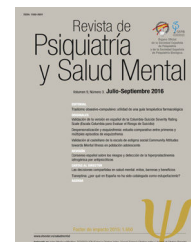




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Estadificación clínica en los trastornos mentales graves: trastorno bipolar, depresión y esquizofrenia



Lorena de la Fuente-Tomas^a, Mónica Sánchez-Autet^b, Leticia García-Álvarez^a, Leticia González-Blanco^c, Ángela Velasco^d, Pilar A. Sáiz Martínez^a, María P. Garcia-Portilla^{a,*} y Julio Bobes^a

^a Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM G-05); Departamento de Psiquiatría, Universidad de Oviedo; Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), Oviedo, España

^b Hospital Universitario Mutua Terrassa, Universidad de Barcelona, Terrassa, España

^c Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Departamento de Psiquiatría, Universidad de Oviedo; Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), Oviedo, España

^d Departamento de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Recibido el 18 de marzo de 2018; aceptado el 2 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Estadificación;
Psiquiatría;
Trastorno bipolar;
Depresión;
Esquizofrenia

KEYWORDS

Staging;
Psychiatry;
Bipolar disorder;
Depression;
Schizophrenia

Resumen La estadificación clínica es una herramienta diagnóstica utilizada en otras especialidades de la medicina que surge de la combinación de un enfoque categorial y dimensional. En las últimas 2 décadas, se ha planteado su aplicación en el campo de la psiquiatría, fundamentalmente como herramienta de ayuda diagnóstica, de orientación terapéutica y pronóstica.

En este trabajo se revisan los modelos de estadificación clínica que han sido propuestos hasta la fecha para el trastorno bipolar, la depresión y la esquizofrenia. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Medline. Se seleccionaron con base en los criterios de inclusión y exclusión un total de 15 estudios.

Se describen y comparan las características de cada uno de los modelos agrupados según el tipo de trastorno para el que fueron propuestos (trastorno bipolar: 4; depresión: 5; esquizofrenia: 6).

Como conclusión, identificamos la necesidad de validar empíricamente dichos modelos para así demostrar que son una herramienta útil en la práctica clínica habitual.

© 2018 SEP y SEP. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical staging in severe mental disorders; bipolar disorder, depression and schizophrenia

Abstract Clinical staging is a diagnostic tool used in other medical specialties, which has resulted from the combination of a categorial and dimensional approach. In the last 2 decades, the usefulness of its application in the field of psychiatry has been suggested, mainly as a tool for diagnostic help, and therapeutic and prognostic orientation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albert@uniovi.es (M.P. Garcia-Portilla).

In this paper we review the clinical staging models that have been proposed to date for bipolar disorder, depression and schizophrenia. A literature search was performed in PubMed and Medline databases. A total of 15 studies were selected according to inclusion and exclusion criteria.

Models were grouped according to the type of disorder for which staging was proposed (bipolar disorder: 4, depression: 5, schizophrenia: 6), and their characteristics were described.

As a conclusion, we identify the need to empirically validate these models to demonstrate that staging is a useful tool for clinical practice.

© 2018 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

¿Qué es la estadificación clínica?

Desde la psiquiatría y la psicología, ha predominado un enfoque categorial como forma de abordar y entender los problemas de salud mental¹. Dicha óptica asume que las personas que comparten un diagnóstico son relativamente similares y presentan los mismos síntomas independientemente del momento evolutivo en el que se encuentren. Sin embargo, conceptualizar los trastornos mentales como entidades discretas resulta insuficiente, ya que factores que implican grandes diferencias pronósticas y terapéuticas, como, por ejemplo, el número de enfermedades comórbidas, los diferentes perfiles psicopatológicos o el grado de deterioro en el nivel de funcionamiento, no están siendo tenidos en cuenta²⁻⁶. Desde un enfoque dimensional, podría subsanarse esta dificultad, dado que permite clasificar a los sujetos a lo largo de un *continuum* de gravedad, estableciendo diferentes niveles en función de la manifestación del trastorno, así como de las variaciones que se producen a lo largo del tiempo.

Los modelos de estadificación clínica surgen de la combinación de ambos enfoques. En primer lugar, reconocen los atributos más representativos de los sujetos, clasificándolos en términos de todo o nada y, en segundo lugar, diferencian cuantitativamente dichos atributos mediante diferentes niveles de gravedad. El objetivo de la estadificación clínica es dividir el curso de la enfermedad en fases reconocibles que reflejen la progresión y sean relevantes para el pronóstico y el tratamiento. Por lo tanto, mediante una serie de marcadores objetivos y cuantificables se identifica el estadio de la enfermedad en el que se encuentra el paciente lo que, a su vez, permite: 1) determinar el alcance del trastorno; 2) emitir un pronóstico y 3) adoptar la estrategia terapéutica más adecuada. El objetivo final será prevenir la progresión a etapas más avanzadas, promover un retorno a fases menos graves o, incluso, la remisión completa⁷. Además, esta herramienta supone un avance con relación a la práctica diagnóstica convencional, dado que no solo define el grado de extensión del trastorno en un momento determinado, sino que también revela la ubicación en el *continuum* de su curso⁷.

En resumen, la aplicación de la estadificación clínica podría contribuir a alcanzar una psiquiatría de precisión, en la que se ajusten a cada persona los objetivos y las intervenciones terapéuticas más eficaces y menos dañinas⁸.

Estadificación clínica en psiquiatría

La noción de estadificación clínica en salud mental no es un concepto nuevo. Kraepelin, a pesar de no emplear el término, fue el primero en señalar que el curso de las enfermedades mentales parecía progresivo. Años más tarde, en 1993, Fava y Kellner⁹ introdujeron el concepto de estadificación clínica en el ámbito de la psiquiatría y, desde entonces, han salido a la luz una amplia gama de propuestas (ver *tablas 1-3*).

Una de las características que tiene que tener un trastorno para beneficiarse de un modelo clínico de estadificación implica poseer un curso clínico predecible en el tiempo¹⁰. Los estadios iniciales serán más benignos y tenderán a responder a estrategias terapéuticas más sencillas. En cambio, los estadios más avanzados precisarán herramientas terapéuticas de mayor riesgo, es decir, con mayor capacidad para producir efectos adversos o alteraciones físicas a largo plazo, así como estrategias paliativas centradas en las consecuencias y discapacidades generadas por la enfermedad¹¹. Diversos autores^{1,12,13} han defendido la hipótesis según la cual el curso natural de los trastornos mentales graves se desarrolla desde un estado asintomático (en riesgo) hacia manifestaciones inespecíficas de síntomas, tales como ansiedad leve, síntomas subdepresivos y somáticos, las cuales pueden derivar finalmente en un trastorno mental específico. Asimismo, múltiples estudios han mostrado que los patrones de respuesta al tratamiento varían en función del momento evolutivo en el que se lleva a cabo la intervención terapéutica^{4,5,12,14}.

Los modelos planteados hasta la actualidad son interesantes, sin embargo, se trata de propuestas exclusivamente teóricas. Los esfuerzos de ahora en adelante deberían dirigirse hacia su validación empírica. Además, abordan la realidad del trastorno mental de forma parcial, dado que no contemplan todas las variables que pueden tener relevancia en el transcurso del trastorno, como son el estado de salud física^{15,16}, la calidad de vida relacionada con la salud¹⁷ o los marcadores neuroanatómicos^{18,19}.

Tabla 1 Modelos más significativos de estadificación clínica en trastorno bipolar

Autor y año	Número de estadios	Descripción estadios	Marcadores de los estadios
Berk et al., 2007 ^{11,29}	7 estadios: - 3 preclínicos - 4 clínicos	Estadio 0: riesgo incrementado Estadio 1 a: síntomas leves e inespecíficos Estadio 1 b: síntomas prodrómicos Estadio 2: primer episodio del estado de ánimo Estadio 3 a: recurrencia con síntomas subsindrómicos Estadio 3 b: recurrencia con síntomas bien definidos Estadio 4: enfermedad resistente	Psicopatología afectiva
Kapczinski et al., 2009 ²⁷	5 estadios: - 1 preclínico - 4 clínicos	Estadio latente: riesgo incrementado (carga genética) Estadio 1: episodios con periodos de eutimia bien definidos Estadio 2: síntomas residuales interepisódicos (comorbilidad y ciclos rápidos) Estadio 3: marcado deterioro cognitivo y funcional (con cierta independencia funcional) Estadio 4: total incapacidad funcional	Psicopatología afectiva Rendimiento cognitivo Nivel de funcionamiento Marcadores biológicos (↑TNF- α , ↑3-nitrotirosina, ↓BDNF, ↑glutatión reductasa y transferasa) Estadios tardíos: ↓IL 6, ↓BDNF, ↑TNF- α Estadios III y IV: peor funcionamiento (FAST) Estadios tardíos: ↑IL 6 Estadios tardíos: tratamientos más complejos Estadios III y IV: ↑sTNFR80, ↓sIL-2R Estadios tardíos: ↑MMP9, ↑sICAM-1 Estadios tardíos: alteraciones neuroanatómicas Estadios tardíos: menor volumen hipocampal y peor rendimiento en aprendizaje verbal Estadios tempranos: ↑IL-10
^a Kauer-Sant'Anna et al., 2009 ³³			
^a Rosa et al., 2014 ³²			
^a Grande et al., 2014 ³¹			
^a De Goi et al., 2015 ⁵³			
^a Siwek et al., 2017 ³⁴			
^a Reininghaus et al., 2016 ³⁶			
^a Mwangi et al., 2016 ¹⁸			
^a Cao et al., 2016 ¹⁹			
^a Tatay-Manteiga et al., 2017 ³⁵			
Cosci y Fava, 2013 ⁷	5 estadios: - 2 preclínicos - 3 clínicos	Estadio 1 a: síntomas leves e inespecíficos (fase prodrómica) Estadio 1 b: ciclotimia Estadio 2: primer episodio del estado de ánimo Estadio 3: síntomas residuales interepisódicos con marcado deterioro cognitivo y funcional Estadio 4: frecuentes episodios del estado de ánimo a pesar del tratamiento farmacológico	Psicopatología Rendimiento cognitivo Nivel de funcionamiento
Duffy, 2014 ³⁰	6 estadios: - 1 preclínico - 4 clínicos	Estadio 0: carga genética y trastornos del estado de ánimo Estadio 1: episodios de ansiedad y problemas del sueño Estadio 2: episodios depresivos, distimia, ciclotimia o trastornos adaptativos Estadio 3: episodios depresivos recurrentes Estadio 4 a: episodio hipomaniaco o maniaco (con o sin síntomas psicóticos) Estadio 4 b: marcado impacto de la enfermedad sobre la salud (adicciones, comorbilidades físicas)	Antecedentes psiquiátricos familiares Antecedentes psiquiátricos personales Psicopatología

^a Validaciones parciales del modelo de Kapczinski.

Tabla 2 Modelos más significativos de estadificación clínica en la depresión unipolar

Autor y año	Número de estadios	Descripción estadios	Marcadores de los estadios
Fava y Kellner, 1993 ⁹	6 estadios: - 1 preclínico - 5 clínicos	Estadio 1: fase prodrómica (ansiedad, irritabilidad, anhedonia y alteraciones del sueño) Estadio 2: primer episodio depresivo mayor (DEM-III-R) Episodio 3: fase residual Estadio 4a: distimia (DEM-III-R) Estadio 4b: episodios depresivos recurrentes Estadio 5: trastorno depresivo crónico (más de 2 años de duración)	Psicopatología afectiva (importante el número de episodios previos)
Fava y Tossani, 2007 ³⁸	11 estadios: - 3 preclínicos - 8 clínicos	Estadio 1: fase prodrómica - 1a: sin síntomas depresivos (ansiedad, irritabilidad, anhedonia y alteraciones del sueño) acompañado de leve deterioro funcional - 1b: con síntomas depresivos Estadio 2: primer episodio depresivo mayor Estadio 3: fase residual - 3a: sin síntomas depresivos (alteraciones del sueño, ansiedad, irritabilidad anorexia y disfunción sexual) - 3b: con síntomas afectivos (ánimo depresivo, culpa y desesperanza) - 3c: distimia Estadio 4a: episodios depresivos recurrentes Estadio 4b: depresión doble Estadio 5: trastorno depresivo mayor	Psicopatología afectiva (importante el número de episodios previos) Psicopatología afectiva (importante el número de episodios previos) Nivel de funcionamiento
Cosci y Fava, 2013 ⁷			
Hetrick et al., 2008 ³⁷	8 estadios: - 3 preclínicos - 5 clínicos	Estadio 0: riesgo incrementado para ansiedad o depresión (carga genética) Estadio 1a: síntomas inespecíficos o leves de ansiedad y depresión con leves cambios en el rendimiento cognitivo y funcional Estadio 1b: síntomas subclínicos de ansiedad y depresión con déficits moderados en el rendimiento cognitivo y funcional (EEAG<70) Estadio 2: primer episodio depresivo mayor con deterioro de moderado a grave en el rendimiento cognitivo y funcional (EEAG: 30-50) Estadio 3a: remisión parcial del episodio Estadio 3b: nuevo episodio depresivo Estadio 3c: múltiples recurrencias Estadio 4: enfermedad grave y resistente (síntomas que no remiten, deterioro en la cognición y en el funcionamiento)	Psicopatología afectiva (importante el número de episodios previos) Rendimiento cognitivo Nivel de funcionamiento Psicopatología afectiva (importancia del tiempo de exposición al estado depresivo) Rendimiento cognitivo Nivel de funcionamiento
^a Verduijn et al., 2015 ³⁹			

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.

^a Validación del modelo de Hetrick et al. (2008).

Método

Esto es una revisión selectiva sobre la estadificación clínica en los trastornos mentales graves, es decir, trastorno bipolar (TB), depresión y esquizofrenia. Se realizó una búsqueda general en las bases de datos de PubMed con la siguiente estrategia de búsqueda ((staging[Other Term]) AND (schizophrenia[Mesh Terms] OR bipolar disorder[Mesh Terms] OR depression[Mesh Terms])). Con el fin de encontrar otras

referencias relevantes, se llevó a cabo una búsqueda manual con la bibliografía de los artículos seleccionados. A continuación, se realizó una criba en la que se seleccionaron estudios según los siguientes criterios de inclusión: 1) trabajos cuyo objetivo de estudio fuese la propuesta de un modelo de estadificación clínica para el TB, la depresión o la esquizofrenia; 2) que describiesen de forma clara los diferentes estadios propuestos; 3) escritos en inglés o español.

Tabla 3 Modelos más significativos de estadificación clínica en la esquizofrenia

Autor y año	Número de estadios	Descripción de los estadios	Marcadores de los estadios
Fava y Kellner, 1993 ⁹	5 estadios: - 1 preclínico - 4 clínicos	Estadio 1: fase prodrómica (sintomatología afectiva y negativa) con deterioro del funcionamiento. Estadio 2: episodio agudo Estadio 3: fase residual Estadio 4: fase subcrónica (de 6 a 24 meses) Estadio 5: fase crónica (>24 meses)	Psicopatología
Lieberman et al., 2001 ⁴⁴	4 estadios: - 2 preclínicos - 2 clínicos	Estadio 1: fase premórbida (alteraciones físicas leves, coordinación motora pobre, bajo rendimiento cognitivo y déficits sociales) Estadio 2: fase prodrómica (síntomas afectivos inespecíficos, problemas del sueño, deterioro de la atención y la memoria, síntomas psicóticos leves y cambios de conducta) Estadio 3: comienzo de la enfermedad; fase deteriorante (síntomas psicóticos, deterioro cognitivo, sintomatología negativa y déficits sociales) Estadio 4: fase crónica/fase residual (limitada eficacia de los antipsicóticos)	Psicopatología Rendimiento cognitivo Habilidades sociales Procesos fisiopatológicos subyacentes
Singh et al., 2005 ⁴⁵	5 estadios: - 2 preclínicos - 3 clínicos	Estadio 1: fase prodrómica (P) (alteraciones afectivas, conductuales, del pensamiento, de la percepción y del funcionamiento inespecíficas) P1: síntomas no diagnósticos presentes en grado mínimo P2: presencia de síntomas no diagnósticos Estadio 2: primeros síntomas psicóticos Estadio 3: impresión diagnóstica de esquizofrenia Estadio 4: diagnóstico definitivo de esquizofrenia	Psicopatología Rendimiento cognitivo Nivel de funcionamiento Habilidades sociales
McGorry et al., 2010 ⁴²	8 estadios: - 3 preclínicos - 5 clínicos	Estadio 0: riesgo incrementado de trastornos psicóticos o del estado de ánimo, sin la presencia de síntomas Estadio 1 a: síntomas leves e inespecíficos con leves cambios en el rendimiento cognitivo y funcional Estadio 1 b: síntomas moderados con cambios llamativos en el rendimiento cognitivo y funcional (EEAG<70) Estadio 2: síntomas afectivos o psicóticos graves con un marcado deterioro cognitivo y funcional (EEAG 30-50) Estadio 3 a: remisión parcial del primer episodio Estadio 3 b: nuevo episodio Estadio 3 c: múltiples recaídas Estadio 4: enfermedad grave y resistente (síntomas que no remiten, deterioro en la cognición y en el funcionamiento)	Psicopatología Rendimiento cognitivo Nivel de funcionamiento Marcadores electrofisiológicos (movimientos de los ojos, P50, inhibición prepulso, etc.) Marcadores neurobiológicos (disregulación del eje HPA, marcadores estrés oxidativo) Marcadores neuroanatómicos
Agius et al., 2010 ⁴⁹	3 estadios: - 1 preclínicos - 2 clínicos	Estadio 1: fase prodrómica Estadio 2: primer episodio psicótico Estadio 3: diagnóstico definitivo de esquizofrenia	Psicopatología Rendimiento cognitivo Cambios neuroanatómicos
Cosci y Fava, 2013 ⁷	4 estadios: - 1 preclínico - 3 clínicos	Estadio 1: fase prodrómica con deterioro en el funcionamiento Estadio 2: manifestaciones agudas Estadio 3: fase residual Estadio 4: fase crónica (en forma atenuada o persistente)	Psicopatología Nivel de funcionamiento

EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; HPA: eje hipotálamo-hipofisario.

Resultados

De la búsqueda electrónica se obtuvieron un total de 35 artículos y de la búsqueda manual un total de 20. Utilizando los

criterios de inclusión, únicamente 15 artículos describían de forma precisa un modelo de estadificación para cada uno de los trastornos estudiados, los demás o bien no describían un modelo o se referían a modelos previos.

Estadificación clínica en el trastorno bipolar

En las 2 últimas décadas se ha considerado que la etiopatogenia del TB implica la presencia de un proceso activo de neuroprogresión que, al menos en parte, se encuentra mediado por procesos inflamatorios, de estrés oxidativo, apoptosis y cambios en la neurogénesis²⁰⁻²². Dichas características lo convierten en un trastorno idóneo para beneficiarse de un modelo de estadificación clínica²⁰.

Asimismo, la evidencia clínica apoya su desarrollo desde estadios prodrómicos (preclínicos) hacia fases más graves y resistentes al tratamiento²³. Ejemplo de ello sería la disminución del tiempo de eutimia, el aumento de la frecuencia y la gravedad de los episodios, el mayor riesgo de recurrencia y el aumento de la sensibilidad a los factores estresantes con el paso del tiempo²⁴. Aquellos pacientes que han experimentado 10 o más episodios presentan con mayor frecuencia incapacidad laboral, peor funcionamiento y calidad de vida, además de una sintomatología más grave y persistente. El concepto de carga alostática, que hace referencia a los mecanismos fisiológicos de adaptación al estrés, permitiría integrar dichos hallazgos²⁵⁻²⁷. Además, los estudios que examinan la respuesta al tratamiento revelan que tanto los tratamientos psicológicos como los farmacológicos son más eficaces si se implementan en las fases iniciales^{14,28}.

En los últimos años, se han propuesto distintos modelos teóricos de estadificación clínica para el TB (ver [tabla 1](#)). El primero, desarrollado por Berk et al.²⁹, consta de 7 estadios y se centra en variables de psicopatología afectiva. Comienza con un periodo asintomático, en el que principalmente se identifican factores de riesgo (estadio 0, de riesgo incrementado), a partir del cual se puede avanzar hacia el estadio 1a (presencia de síntomas leves e inespecíficos), o bien, directamente al estadio 1b (manifestación de síntomas prodrómicos). A continuación, puede presentarse el primer episodio afectivo (estadio 2, primer episodio de trastorno del estado de ánimo). El estadio 3 (recurrencia) se clasifica en función del número y tipo de episodios: estadio 3a (recurrencia con síntomas del humor subsindrómicos); estadio 3b (recurrencia con síntomas bien definidos) y estadio 3c (múltiples recurrencias). Finalmente, en el estadio 4 (enfermedad resistente), los autores describen a pacientes cuyo curso clínico se caracteriza por síntomas persistentes y resistentes al tratamiento. Años más tarde, los mismos autores propusieron las estrategias terapéuticas más adecuadas para cada uno de los diferentes estadios¹¹.

En 2009, Kapczinski et al.²⁷ plantearon un segundo modelo de 5 estadios que, además de incluir psicopatología afectiva, incorporaba variables cognitivas, de funcionamiento y marcadores biológicos, y establecieron para cada estadio un pronóstico y tratamiento distinto. El modelo consta de 4 estadios: uno preclínico (estadio 0, latente) y 3 clínicos. El estadio 1 se caracteriza por la presencia de episodios del estado de ánimo separados por periodos claros de eutimia. A continuación, en el estadio 2, dichos periodos de eutimia se verían contaminados por síntomas residuales. En el estadio 3 se manifestaría un marcado deterioro cognitivo y funcional, cuyo agravamiento implicaría la llegada al estadio 4, es decir, la presencia de una absoluta incapacidad funcional. Años más tarde, en 2013, Cosci y Fava⁷ desarrollaron un modelo de 4 estadios similar al de sus antecesores, pero eliminando el estadio preclínico, ya

que consideraron que las manifestaciones prodrómicas eran altamente inespecíficas y no permitían discriminar entre los diferentes tipos de trastornos. Duffy et al.³⁰, en cambio, teniendo en cuenta la elevada heredabilidad del TB, vuelven a incluir un estadio preclínico definido únicamente por la presencia de antecedentes familiares de TB confirmados, y consideran a la descendencia de estos pacientes como grupo de elevado riesgo. Su modelo, además de incorporar este estadio preclínico, diferencia entre 2 subgrupos de pacientes: los que progresan a un TB clásico y los que desarrollan un trastorno del espectro bipolar (pacientes con síntomas mixtos o psicóticos). El modelo se compone de 6 estadios y, en función del subgrupo al que se pertenezca, se establecen diferentes marcadores clínicos³⁰.

Por otro lado, sin llegar a proponer modelos concretos, se han identificado variables potencialmente útiles para clasificar a los pacientes con TB en función de la gravedad, como son el nivel de funcionamiento^{31,32} o los marcadores biológicos^{31,33-36}. En concreto, se han observado alteraciones en varios parámetros inflamatorios en los estadios tardíos (III-IV) del TB: interleucinas 1 (sIL-2R)³⁴, 6 (IL-6)^{31,33} y 10 (IL-10)³⁵; receptor 80 del factor de necrosis tumoral (sTNFR80)³⁴; factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)³³; metaloproteínasa de la matriz MMP-9³⁶ y las moléculas de adhesión intercelular 1 (sICAM-1)³⁶ (para más información ver [tabla 1](#)).

Así mismo, Mwngi et al.¹⁸ encontraron diferencias neuroanatómicas entre los pacientes en estadio temprano, intermedio y tardío. Aquellos en estadios más avanzados presentaban mayores alteraciones cerebrales estructurales, lo que apoya la hipótesis de la neuroprogresión en el TB y la utilidad de los modelos de estadificación. En otro estudio de neuroimagen, Cao et al.¹⁹ encontraron que los pacientes en estadios tardíos tenían un menor volumen hipocámpal y mayores dificultades en aprendizaje verbal que los sujetos controles. Estos estudios señalan que las alteraciones neuroanatómicas parecen ser potenciales marcadores de estadificación clínica para el TB.

Estadificación clínica en la depresión

Para la depresión mayor se han desarrollado modelos de estadificación clínica con 2 propósitos diferentes: clasificar la progresión de la enfermedad y la resistencia al tratamiento. En esta revisión nos centraremos en los primeros (ver [tabla 2](#)), dado que los segundos se circunscriben a las depresiones resistentes.

Con estos modelos se entiende que la aplicación del modelo de estadificación en depresión podría permitir retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad, así como aumentar el número de personas tratadas de forma adecuada, reducir la gravedad del trastorno o impedir su progresión^{6,37}.

Fava y Kellner⁹ desarrollaron el primer modelo de estadificación clínica para la depresión unipolar, posteriormente actualizado en 2007³⁸. El modelo consta de 6 estadios y se basa en la sintomatología afectiva y el número de episodios. Según estos autores, la depresión comienza con una fase prodrómica caracterizada por la presencia de factores de riesgo sin síntomas depresivos (etapa 1a) o por síntomas subdepresivos que no alcanzan la gravedad de un episodio (etapa 1b). A partir de entonces, los individuos pueden presentar

el primer episodio depresivo (estadio 2). A continuación, la fase residual (estadio 3) puede consistir en un periodo asintomático (etapa 3 a) o en una etapa en la cual se cumplen criterios diagnósticos para un trastorno distímico (estadio 3 b). El estadio 4 se caracteriza por la presencia de múltiples recurrencias (estadio 4 a) y, si la distimia ha estado presente, se propone el diagnóstico de depresión doble (estadio 4 b). Por último, el estadio 5 se alcanza cuando no se dan periodos de remisión y la duración del episodio depresivo es superior a los 2 años. En 2013, proponen una nueva versión⁷ en la que añaden el nivel de funcionamiento como variable que determina el paso entre estadios, y dividen la fase residual en 3 etapas: 1) síntomas no afectivos tales como problemas de sueño, ansiedad o disfunción sexual; 2) distimia y 3) síntomas depresivos.

En el 2008, Hetrick et al.³⁷ proponen una adaptación del modelo de McGorry¹² para trastornos psicóticos y del estado de ánimo. Dicho modelo consta de 8 estadios y tiene en cuenta los cambios en el rendimiento cognitivo y en el nivel de funcionamiento del paciente. Los 3 primeros son preclínicos y durante los 5 subsiguientes se desarrollan los síntomas característicos de un trastorno depresivo mayor (estadio 2: primer episodio depresivo; estadio 3 a: remisión parcial del primer episodio depresivo; estadio 3 b: recurrencia; estadio 3 c: múltiples recurrencias y estadio 4: trastorno depresivo mayor grave y persistente determinado por la gravedad de la psicopatología y su repercusión fuerte sobre la cognición y el funcionamiento). Verduijn et al.³⁹ examinaron la validez predictiva del modelo de estadificación propuesto por Hetrick³⁷. Con dicha investigación demostraron que es razonable el uso de un modelo de estadificación basado en estadios puramente clínicos para el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, y en contra de lo que se pensaba, el tiempo de exposición al estado depresivo parecía caracterizar mejor las etapas clínicas que el número de episodios depresivos previos.

Con relación a parámetros fisiológicos, no se encontraron investigaciones que identificaran biomarcadores capaces de discriminar la progresión de la enfermedad⁴⁰. Es más, los mecanismos fisiopatológicos implicados en la etiología de la depresión no se han encontrado asociados con su progresión clínica⁴¹.

Estadificación clínica en la esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental complejo de larga evolución cuyos síntomas suelen emerger durante la adolescencia y la adultez temprana. Nuestros sistemas actuales de clasificación carecen de validez diagnóstica, en particular en estas primeras fases, cuando los síntomas aún están apareciendo y no se han desarrollado lo suficiente como para ajustarse a los criterios sindrómicos existentes. Esto se debe principalmente a la dificultad para distinguir entre los cambios normativos o transitorios del neurodesarrollo y aquellos que preceden al desarrollo de un trastorno mental⁴². La creación de modelos de estadificación que permitan incorporar estadios prodrómicos junto con estrategias terapéuticas adaptadas posibilitaría disminuir el grado de deterioro asociado al trastorno, así como prevenir la progresión a etapas más avanzadas.

Las bases para la aplicación de los modelos de estadificación clínica en la esquizofrenia partieron de la concordancia entre los estudios neuroanatómicos del cerebro (cambios en la sustancia gris) descritos por Pantelis et al.⁴³ y aquellos basados en la clínica por McGorry et al.¹². El primer modelo teórico de estadificación para la esquizofrenia fue propuesto por Fava y Kellner⁹ (ver [tabla 3](#)). Este modelo consta de 5 estadios basados solo en la psicopatología. Los estadios son los siguientes: estadio 1, síntomas prodrómicos (principalmente afectivos y negativos) con limitaciones del funcionamiento; estadio 2, episodio agudo; estadio 3, síntomas residuales; estadio 4, síntomas subcrónicos (duración entre 6 y 24 meses) y estadio 5, síntomas crónicos (duración mayor de 2 años). En el 2001, Lieberman et al.⁴⁴ propusieron un nuevo modelo con 4 estadios que incluía, además de variables psicopatológicas, marcadores biológicos y de funcionamiento cognitivo y social. En 2005, Singh et al.⁴⁵ propusieron 5 estadios en el desarrollo de la esquizofrenia: pródromos (P1: síntomas no diagnósticos presentes en grado mínimo; P2: presencia de síntomas diagnósticos), primeros síntomas psicóticos, impresión diagnóstica de esquizofrenia y estadio crónico (diagnóstico definitivo). Previamente, Cannon et al.⁴⁶ habían descrito un estadio premórbido, previo a los pródromos, en el cual se podían observar signos de retraso en el neurodesarrollo que parecían indicar un aumento del riesgo de desarrollar esquizofrenia en el futuro. Años más tarde, McGorry et al.⁴ desarrollaron un modelo de 8 estadios cuya novedad principal fue la inclusión de marcadores electrofisiológicos, neurobiológicos y de neuroimagen. Tras numerosas modificaciones^{47,48}, el modelo final contempló los siguientes estadios: estadio 0, riesgo incrementado de trastorno psicótico sin la presencia de síntomas; estadio 1 a, presencia de síntomas leves o inespecíficos; estadio 1 b, síntomas subsindrómicos moderados; estadio 2, inicio del primer episodio psicótico; estadio 3 a, remisión parcial del primer episodio; estadio 3 b, recurrencia o recaída del trastorno psicótico; estadio 3 c, múltiples recurrencias con mayor gravedad clínica e impacto de la enfermedad y estadio 4, enfermedad grave y persistente. En 2010, Agius et al.⁴⁹ propusieron un modelo de 3 estadios basado en el impacto cognitivo, neuroanatómico y clínico de la enfermedad. Finalmente, Cosci y Fava⁷ plantearon un modelo que integraba las anteriores propuestas y consta de 4 estadios: 1) síntomas prodrómicos con deterioro del funcionamiento; 2) manifestaciones agudas; 3) fase residual y 4) fase crónica (de manera atenuada o persistente).

En los últimos años, encontramos varios estudios que evidencian la utilidad de un enfoque basado en la estadificación clínica para la esquizofrenia. Para empezar, en el 2016 una investigación mostró que las variaciones en la adherencia celular, en particular la molécula sICAM-1, reflejaban un modelo de estadificación bioquímico en esquizofrenia⁵⁰. También, Dragioti et al.⁵¹ examinaron las diferencias que había en 3 grupos de pacientes con un diagnóstico de esquizofrenia (clasificados según su edad) en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia. Los resultados del estudio señalaban que el curso de la esquizofrenia parecía reflejar un proceso que va desde un funcionamiento mental coherente con conciencia de enfermedad hasta la desorganización y, finalmente, el deterioro neurocognitivo. Otro estudio reciente⁵² mostró que individuos con un solo

episodio de esquizofrenia presentan puntuaciones menos graves en la dimensión positiva, desorganizada y en el factor de hostilidad que aquellos que han sufrido más de uno. Dichos hallazgos proporcionan apoyo empírico (validaciones parciales) a la noción de estadificación en esquizofrenia; no obstante, son necesarios más estudios que determinen marcadores clínicos y biológicos específicos para cada etapa, así como otros que tengan en cuenta la naturaleza multidimensional del trastorno.

Discusión

En las 2 últimas décadas, los modelos de estadificación en los trastornos mentales graves, es decir, el TB, la depresión y la esquizofrenia, han ido evolucionando y progresando debido a la necesidad clínica de estratificar a los pacientes de cara a acercarnos a una medicina de precisión.

En este artículo realizamos una revisión selectiva sobre los modelos de estadificación para los trastornos mentales graves propuestos hasta la actualidad. Es necesario señalar que, a pesar de los modelos disponibles, ninguno de ellos ha demostrado su validez de forma empírica.

Con respecto al TB, se han identificado 4 modelos elaborados a finales de la primera década del siglo XXI: es el de Kapczinski et al.²⁷ el que más evolución y progresión ha tenido. En este sentido, Rosa et al.³² clasificaron a 54 pacientes según el modelo de Kapczinski. Para ello, utilizaron una entrevista semiestructurada y se basaron en el curso de la enfermedad, la presencia de enfermedades comórbidas y el nivel de funcionamiento (trabajo, relaciones sociales y autocuidado). Con este estudio mostraron evidencia a favor de la estadificación clínica en el TB, ya que los pacientes en estadios iniciales mostraron un mejor funcionamiento que en estadios tardíos. Siguiendo la misma metodología, De Goi et al.⁵³ demostraron que los pacientes en estadios precoces requerían unas estrategias farmacológicas más simples que aquellos clasificados en estadios más avanzados. Por último, encontramos otro estudio en el que demuestran que niveles bajos de sIL-2R y altos de sTNFR80 en suero son característicos de estadios tardíos³⁴. A pesar de que pudiera parecer que estos estudios validan el modelo propuesto por Kapczinski, solo lo hacen parcialmente: unos con base en el funcionamiento, otros con base en el tratamiento y otros con base en algunos biomarcadores específicos. El resto de los estudios encontrados se limitan a identificar variables que discriminan entre estadios precoces y tardíos sin seguir ni proponer ningún modelo de estadificación en particular^{18,19,31,33,36}.

Con relación a la depresión unipolar, se han propuestos 3 modelos de estadificación. Todos ellos definen con claridad una fase prodrómica, pero muestran discrepancias con relación al número de estadios preclínicos que la conforman. El único modelo validado empíricamente ha sido el desarrollado por Hetrick et al.³⁷. Con dicha investigación se demostró la validez predictiva de los modelos de estadificación clínica para la depresión. Además, encontraron que el tiempo de duración de los episodios tiene un mayor poder predictivo que el número de episodios previos.

En cuanto a los modelos de estadificación clínica para la esquizofrenia, encontramos 6 propuestas teóricas. La última, de Cosci y Fava⁷, integró todas las propuestas anteriores y consta de 4 estadios: pródromos, manifestaciones

agudas, fase residual y fase crónica. El resto de los estudios en pacientes con este diagnóstico se basan en dividir la muestra en función de los años de evolución y encontrar marcadores que discriminen entre estadios precoces y avanzados, pero no validan los modelos de estadificación propuestos hasta la fecha.

Futuros estudios deberán llevar a cabo investigaciones longitudinales y determinar el valor predictivo de los modelos de estadificación clínica para los distintos trastornos comentados. Todo ello con la finalidad de mejorar y precisar la capacidad diagnóstica (desde los estadios iniciales con la necesidad de detección precoz hasta los estadios más avanzados de la enfermedad con la necesidad de identificar complicaciones y déficits sobrevenidos: comorbilidades somáticas y psiquiátricas, y pérdidas en nivel de funcionalidad y calidad de vida), así como favorecer la aplicación de intervenciones adaptadas a las necesidades de los pacientes según el estadio en el que se encuentren.

Conclusiones

De lo señalado podemos concluir que los modelos de estadificación clínica utilizados tradicionalmente por otras especialidades de la medicina podrían ser aplicables también a los trastornos mentales y del comportamiento. En concreto, se han establecido distintos modelos teóricos para el TB, la depresión y la esquizofrenia en la última década. Sin embargo, tan solo uno de los desarrollados para la depresión ha demostrado su validez de forma empírica. Por todo ello, y a pesar de los esfuerzos realizados, resulta imprescindible validar los modelos desarrollados hasta la fecha o crear nuevos modelos de estadificación empíricos que demuestren ser válidos para la práctica clínica habitual.

Financiación

Lorena de la Fuente-Tomás cuenta con un contrato dentro del Programa Severo Ochoa de Ayudas Predoctorales para la investigación y docencia del Principado de Asturias.

Este estudio está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III (PI14/02037 y PI16/01761) y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hickie IB, Scott J, Hermens DF, Scott EM, Naismith SL, Guastella AJ, et al. Clinical classification in mental health at the crossroads: Which direction next? *BMC Med.* 2013;11:125.
2. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E. The clinical process in psychiatry: A clinimetric approach. *J Clin psychiat.* 2012;73:177-84.
3. Hickie IB. Commentary on 'Evaluating treatments for the mood disorders: Time for the evidence to get real'. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004;38:415-8.
4. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging: A heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Med J Aust.* 2007;187:40-2.

5. Scott J. Bipolar disorder: From early identification to personalized treatment. Early intervention in psychiatry. *J Clin Psychiat*. 2011;5:89–90.
6. Guidi J, Tomba E, Cosci F, Park SK, Fava GA. The role of staging in planning psychotherapeutic interventions in depression. *J Clin Psychiat*. 2017;78:456–63.
7. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: Systematic review. *Psychother Psychosom*. 2013;82:20–34.
8. Salagre E, Grande I, Sole B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud*. 2018;11:48–59.
9. Fava GA, Kellner R. Staging: A neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;87:225–30.
10. Berk M, Berk L, Dodd S, Cotton S, Macneil C, Daglas R, et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16:471–7.
11. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: From prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9:671–8.
12. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40:616–22.
13. Lin A, Reniers RL, Wood SJ. Clinical staging in severe mental disorder: Evidence from neurocognition and neuroimaging. *Br J Psychiatry*. 2013;54:11–7.
14. Berk M, Brnabic A, Dodd S, Kelin K, Tohen M, Malhi GS, et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*. 2011;13:87–98.
15. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martinez AS, Benabarre A, Sierra P, et al. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disorders*. 2009;115:302–8.
16. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Benabarre A, Sierra P, Perez J, Rodriguez A, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disorders*. 2008;106:197–201.
17. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Mar Bonnín C, Ayuso-Mateos JL. Cognitive reserve in bipolar disorder: Relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133:386–98.
18. Mwangi B, Wu MJ, Cao B, Passos IC, Lavagnino L, Keser Z, et al. Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical biomarkers. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1:186–94.
19. Cao B, Passos IC, Mwangi B, Bauer IE, Zunta-Soares GB, Kapczinski F, et al. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2016;73:102–7.
20. Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: A cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry*. 2013;202:243–5.
21. Roda A, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: A systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2015;37:3–11.
22. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disorders*. 2012;141:1–10.
23. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res*. 2011;19:279–85.
24. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sanchez-Moreno J, Torrent C, et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disorders*. 2013;144:65–71.
25. Grande I, Magalhaes PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*. 2012;106:46–50.
26. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Sole B, Grande I, Frey BN, et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2013;28:21–9.
27. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:957–66.
28. Joyce K, Thompson A, Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4:19.
29. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: A bipolar disorder perspective. *J Affect Disorders*. 2007;100:279–81.
30. Duffy A. Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: Integrating the evidence. *Can J Psychiatry*. 2014;59:659–66.
31. Grande I, Magalhaes PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: Clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129:437–44.
32. Rosa AR, Magalhaes PV, Czepielewski L, Sulzbach MV, Goi PD, Vieta E, et al. Clinical staging in bipolar disorder: Focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiat*. 2014;75:450–6.
33. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:447–58.
34. Siwek M, Sowa-Kucma M, Styczen K, Misztak P, Nowak RJ, Szewczyk B, et al. Associations of serum cytokine receptor levels with melancholia, staging of illness, depressive and manic phases, and severity of depression in bipolar disorder. *Mol Neurobiol*. 2017;54:5883–93.
35. Tatay-Manteiga A, Balanza-Martinez V, Bristot G, Tabares-Seisdedos R, Kapczinski F, Cauli O. Clinical staging and serum cytokines in bipolar patients during euthymia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;77:194–201.
36. Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A, Bengesser S, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Extracellular matrix proteins matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) and correlations with clinical staging in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18:155–63.
37. Hetrick SE, Parker AG, Hickie IB, Purcell R, Yung AR, McGorry PD. Early identification and intervention in depressive disorders: Towards a clinical staging model. *Psychother Psychosom*. 2008;77:263–70.
38. Fava GA, Tossani E. Prodromal stage of major depression. *Early Interv Psychiatry*. 2007;1:9–18.
39. Verduijn J, Milaneschi Y, van Hemert AM, Schoevers RA, Hickie IB, Penninx BW, et al. Clinical staging of major depressive disorder: An empirical exploration. *J Clin Psychiat*. 2015;76:1200–8.
40. Meana JJ, Mollinedo-Gajate I. Biomarkers in Psychiatry: Between myth and clinical reality. *Rev Psiquiatr Salud*. 2017;10:183–4.
41. Verduijn J, Milaneschi Y, Schoevers RA, van Hemert AM, Beekman AT, Penninx BW. Pathophysiology of major depressive disorder: Mechanisms involved in etiology are not associated with clinical progression. *Transl Psychiat*. 2015;5:649.
42. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, Yung AR. Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry*. 2010;55:486–97.
43. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003;361:281–8.
44. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: Speculations on

- pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*. 2001;50:884–97.
45. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banjo J, et al. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophr Res*. 2005;80:117–30.
 46. Cannon TD, van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, et al. Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: Contributions of genes, environment, and their interactions. *Schizophr Bull*. 2003;29:653–69.
 47. Yung AR, McGorry PD. Prediction of psychosis: Setting the stage. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007;51:1–8.
 48. McGorry PD. Issues for DSM-V: Clinical staging: A heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2007;164:859–60.
 49. Agius M, Goh C, Ulhaq S, McGorry P. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatr Danub*. 2010;22:211–20.
 50. Stefanovic MP, Petronijevic N, Dunjic-Kostic B, Velimirovic M, Nikolic T, Jurisic V, et al. Role of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers in early and late stages of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2016;73:45–52.
 51. Dragioti E, Wiklund T, Siamouli M, Moutou K, Fountoulakis KN. Could PANSS be a useful tool in the determining of the stages of schizophrenia? A clinically operational approach. *J Psychiatr Res*. 2017;86:66–72.
 52. Ortiz BB, Eden FD, de Souza AS, Teciano CA, de Lima DM, Noto C, et al. New evidence in support of staging approaches in schizophrenia: Differences in clinical profiles between first episode, early stage, and late stage. *Compr Psychiatry*. 2017;73:93–6.
 53. Goi PD, Bucker J, Vianna-Sulzbach M, Rosa AR, Grande I, Chendo I, et al. Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: Evidence from clinical practice. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37:121–5.