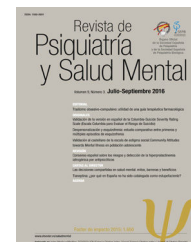




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Investigación traslacional en psiquiatría: el marco Research Domain Criteria (RDoC)



Ana Vilar^{a,b}, Víctor Pérez-Sola^{b,c}, María Jesús Blasco^{a,d,e},
Elena Pérez-Gallo^f, Laura Ballester Coma^{d,e}, Santiago Batlle Vila^{b,g},
Jordi Alonso^{a,d,e}, Antoni Serrano-Blanco^{d,h} y Carlos G. Forero^{a,d,e,*}

^a Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud, Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, España

^b Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^e Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^f Bloque Obstétrico, Hospitalización de obstetricia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), Madrid, España

^g Departament de Psiquiatria i Medicina Forense, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Bellaterra, España

^h Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, España

Recibido el 13 de febrero de 2018; aceptado el 6 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico
psiquiátrico;
Neurociencia;
Epidemiología
psiquiátrica;
Trastornos mentales;
Medidas indirectas

Resumen Pese al éxito (o consenso) conseguido en la homogeneización de criterios clínicos por los sistemas de clasificación psiquiátrica categoriales (DSM y CIE), su validez y utilidad, clínica y en investigación, son cuestionables. En este artículo de revisión presentamos el marco Criterios de Investigación por Dominios (Research Domain Criteria, RDoC) como una alternativa para la investigación traslacional en psiquiatría.

El marco de investigación traslacional RDoC sistematiza dianas y métodos de investigación en psiquiatría. RDoC parte de un catálogo de bases neurofuncionales de la conducta y plantea la psicopatología como la expresión fenotípica de las alteraciones en dichas funciones. Estas se clasifican en 5 sistemas psicobiológicos. Los constructos funcionales se validan mediante evidencia proveniente de estudios básicos en 7 niveles de análisis: genes, moléculas, células, circuitos nerviosos, fisiología, conducta y autoinformes. Frente a los sistemas categoriales centrados en el diagnóstico, RDoC propone centrar el estudio de la psicopatología como correlato de alteraciones funcionales detectables, biológicas y comportamentales.

RDoC es un marco de investigación que vincula el sustrato biológico con las manifestaciones fenotípicas, para llegar a una nosología psiquiátrica útil para guiar el tratamiento. Pese a que los hallazgos de RDoC no articulan un modelo concreto de guía para la práctica clínica, es un sistema de transición útil para crear hipótesis de investigación clínica, básica y epidemiológica. © 2018 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgarcia@imim.es (C.G. Forero).

KEYWORDS

Psychiatric diagnosis;
Neuroscience;
Psychiatric
epidemiology;
Mental disorders;
Indirect measures

Translational research in psychiatry: The Research Domain Criteria Project (RDoC)

Abstract Despite the consensus achieved in the homogenization of clinical criteria by categorical psychiatric classification systems (DEM and CIE), they are criticized for a lack of validity and inability to guide clinical treatment and research. In this review article we introduce the Research Domain Criteria (RDoC) framework as an alternative framework for translational research in psychiatry.

The RDOC framework systematizes both research targets and methodology for research in psychiatry. RDoC is based on a catalogue of neurobiological and neurocognitive evidence of behaviour, and conceives psychopathology as the phenotypic expression of alterations of functional domains that are classified into 5 psychobiological systems. The RdoC framework also proposes that domains must be validated with evidence in 7 levels of analysis: genes, molecules, cells, nerve circuits, physiology, behaviour and self-reports. As opposed to categorical systems focused on diagnosis, RDoC focuses on the study of psychopathology as a correlate of detectable functional, biological and behavioural disruption of normal processes.

In order to build a useful psychiatric nosology for guiding clinical interventions, the RDoC research framework links the neurobiological basis of mental processes with phenotypical manifestations. Although the RDoC findings have not yet been articulated into a specific model for guiding clinical practice, they provide a useful transition system for creating clinical, basic and epidemiological research hypotheses.

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

Introducción

En 2013, la publicación de la quinta versión del Manual Estadístico para el Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-5)¹ reavivó el debate acerca de la validez de las categorías diagnósticas. El Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de Estados Unidos desligó su estrategia y prioridades de investigación de los sistemas de diagnóstico categoriales en la búsqueda de dianas terapéuticas para mejorar los resultados de tratamiento². Con dicho fin, surge el programa Criterios de Investigación por Dominios (Research Domain Criteria, RDoC), cuyo objetivo último es sistematizar la evidencia sobre la enfermedad mental para la mejora de los resultados de tratamiento.

Pese al debate generado por esta propuesta de cambio de paradigma^{3,4}, el programa RDoC ha tenido escasa repercusión en la literatura en castellano (véase^{5,6}). El propósito de este artículo es dar a conocer en la literatura en castellano el marco de investigación RDoC.

Los sistemas de clasificación diagnóstica de la enfermedad mental más extendidos son el Manual Estadístico para el Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM) de la American Psychiatric Association (2013) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (2011)⁷. Pese al éxito de estos sistemas para la homogeneización de criterios, el grado en el que los diagnósticos son clínicamente útiles para el pronóstico y la orientación del tratamiento es una discusión recurrente en ámbito de la salud mental⁸⁻¹⁰.

Se han mencionado 3 críticas principales hacia estos sistemas clasificatorios: a) alta comorbilidad entre entidades diagnósticas^{11,12}; b) heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de pacientes con el mismo diagnóstico^{13,14} y c) escasa capacidad predictiva de la respuesta al

tratamiento¹⁵. En el trasfondo de estas críticas, se encuentra la naturaleza casi exclusivamente descriptiva de estos sistemas clasificatorios¹⁶, en los que las entidades diagnósticas se agrupan por un consenso experto en la similitud de sus manifestaciones sintomáticas. La metodología de estos sistemas parte de la definición de trastornos que agrupan síntomas característicos como una estrategia del diagnóstico al síntoma, sin explicitar los mecanismos de disfunción que expliquen los síntomas. Así, no proporcionan dianas específicas de tratamiento, bien farmacológico o psicoterapéutico¹⁷, lo que a menudo convierte el tratamiento en un proceso de ensayo-error¹⁸.

El programa Criterios de Investigación por Dominios

Recogiendo estas críticas y basándose en la investigación acumulada desde la neurociencia y la evidencia clínica¹⁹, el NIMH incluyó en su plan estratégico el objetivo 1.4 de «Desarrollar, con fines de investigación, nuevas formas de clasificación de los trastornos mentales con base en las dimensiones de la conducta observable y medidas neurobiológicas»²⁰. Este objetivo general se materializa en los objetivos específicos recogidos en la [tabla 1](#), que se orientan a descubrir mecanismos, desarrollar medidas y conocer la distribución de la psicopatología en la población.

El método se operativiza en el programa RDoC, que propone un enfoque de medicina de precisión destinado a mejorar la comprensión y tratamiento de la enfermedad mental¹⁹.

Los antecedentes del programa RDoC son los marcos de investigación del NIMH desarrollados en los programas Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)²¹ y Cognitive Neuroscience

Tabla 1 Objetivos definidos por el NIMH para el desarrollo de nuevas formas de clasificación de los trastornos mentales con base en las dimensiones de la conducta observable y medidas neurobiológicas

1	Identificar los componentes conductuales fundamentales que pueden abarcar múltiples trastornos (por ejemplo, la función ejecutiva, la regulación del afecto, percepción) y que son más susceptibles a los enfoques de la neurociencia
2	Desarrollar medidas fiables y válidas de estos componentes fundamentales de los trastornos mentales para su uso en estudios básicos y en los entornos más clínicos
3	Determinar la gama de variación, de normal a anormal, entre los componentes fundamentales para mejorar la comprensión de lo que es típico frente a lo patológico
4	Integrar los componentes genéticos, neurológicos, conductuales, ambientales y experimentales fundamentales que componen estos trastornos mentales

Fuente: Adaptada de Cuthbert e Insel (2013)¹⁹.

Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (CNTRICS)²². Estos 2 programas, surgidos del alineamiento de la industria farmacéutica y la investigación básica sobre prioridades de investigación en esquizofrenia, tenían por meta facilitar los ensayos clínicos en esquizofrenia. Para ello, los proyectos se centraron en el estudio de resultados de valoración indirecta (*Surrogate endpoints*; Marder y Fenton, 2004): marcadores precoces, de medición poco invasiva y bajo coste, que permitieran inferencias válidas acerca del resultado de una intervención²³. Como resultado, MATRICS y CNTRICS desarrollaron un sistema de evaluación en esquizofrenia basado en tareas neurocognitivas asociadas a disfunciones biológicas. Así, las medidas MATRICS se crearon estrictamente vinculadas a biomarcadores de funcionalidad, aumentaron la validez de estas y proporcionaron dianas de tratamiento específicamente asociadas a las manifestaciones comportamentales. Se han investigado tanto marcadores biológicos como neuropsicológicos o del fenotipo psiquiátrico, relacionados no solo con la esquizofrenia en general sino con cada una de sus dimensiones²⁴. Estos biomarcadores no solo deberán mostrar una gran sensibilidad, una extrema especificidad y un adecuado valor predictivo, sino que habrán de ser validados en muestras muy amplias, procedentes de poblaciones muy diversas y obtenidos mediante procesos muy estandarizados²⁵.

Actualmente RDoC no es un sistema diagnóstico. Tampoco pretende serlo. RDoC no proporciona etiquetas ni clasificaciones, sino un marco para organizar la investigación traslacional en psiquiatría^{3,14,20}. El marco RDoC, basado en la teoría de sistemas aplicada a la neurociencia²⁶, establece una metodología para vincular métodos y fuentes de información a dianas de investigación. La propuesta específica de RDoC es que la investigación en psicopatología se oriente hacia el estudio de sistemas mediante distintas fuentes de evidencia^{27,28}. Estos sistemas, dominios en la terminología RDoC, son un inventario de sistemas funcionales que suponen dianas de investigación. La psicopatología se plantea como la expresión fenotípica de alteraciones en estos dominios, por lo que sus componentes (desde lo molecular hasta lo comportamental) son, en último término, hacia donde dirigir la toma de decisiones clínicas²⁸. El modelo de sistemas no implica determinismo o reduccionismo biológico: desde RDoC no se reduce la psicopatología a causas biológicas, sino que entiende que la psicopatología sucede en el sistema nervioso central (SNC) y, por tanto, sus manifestaciones deben también ser detectables a ese nivel.

La matriz RDoC

Así, la propuesta es la matriz RDoC, una sistematización cruzada de dominios (constructos funcionales) con unidades de análisis (niveles metodológicos de estudio de sus componentes).

La **tabla 2** recoge la matriz RDoC. En ella se presentan los 5 grandes dominios psicobiológicos relevantes para la psicopatología. Ubicados en las filas de la matriz, estos son: a) sistemas de valencia negativa: responsables de las respuestas de protección a situaciones o contextos aversivos, que incluyen las respuestas de miedo, ansiedad, amenaza sostenida, pérdida, y frustración y retirada de recompensa; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser reactividad elevada al estrés o problemas de desregulación emocional; b) sistemas de valencia positiva: responsables de las respuestas de aproximación a situaciones o contextos motivacionales positivos que incluyen motivación para la aproximación, sensibilidad inicial y sostenida a la recompensa, aprendizaje por refuerzo y creación de hábitos; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser la pérdida de placer en actividades habituales o pérdida de energía para tareas productivas; c) sistemas cognitivos, responsables del procesamiento de información, incluyen atención, percepción, memoria de trabajo, memoria declarativa, lenguaje y control cognitivo; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser problemas de memoria o en funciones ejecutivas; d) procesos sociales, responsables de la mediación de respuestas en situaciones interpersonales, incluyen comportamientos de afiliación y apego, comunicación social, percepción y comprensión de sí mismo y de otros; ejemplos de sintomatología asociada a este sistema podrían ser retraimiento social o deficiente socialización y e) sistemas de activación y regulación, responsables de la activación de los sistemas neurológicos y de regulación homeostática, que incluyen los constructos de activación, ritmos biológicos y sueño-vigilia; como ejemplo de alteraciones sintomáticas en este dominio podrían incluir problemas de sueño o problemas con los sistemas de regulación de la excitación o *arousal*.

En las columnas, la matriz RDoC presenta 7 componentes de estudio de estos sistemas: las unidades de análisis. Ordenadas de un nivel micro a un nivel más macro, van desde lo genético a lo comportamental, cada uno vinculado a una estrategia de investigación. En los niveles más básicos de análisis, genético, molecular y celular, la metodología es propia de la investigación genómica y celular. La

Tabla 2 Matriz RDoC

Sistemas	Dominios/constructos	Unidades de análisis						Paradigmas
		Genes	Moléculas	Células	Circuitos del SNC	Fisiología	Comportamientos	
Valencia negativa	Amenaza aguda (miedo) Amenaza potencial (ansiedad) Amenaza sostenida Pérdida Frustración por falta de refuerzo							
Valencia positiva	Motivación para la aproximación Sensibilidad inicial al refuerzo Sensibilidad sostenida al refuerzo Aprendizaje por refuerzo Hábitos							
Cognitivos	Atención Percepción Memoria de trabajo Memoria declarativa Lenguaje Control cognitivo							
Procesamiento social	Afiliación/apego Comunicación social Auto percepción/autoconocimiento Percepción/comprensión de los demás							
Activación y regulación	Activación Ritmos circadianos Sueño/vigilia							

Fuente: Adaptada de Cuthbert (2014)³.

unidad de análisis de circuitería del SNC representa medidas de actividad y respuesta de los circuitos neuronales, con metodología basada en técnicas de neuroimagen o electroencefalografía o de pruebas validadas como marcadores sustitutivos de funcionamiento de circuitos cerebrales (por ejemplo, respuesta de orientación). La unidad fisiológica son medidas de función validadas, relacionadas con reacciones neuropsicológicas, pero que no miden la actividad del circuito directamente (por ejemplo, ritmo cardíaco o nivel de cortisol en sangre). Las unidades comportamentales se centran en la conducta observable y la metodología es la propia de la investigación clínica, mediante registros sistemáticos (por ejemplo, registro de conducta observada de un niño) o desempeño en tareas (por ejemplo, aciertos y errores en tareas de ejecución continua). Finalmente, los autoinformes son registros basados en la experiencia subjetiva informada por el paciente, a través de entrevistas o cuestionarios, una metodología propia de la investigación más macro, como la epidemiológica. La columna adicional de paradigmas sistematiza en cada estudio el tipo de tareas, métodos o diseños que se utilizan para contestar una pregunta de investigación en determinado sistema y nivel de análisis. Un aspecto importante de la investigación RDoC es la insistencia en que todas las estrategias de investigación deben cruzar diferentes unidades de análisis, de forma que se obtenga evidencia concurrente en distintas unidades sobre el mismo dominio. Así, un mismo diseño de investigación obtiene datos que validan los resultados de una unidad de análisis como indicador de otras.

Un ejemplo de la metodología RDoC es el estudio de las bases genéticas de las alteraciones en memoria de trabajo en esquizofrenia de Schwarz et al. (2016)²⁹. En el marco RDoC, el sistema objeto de estudio es el dominio de sistemas cognitivos, concretamente el constructo memoria de trabajo (ver [tabla 3](#)). Para ello, se revisan las asociaciones genéticas entre memoria de trabajo y sus correlatos funcionales. En cuanto a unidades de análisis a nivel genético, los objetivos se centran en la expresión de genes implicados en la síntesis y degradación de la dopamina (*COMT*, *DAT1*) y la proliferación neuronal (*BDFN*, *DISC1* y *NRG1*). A nivel molecular se proponen como objetivos de análisis los neurotransmisores (GABA, 5-HT) y moléculas agonistas y antagonistas de receptores nerviosos dopaminérgicos (D1, D2) o glutaminérgicos (NMDA). En la unidad de circuitos del SNC encontramos estructuras neuronales implicadas en el desarrollo de las funciones ejecutivas (córtex prefrontal). Por último, en la unidad de paradigmas se propone la investigación mediante resonancia magnética funcional, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin o tareas de recuerdo a corto plazo (tareas *n-back*).

Nosológica RDoC frente a nosología categorial

Este marco conceptual conlleva que un futuro sistema de clasificación nosológico RDoC tendrá importantes diferencias con el sistema categorial. Además, desde RDoC se parte de unos supuestos epistémicos diferentes sobre la enfermedad mental. Las principales diferencias entre RDoC y los sistemas de clasificación categoriales DSM y CIE se resumen en la [tabla 4](#).

Tabla 3 Ejemplo de aplicación de la metodología RDoC en las alteraciones en memoria de trabajo en esquizofrenia de Schwarz et al. (2016)²⁹

Genes	Moléculas	Unidades de análisis				Paradigmas
		Células	Circuitos del SNC	Fisiología	Comportamientos	Autoinformes
<i>BDFN</i> <i>COMT</i> <i>DAT1</i> <i>DISC1</i> <i>NRG1</i>	D1, D2, dopamina, GABA, glutamato, NMDA, 5-HT		Córtex prefrontal, córtex prefrontal dorsolateral, córtex prefrontal ventrolateral	Señal <i>bold</i> (resonancia magnética funcional)		Tareas <i>n-back</i> o de recuerdo a corto plazo, Test de clasificación de tareas de Wisconsin, resonancia magnética funcional

Fuente: Generada a partir de Swartz et al. (2011)⁴⁹.

Tabla 4 Distinciones entre la estrategia RDoC y los sistemas tradicionales DSM y CIE

Estrategias	RDOC	DSM/CIE
Estrategia de análisis	<i>Down-top</i> : de los datos al constructo (dominios)	<i>Top-down</i> : del constructo (enfermedad) a los datos
Estrategia de medida	Dimensional	Categorial
Concepto	Continuidad salud-enfermedad	Dicotomía salud-enfermedad
Marco de muestreo	Basada en la variabilidad: grupos con alta variabilidad en manifestaciones sintomatológicas	Grupos extremos: casos de una categoría diagnóstica vs. controles sanos sin antecedentes psiquiátricos
Modelos explicativos	Biopsicosocial	Clínico
Marco nosológico	Dinámico, fisiopatogénico	Estático, consenso taxonómico

Estas diferencias son tanto conceptuales como metodológicas. En primer lugar, RDoC sigue una estrategia guiada por los datos (de los datos al constructo). Las unidades de análisis sirven de punto de partida y los trastornos son interrupciones del funcionamiento normal que se expresan en síntomas, por lo que el modelo nosológico tiene una base explícitamente fisiopatogénica. En el marco categorial, la enfermedad se establece a partir de una observación de consenso experto sobre los síntomas que definen una (del constructo a los datos), con lo que se determina la representatividad clínica de dichos síntomas. Sin embargo, es desde la entidad nosológica desde donde se busca la fisiopatología, por lo que la diversidad de agrupaciones de síntomas puede amenazar la búsqueda de mecanismos específicos.

En cuanto a la concepción de enfermedad, RDoC parte de un enfoque explícitamente dimensional: estudia la gama completa de variación de salud a enfermedad. El continuo salud/enfermedad se ve interrumpido por una alteración en el mecanismo subyacente, el cual tiene un funcionamiento normal y interrupciones de grado. Sin embargo, el sistema y los mecanismos son comunes a todos los sujetos y pueden estudiarse en todos los individuos. Frente a ello, el marco categorial parte de la dicotomía salud/enfermedad y se centra en el estudio de la enfermedad, utilizando los individuos no patológicos como comparación.

El marco RDoC contempla la importancia de los endofenotipos, que podrían llegar a sustituir o al menos a complementar los signos y síntomas de los sistemas categoriales DSM/CIE. Los endofenotipos son fenotipos internos observables a través de mediciones bioquímicas, de imagen o de prueba de laboratorio³⁰. Por su lado, los síntomas y signos DSM serían «exofenotipos». El concepto de endofenotipo es importante en el marco RDoC por todo lo siguiente: se asume que están más cerca del origen genético y, por tanto, su consideración puede facilitar una identificación más fiable de la base genética de los trastornos mentales; también han de ser capaces de proveer información más precisa y más válida de los sistemas biológicos de la enfermedad (como los constructos de valencia positiva y negativa)¹³; además, se postula que los endofenotipos son, en general, independientes del estado y, por tanto, que son identificables aun en ausencia de manifestación clínica del trastorno³⁰; y, finalmente, puesto que muchos endofenotipos se dan en diferentes trastornos mentales, son coherentes

con el enfoque transdiagnóstico de RDoC y su énfasis en la identificación de los procesos etiológicos de múltiples trastornos DSM/CIE³¹.

Ejemplos de endofenotipos son los relacionados con la inhibición prepulso, la memoria de trabajo o la función óculo-motriz, entre otros muchos. Todos ellos cumplirían los requisitos de ser manifestaciones anteriores a los síntomas y consecuencia de los genes o circuitos neuronales, ser marcadores biológicos con alguna evidencia de base genética y ser fenotipos internos³⁰. El uso de endofenotipos en RDoC tiene potencial, aunque se han señalado ciertas precauciones en su análisis¹³.

Esto conlleva unas estrategias de estudio diferentes en cuanto a diseño. Desde RDoC se enfatiza el estudio en estrategias experimentales con individuos con diferentes manifestaciones dentro de un área de enfermedad y un grupo control de características variadas en gravedad. De esta forma se capturaría la variabilidad de salud a enfermedad. Sin embargo, en el marco categorial, el diseño típico se basa en estrategias de muestreo o asignación experimental de individuos que cumplen criterios de una determinada categoría diagnóstica y un grupo control «super-normal» sin antecedentes psiquiátricos.

El modelo RDoC parte de un modelo integrador, multidisciplinar, destinado a proporcionar una estructura que dé igual peso a los diferentes niveles de análisis¹⁹. Así, se implica en el estudio investigación genómica, fisiología, neurociencia cognitiva e investigación clínica. Todas ellas proporcionan evidencia y sirven para la generación de hipótesis. Frente a ello, en el marco categorial prima un marco explicativo de base clínica, que establece la enfermedad como unidad de análisis en la que aplicar otras metodologías de investigación que dan por preexistente una entidad psiquiátrica como enfermedad específica.

Es importante recalcar que, como marco de investigación, RDoC es ajeno a un marco nosológico, el cual es dinámico. Es decir, tanto los dominios como las etiquetas de enfermedad se consideran modificables de acuerdo con la nueva evidencia sobre mecanismos alterados. En cambio, el sistema categorial tiene un marco nosológico estático, que cambia con nuevos consensos, a menudo redefiniendo comportamientos como patológicos. Dado que este marco parte de la definición de comportamientos patológicos, y no de mecanismos, conlleva el peligro de patologización de la vida cotidiana o de sobrediagnóstico.

Críticas al marco RDoC

La propuesta RDoC no ha estado exenta de críticas conceptuales y metodológicas. La propuesta RDoC ha sido acusada de ser demasiado «abierta» como para guiar la práctica clínica y se ha señalado que la matriz es provisional y abierta a revisión³².

Una crítica importante se refiere a la validez de la propuesta de sistemas y unidades de análisis de la matriz de RDoC, así como al significado y la utilidad de los dominios en casos clínicos fuera del ámbito de la investigación²⁷. Se ha cuestionado la capacidad de los resultados de las unidades de análisis para guiar decisiones clínicas por la dificultad de determinar que alguien es un «caso». Por otra parte, se ha cuestionado la omisión en la matriz RDoC de cualquier apreciación de la diferencia entre sano y enfermo, o la poca importancia dada al curso de las enfermedades, poniendo énfasis en los resultados de los tratamientos, por hacer que sea más difícil el proceso de toma de decisiones clínicas²⁷. Por ello, se ha propuesto que es fundamental que RDoC diseñe un conjunto de puntos de referencia provisionales y estrategias a partir de las cuales se pueda evaluar su progreso, y comprobar su validez incremental (respecto a DSM y CIE) en la predicción teórica y de criterios externos relevantes. Estas críticas señalan que es imprescindible incluir en la evaluación de RDoC factores clínicos importantes, como la historia natural y la respuesta al tratamiento³². Aunque estos aspectos no están actualmente integrados por completo en la matriz RDoC, bajo la provisionalidad de RDoC hay una filosofía de mejora basada en la evidencia, siempre abierta a revisión. Asimismo, RDoC es una propuesta estratégica más que de contenido, por lo que la acusación de provisionalidad o falta de guía clínica puede no ser justa. Como marco de investigación nosológico y etiopatogénico^{3,14,20}, y a pesar de que el objetivo a largo plazo es proporcionar una vía por la que los resultados de investigación puedan traducirse en decisiones clínicas²⁸, en la actualidad RDoC tiene como objeto sistematizar la evidencia disponible.

Un segundo aspecto muy criticado de la propuesta RDoC es el de profesar un fundamentalismo biológico que excluye influencias sociales o culturales³³⁻³⁶: se ha acusado a esta propuesta de confundir la mediación biológica con etiología biológica¹³. También se ha señalado que la cercanía de RDoC con conceptos como endofenotipo³⁷ supone una debilidad de la aproximación, ya que existe una escasa e inconsistente evidencia de que los endofenotipos medien en la relación entre los genes y los fenotipos de comportamiento¹³. En este sentido, es importante señalar que el marco RDoC enfatiza la integración del conocimiento sobre genes, células y circuitos neuronales con el conocimiento sobre cognición, emoción y comportamiento¹⁴. RDoC no reduce la psicopatología a causas biológicas: no entiende que la psicopatología venga causada por el SNC, sino que sucede en el SNC y, por tanto, sus manifestaciones deben ser detectables en ese nivel. En ese sentido, el enfoque original no es tanto biologicista como biopsicosocial, si bien gran parte de la investigación que fundamenta la propuesta está originada en el ámbito de la neurociencia.

En cuanto a la metodología, se ha cuestionado que sea un sistema basado en resultados y que se haya centrado en

la generación de hipótesis³⁴. En cuanto a la estrategia de investigación, señala que los resultados están amenazados por los muestreos propuestos. Dado que los estudios provienen de diferentes laboratorios con acceso a diferentes poblaciones, muestreadas de diferentes maneras y analizadas por diferentes investigadores, RDoC debe hacer énfasis en la replicabilidad. Por otro lado, se plantea que el hecho de usar pacientes con sintomatología variada y sujetos sanos puede amenazar la precisión clínica: aunque diferentes trastornos tengan síntomas similares, y aunque la etiología que subyace a estos sea diferente, puede que las medidas no sean suficientemente sensibles para considerar los trastornos como categorías separadas. RDoC desplaza su atención de los trastornos a los mecanismos, por lo que no trata tanto de encontrar un punto de corte de disfunción como un mecanismo disfuncional.

Finalmente, un último aspecto crítico importante y poco señalado del marco RDoC es que, a pesar de que no se niega la existencia de factores ambientales y del desarrollo, la perspectiva del despliegue de la enfermedad mental durante el desarrollo no es explícita en la matriz RDoC^{38,39}. Una dificultad fundamental es que la presencia de procesos de desarrollo es ubicua en toda psicopatología y que los factores ambientales influyen a lo largo de cada momento. Por ejemplo, el estrés pediátrico puede implicar cambios neurológicos progresivos que, al acumularse, pueden dar lugar a vulnerabilidades para la psicopatología adulta. La observación transversal de síntomas clínicos no recogerá suficiente información del curso de la enfermedad. Así, se ha resaltado la necesidad de vincular la psicopatología del desarrollo como una fuente de información en RDoC⁴⁰, de forma que se puedan generar explicaciones fisiopatogénicas, y de manera que ciertos trastornos podrían explicarse como el resultado final de procesos anormales de neurodesarrollo, como, por ejemplo, en el caso de la esquizofrenia⁴¹. Las influencias ambientales también tienen un efecto global, desde las influencias hormonales prenatales⁴² y hasta los factores de adversidad sociales^{43,44}, que son integrables en modelos biológicos a través de factores epigenéticos. La vinculación de la vía del desarrollo con la ambiental sería un desarrollo ulterior, no solo prometedor sino necesario⁴⁵, para explicar la variabilidad en manifestaciones clínicas entre población adulta e infantojuvenil en áreas psicopatológicas consideradas equitativas, como el trastorno depresivo mayor. En este sentido de integración de perspectivas de desarrollo y ambientales, se ha mencionado la importancia de la vinculación de las vías clínica y básica del proyecto RDoC con los métodos de la epidemiología psiquiátrica y ambiental⁴⁶. El papel de la epidemiología moderna como disciplina se ajusta al proyecto RDoC, y aportaría la capacidad de esta disciplina para contrastar y modelizar grupos grandes de alta variabilidad en los que encontrar el rango completo de expresión dimensional con datos a lo largo de toda la vida⁴⁷.

Conclusiones

Neurociencia y psiquiatría se han desarrollado de forma paralela. Han sido separadas artificialmente por la divergencia de sus enfoques filosóficos, métodos de investigación y tratamiento. Sin embargo, la investigación de las últimas décadas deja claro que la separación de ambas disciplinas

es contraproducente y seguramente arbitraria. Los avances en la comprensión de las enfermedades mentales demandan confluencia de estas 2 disciplinas.

Quizá lo que mejor ejemplifica esta contraposición sean las limitaciones de los sistemas categoriales tradicionales (DSM/CIE) para orientar la investigación en tratamiento^{17,18}. En este contexto, RDoC pretende mejorar la comprensión de la psicopatología, a través de la propuesta de un enfoque integrador que guíe la investigación de la enfermedad mental. Por el momento, el principal objetivo es identificar la relación entre disfunción biológica y alteraciones funcionales, teniendo en cuenta el desarrollo neurológico y los factores ambientales.

Bajo RDoC subyace la idea de que si la psicopatología no necesariamente empieza en lo biológico, debe expresarse en lo biológico. Tras identificar el sustrato biológico de la psicopatología, el siguiente paso es llegar a una nosología psiquiátrica que guíe los tratamientos. Sin embargo, como marco de investigación, resulta difícil prever el impacto de sus resultados. Una cuestión clave es cómo los hallazgos de RDoC se traducirán en un modelo nosológico y de diagnóstico concreto que, en última instancia, pueda guiar la práctica clínica.

Por el momento habrá que apostar por el desarrollo de programas de formación en neurociencias e investigación traslacional para lograr la integración estratégica de la investigación básica dentro de la práctica clínica y así conseguir un impacto positivo en los sistemas de salud mental y en la sociedad⁴⁸.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por ayudas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) FEDER (PI16/00165) y del Comisionado para las Universidades e Investigación DIUE de la Generalitat de Catalunya (2017 SGR 452).

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses. Las fuentes de financiamiento no tuvieron ninguna participación en el desarrollo de este estudio.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013.
2. Thomas Insel. Transforming diagnosis [Internet]. 2013 [consultado Nov 2017]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>.
3. Cuthbert BN. The RDoC framework: Facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*. 2014;13:28–35.
4. Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17:89–97.
5. Artigas-Pallarés J, Paula-Pérez I. Unresolved issues in the DSM-5. *Rev Neurol*. 2015 Feb 25;60 Suppl 1:S95–101.
6. Levy Yeyati E, Goldchuk A. Research Domain Criteria (RDoC). Political framework and content. *Vertex*. 2014;25:27–32.
7. World Health Organization. International classification of diseases (ICD) [Internet]. World Health Organization; 2011 [consultado 12 feb 2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm>.
8. Faust D, Miner RA. The empiricist and his new clothes: DSM-III in perspective. *Am J Psychiatry*. 1986 Aug;143:962–7.
9. Kirk SA, Kutchins H. The selling of DSM: The rhetoric of science in psychiatry. Nueva York: Aldine de Gruyter; 1992.
10. Widiger TA, Clark LA. Toward DSM-V and the classification of psychopathology. *Psychol Bull*. 2000;126:946–63.
11. Cramer AOJ, Waldorp LJ, van der Maas HLJ, Borsboom D. Comorbidity: A network perspective. *Behav Brain Sci*. 2010;33(2-3):137–50.
12. Vaidyanathan U, Patrick CJ, Iacono WG. Patterns of comorbidity among mental disorders: A person-centered approach. *Compr Psychiatry*. 2011;52:527–35.
13. Lilienfeld SO. The Research Domain Criteria (RDoC): An analysis of methodological and conceptual challenges. *Behav Res Ther*. 2014;62:129–39.
14. Sanislow CA, Pine DS, Quinn KJ, Kozak MJ, Garvey MA, Heinssen RK, et al. Developing constructs for psychopathology research: Research domain criteria. *J Abnorm Psychol*. 2010;119:631–9.
15. Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:969–73.
16. McHugh PR, Paul R, Slavney PR, Phillip R. The perspectives of psychiatry. Johns Hopkins University Press; 1998. p. 332.
17. Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med*. 2012;4, 155cm11.
18. McMahon FJ. Prediction of treatment outcomes in psychiatry—where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16:455–64.
19. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: The seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013 Dec 14;11:126.
20. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167:748–51.
21. Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15;72:5–9.
22. Carter CS, Barch DM. Cognitive neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: The CNTRICS initiative. *Schizophr Bull*. 2007 Jul 17;33:1131–7.
23. Staner L. Surrogate outcomes in neurology, psychiatry, and psychopharmacology. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8:345–52.
24. Garcia-Alvarez L, Garcia-Portilla MP, Gonzalez-Blanco L, Saiz Martinez PA, de la Fuente-Tomas L, Menendez-Miranda I, et al. Biomarcadores sanguíneos diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016;9:219–27.
25. Meana JJ, Mollinedo-Gajate I. Biomarcadores en psiquiatría: entre el mito y la realidad clínica. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:183–4.
26. Izhikevich EM. Dynamical systems in neuroscience. Cambridge, MA: MIT University Press GoupsEdu; 2007.
27. Weinberger DR, Goldberg TE. RDoCs redux. *World Psychiatry*. 2014;13:36–8.
28. Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14:29–37.
29. Schwarz E, Tost H, Meyer-Lindenberg A. Working memory genetics in schizophrenia and related disorders: An RDoC perspective. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2016;171:121–31.
30. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003;160:636–45.

31. Miller GA, Rockstroh B. Endophenotypes in psychopathology research: Where do we stand? *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:177–213.
32. Lilienfeld SO, Treadway MT. Clashing diagnostic approaches: DSM-ICD versus RDoC. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:435–63.
33. Berenbaum H. Classification psychopathology research. *J Abnorm Psychol.* 2013;122:894–901.
34. Kraemer HC. Research Domain Criteria (RDoC) and the DSM. Two methodological approaches to mental health diagnosis. *JAMA Psychiatry.* 2015;3032:1163.
35. McLaren N, Franzcp M. Cells, circuits, and syndromes: A critical commentary on the NIMH research domain criteria project. *Ethical Hum Psychol Psychiatry.* 2011;13.
36. Whooley O. Nosological reflections. *Soc Ment Health.* 2014;4:92–110.
37. Yee CM, Javitt DC, Miller GA. Replacing *DSM* categorical analyses with dimensional analyses in psychiatry research. *JAMA Psychiatry.* 2015;72:1159.
38. Sanislow CA, Quinn KJ, Sypher I. NIMH Research Domain Criteria (RDoC). *The Encyclopedia of Clinical Psychology.* Hoboken, NJ, EE. UU.: John Wiley & Sons, Inc; 2015. p. 1–6.
39. Mittal VA, Wakschlag LS. Research domain criteria (RDoC) grows up: Strengthening neurodevelopment investigation within the RDoC framework. *J Affect Disord.* 2017;216: 30–5.
40. Franklin JC, Jamieson JP, Glenn CR, Nock MK, Taylor & Francis Group. How developmental psychopathology theory and research can inform the research domain criteria (RDoC) Project. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2015;44: 280–90.
41. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2011;198:173–5.
42. Fang A, Hoge EA, Heinrichs M, Hofmann SG. Attachment style moderates the effects of oxytocin on social behaviors and cognitions during social rejection. *Clin Psychol Sci.* 2014;2:740–7.
43. McGowan PO, Szyf M. The epigenetics of social adversity in early life: Implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis.* 2010;39:66–72.
44. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al., Nature Publishing Group. MAOA, maltreatment and gene–environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11:903–13.
45. Sonuga-Barke EJ. It's the environment stupid! On epigenetics, programming and plasticity in child mental health. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51:113–5.
46. Forero CG, Castro-Rodríguez JI, Alonso J. Towards a biopsychosocial nosology of mental illness: Challenges and opportunities for psychiatric epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2015;69:301–2.
47. Forero CG, Almansa J, Adroher ND, Vermunt JK, Vilagut G, de Graaf R, et al. Partial likelihood estimation of IRT models with censored lifetime data: An application to mental disorders in the ESEMeD surveys. *Psychometrika.* 2014;79: 470–88.
48. Rapado-Castro M, Pazos Á, Fañanás L, Bernardo M, Ayuso-Mateos JL, Leza JC, et al. Desarrollo profesional en investigación traslacional en neurociencias y salud mental: educación y formación dentro del Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8: 65–74.
49. Swartz RJ, Schwartz C, Basch E, Cai L, Fairclough DL, McLeod L, et al. The king's foot of patient-reported outcomes: Current practices and new developments for the measurement of change. *Qual Life Res.* 2011 Oct 19;20:1159–67.