



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



## EDITORIAL

# Ha llegado el momento de introducir un nuevo paradigma para el estudio de las psicosis

## It is time for a new paradigm for the Study of Psychoses

William T. Carpenter

Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Estados Unidos

¿Ha muerto la dicotomía de Kraepelin? Ha llegado el momento de analizar esta cuestión, ahora que se está elaborando el DSM-V y la CIE-11. El tema adquiere mayor relevancia a medida que se acumulan evidencias que indican un solapamiento entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar. La evidencia más convincente a favor de esta frontera permeable es la que procede de los estudios genéticos, endofenotípicos y de diagnóstico por la imagen<sup>1</sup>. Los estudios de ligamiento y de asociación tienden a mostrar un solapamiento, mientras que los estudios de árboles genealógicos familiares tienden a respaldar la separación entre estas entidades<sup>1</sup>. Los endofenotipos como la inhibición prepulso y el potencial evocado P300 se asocian a ambos trastornos, pero otros, como el potencial de disparidad (*mismatched negativity*) y el inicio del movimiento ocular de seguimiento lento, muestran diferencias en su asociación con la esquizofrenia. El enigma ha sido expuesto de manera elegante por Litchenstein et al<sup>2</sup>, quienes estiman que alrededor de un 60% de la varianza de cada enfermedad deriva de efectos genéticos. Pero estos efectos están distribuidos de manera aproximadamente uniforme entre efectos genéticos compartidos y no compartidos. No está claro cuáles de ellos son decisivos (si es que unos u otros lo son) para la validación de la clase diagnóstica. En cualquier caso, la naturaleza del debate no impresionaría mucho a Kraepelin.

Los criterios diagnósticos modernos para la esquizofrenia y los trastornos bipolares se basan en conceptos muy diferentes de la fenomenología de la demencia precoz y la enfermedad manícodepresiva<sup>3</sup>. Kraepelin resaltó la combina-

ción de la avoliación y el trastorno de pensamiento disociativo con un curso crónico para la demencia precoz, y la enfermedad manícodepresiva, con un patrón episódico y un curso considerablemente más favorable. Los sistemas diagnósticos más utilizados en los estudios de investigación durante las cuatro últimas décadas han resaltado el trastorno de distorsión de la realidad en la esquizofrenia. El criterio A de la esquizofrenia en el DSM-IV-TR puede cumplirse si hay alucinaciones y delirios, o incluso con tan sólo delirios si son raros. El mismo Bleuler consideraba que estos síntomas eran secundarios y no decisivos para el diagnóstico de esquizofrenia<sup>4</sup>. El constructo de síntomas negativos no era ni siquiera un criterio A en el DSM-III. Los requisitos relativos al curso clínico de ambos trastornos se han dejado de lado, y no se exige un patrón episódico con períodos de recuperación para diagnosticar un trastorno bipolar. El resultado de todo ello son dos grandes síndromes con un amplio solapamiento, en vez de dos presuntas entidades patológicas con una separación modesta entre ellas basada en características fenomenológicas. Cuesta et al<sup>5</sup> describen los principales cambios introducidos en la CIE-10 y el DSM-III y IV y la forma en que dichos cambios aumentan la semejanza y reducen los elementos de excepcionalidad entre los síndromes principales. Los amplios datos generados en las últimas cuatro décadas no se han obtenido mediante estudios que fueran fieles a la formulación de Kraepelin.

Si uno acepta la propuesta de que la esquizofrenia y los trastornos bipolares corresponden a síndromes, el primer reto que es preciso afrontar es reducir la heterogeneidad. Los subtipos tradicionales de la esquizofrenia y los trastornos bipolares I y II no han sido muy útiles a este respecto. Otro enfoque, más directamente relacionado con el énfasis

Correo electrónico: wcarpent@mprc.umaryland.edu

puesto por Kraepelin en la avoliación, ha situado los procesos de síntomas negativos en la vanguardia de la reducción de la heterogeneidad en la esquizofrenia<sup>6-9</sup>. Los estudios llevados a cabo en el MPRC condujeron a la hipótesis de que la esquizofrenia con déficit es una entidad diferenciada dentro del síndrome de esquizofrenia, sobre la base de sus manifestaciones clínicas, factores de riesgo etiológicos y neuropatología<sup>10</sup>. No obstante, los intentos de definir entidades patológicas específicas dentro de los síndromes no han aportado avances sustanciales en los métodos clínicos ni en el conocimiento de las clases diagnósticas.

Una posible alternativa es combinar simplemente los síndromes con el argumento de que existe un espectro continuo de la psicosis<sup>11,12</sup>. Este enfoque plantea dos problemas inmediatos. El primero de ellos es que parte del supuesto de que la psicosis es el factor organizador y fundamental de la etiopsiopatología. Pero, bien al contrario, parece claro que la psicosis, y sobre todo la distorsión de la realidad, se dan en estados patológicos que se sabe que difieren en su etiología (por ejemplo, epilepsia de lóbulo temporal, enfermedad de Alzheimer, psicosis inducidas por anfetaminas y por PCP). La distorsión de la realidad puede ser similar al dolor por lo que respecta a su validación diagnóstica: ambos son clínicamente importantes y deben abordarse, pero no son específicos de un proceso patológico concreto. El segundo problema es que el hecho de combinar síndromes aumenta simplemente la heterogeneidad que ya de por sí debilita la investigación para la verificación de la hipótesis<sup>13</sup>.

Un segundo enfoque alternativo va en una dirección totalmente distinta. Tras haber estado latente durante muchos años, un enfoque correspondiente a los dominios de la patología puede abordar de manera más sólida la heterogeneidad de los síndromes y aclarar el solapamiento entre ellos en cuanto a su patología y etiología<sup>5,13-16</sup>. John Strauss señaló este camino al resaltar hace mucho tiempo las dimensiones<sup>17</sup>, y nosotros hemos recomendado explícitamente que la etiología y el descubrimiento de tratamientos se trasladen del síndrome a los dominios específicos de la patología<sup>6</sup> (1974). Este enfoque de la psicopatología ha sido desarrollado en mayor medida por Peralta et al<sup>18,19</sup>. Los dominios de la patología fueron respaldados por el proyecto MATRICS del NIMH (<http://www.matrics.ucla.edu/matrics-psychometrics.shtml>), que identificó de forma específica el déficit cognitivo como una necesidad de tratamiento insatisfecha que requería el descubrimiento de nuevos fármacos. Esta necesidad terapéutica no ha sido abordada con el perfeccionamiento de los fármacos antipsicóticos. La FDA de Estados Unidos ha indicado que puede autorizarse como indicación la función cognitiva dentro de la esquizofrenia si se demuestra una eficacia al respecto<sup>20</sup>. Hasta la fecha, todos los fármacos autorizados para la esquizofrenia tienen indicaciones de clase y no indicaciones específicas. Se ha realizado un avance similar con el constructo de los síntomas negativos, y en declaraciones de consenso se han publicado los diseños de ensayos clínicos esenciales para determinar por separado la eficacia en esos dos dominios<sup>20,21</sup>.

Actualmente parece que la situación existente en este campo permite realizar ya un paso importante en esta dirección, cuando se está elaborando el DSM-V y la CIE-11. Como presidente del Grupo de Trabajo sobre Psicosis y miembro del Grupo de Expertos del DSM-V, estoy familiarizado con los procedimientos seguidos hasta la fecha. Sin embargo, las opiniones expresadas aquí son personales y no constituyen una postura oficial del Grupo de Trabajo ni del Grupo de Expertos.

El objetivo central de los manuales diagnósticos consiste en proporcionar a los clínicos un enfoque sistemático para establecer diagnósticos, con las múltiples finalidades que son esenciales para la práctica clínica, la terapéutica, el registro de datos clínicos y la comunicación. Los síndromes heterogéneos, y especialmente la esquizofrenia, aportan una guía poco útil para la práctica clínica y no son adecuados para fines de formación. Los clínicos no tratan la esquizofrenia, sino que evalúan a personas con este diagnóstico con objeto de determinar los objetivos terapéuticos en cada una de ellas. ¿El paciente presenta psicosis?, ¿depresión?, ¿manía?, ¿ansiedad?, ¿falta de energía?, ¿avoliación?, ¿restricción afectiva?, ¿tendencias suicidas?, ¿alteraciones del sueño?, ¿agresividad?, ¿déficit cognitivo?, ¿problemas psicomotores?, por no citar la multitud de problemas funcionales y de relación que habitualmente se observan. En pocas palabras, el clínico obtiene una orientación general con el diagnóstico del síndrome y pasa de inmediato a evaluar la psicopatología y las dimensiones funcionales. Aunque esta información se tiene en cuenta en el proceso diagnóstico, adquiere un papel central cuando se plantea el manejo del paciente y el tratamiento. Éste es el motivo de que sea tan importante que el descubrimiento de nuevos fármacos para las enfermedades psicóticas pase del paradigma que produce una y otra vez antagonistas de dopamina para la psicosis a un paradigma que produzca compuestos novedosos para dominios específicos de la patología<sup>22,23</sup>.

Es muy probable que el DSM-V establezca un sistema de dimensiones paralelo en su importancia al de las categorías diagnósticas. Esto pondrá énfasis en la evaluación de la psicopatología en el espectro terapéutico, además de en el espectro de la clasificación.

Por importante que sea este cambio a un nuevo paradigma para la práctica clínica, su influencia puede ser aún más heurística para los estudios científicos. Las fronteras permeables que se aprecian entre la esquizofrenia y los trastornos bipolares pueden comprenderse en la esfera de dominios. Una hipótesis de trabajo es que la mayor parte de los pacientes bipolares experimentan una depresión patológica y que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia experimentan también tal depresión patológica. Los genes de vulnerabilidad a la depresión pueden asociarse a ambos síndromes, dando lugar a un solapamiento genético. La avoliación puede producirse en una parte minoritaria pero sustancial de las personas con esquizofrenia, y darse en cambio en muy pocas personas con trastorno bipolar. La vulnerabilidad genética al trastorno de avoliación puede estar limitada a la esquizofrenia (y los trastornos de personalidad esquizoide y esquizotípico), con lo que se respaldaría el modelo de dos síndromes. Pero en este caso la esquizofrenia con avoliación puede diferenciarse también de la esquizofrenia sin proceso avolitivo.

Además de reducir la heterogeneidad sindrómica y de aportar unos objetivos clínicos más relevantes para el tratamiento y la investigación, las dimensiones proporcionarán un enfoque más sólido para relacionar los sistemas neurales con la patología, determinar la trascendencia de los endo-

fenotipos y aportar conceptos clínicos que orienten el desarrollo de modelos animales. De hecho, cabe prever que este cambio de paradigma beneficiará a casi todos los aspectos de la investigación. Concretamente, deberá permitir que los estudios que no reproduzcan un resultado sirvan para negar la hipótesis en vez de corresponder a errores de tipo II causados por la selección de una muestra que incluya un componente diferente de un síndrome heterogéneo.

Las cuestiones planteadas dejarán de ser en qué se parecen la esquizofrenia y el trastorno bipolar y en qué se diferencian, para pasar a una serie de preguntas nuevas. Entre ellas estarán las relativas a las semejanzas y diferencias entre pacientes bipolares psicóticos y no psicóticos, entre pacientes esquizofrénicos con o sin avoliación; y preguntas similares para comparar a individuos con esquizofrenia deprimidos con individuos bipolares deprimidos. Es de prever que la investigación llevada a cabo dentro de los dominios del paradigma de la patología resulte informativa respecto a las fronteras permeables que existen entre las clases sindrómicas, oriente en la reducción de la heterogeneidad de los síndromes y pase a ser la manera de definir las enfermedades para todos los tipos de estudios, desde los modelos animales y las asociaciones génicas hasta las redes neurales y el descubrimiento de biomarcadores. Es de máxima importancia que la evaluación clínica bajo la guía del DSM-V aborde de manera más directa los aspectos de la enfermedad que requieren una actuación clínica.

## Bibliografía

- Carpenter Jr WT, Bustillo JR, Thaker GK, Van Os J, Krueger RF, Green MJ. The psychoses: cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med.* 2009;39:2025-42.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 2009;373:234-9.
- Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia.* Bradley RM, Trans. New York: Robert E Krieger Publishing; 1971.
- Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias.* Zinkin J, Trans. New York: International Universities Press; 1950.
- Cuesta MJ, Peralta V. Current psychopathological issues in psychosis: Towards a phenome-wide scanning approach. *Schizophr Bull.* 2008;34:587-90.
- Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull.* 1974;11:61-9.
- Andreasen N. Positive vs negative schizophrenia: a critical evaluation. *Schizophr Bull.* 1985;11:380-9.
- Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull.* 1985;11:471-86.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry.* 1988;145:578-83.
- Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter WT. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:165-71.
- Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease - there is no schizoaffective disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2007;20:365-79.
- Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 2009;39:179-95.
- Carpenter WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Tamminga CA, Wood F. Strong inference, theory falsification, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50:825-31.
- Carpenter WT, Buchanan RW. Domains of psychopathology relevant to the study of etiology and treatment of schizophrenia. En: Schulz SC, Tamminga CT, editores. *Schizophrenia: scientific progress.* New York: Oxford University Press; 1989. p. 13-22.
- Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction to heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1994;182:193-204.
- Peralta V, Cuesta MJ. Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. *Psychopathology.* 2000;33:252-8.
- Strauss JS. Diagnostic models and the nature of psychiatric disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;29:445-9.
- Peralta V, Cuesta MJ. A dimensional and categorical architecture for the classification of psychotic disorders. *World Psychiatry.* 2007;6:36-7.
- Cuesta MJ, Peralta V. Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: a hierarchical approach. *Schizophr Res.* 2001;52:215-29.
- Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RSE, Leon AC, et al. A Summary of the FDA-NIMH-MATRICES Workshop on Clinical Trial Design for Neurocognitive Drugs for Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005;31:5-19.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICES Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophr Bull.* 2006;32:214-9.
- Carpenter Jr WT. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophr Res.* 2004;72:69-73.
- Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:2061-79.