Maryland at Baltimore; el Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor; el College of Agriculture, Purdue University, West Lafayette, Indiana; y el Indiana Alcohol Research Center, Indiana University, Indianápolis. Dirigir la correspondencia al Dr. Adinoff (bryon.adinoff@utsouthwestern.edu). Comentario aceptado para publicación en diciembre de 2012 (doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050595).

El Dr. Adinoff ha prestado sus servicios como consultor a Shook, Hardy & Bacon LLP (consultor en materia de negligencia médica, empresas tabacaleras). El Dr. Conley es empleado de tiempo completo y posee acciones de Eli Lilly. El Dr. Taylor recibe apoyo para la investigación de St. Jude Medical and Neuronetics. El Dr. Freedman revisó el presente comentario y no encontró evidencia de influencia de dichas relaciones. La Srta. Chezem reporta no tener relaciones financieras con intereses comerciales.