



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Desensibilización y reprocesamiento  
por movimiento ocular;  
ensayo piloto en pacientes bipolares,  
hipótesis de funcionamiento y  
revisión sistemática.**

**María Patricia Novo Navarro**

**Memoria presentada para la obtención del grado de  
Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica  
Universidad Autónoma de Barcelona  
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal**

Programa de Doctorado en Psiquiatría y Psicología Clínica, según el RD 99/2011.

**\*Director: Dr. Benedikt L. Amann**

- (1) FIDMAG Germanes Hospitalàries, Research Foundation, CIBERSAM, Barcelona, España
- (2) Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Barcelona
- (3) IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona

**\*Tutor Asociado: Dr. Víctor Pérez Solà**

- (1) Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions, Hospital del Mar, Barcelona
- (2) IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), Barcelona



**Barcelona, 2017**

**España**



*Para mis padres*  
*Para Javier, Valentina y Claudia*



*“La salud mental es un estado completo de bienestar físico, mental y social  
y no solamente la ausencia de enfermedad o dolencia” (OMS, 2001)*

*Nada ha cambiado en mi, y sin embargo...  
Es evidente que el paisaje es el mismo...  
pero los ojos que miran el horizonte...  
ellos sí...han cambiado...(Jorge Bucay)*



## ***Agradecimientos***

Escribir los agradecimientos me hace repensar en lo que me ha hecho aprender esta tesis. Quiero dar las gracias a todas las personas que me han transmitido la idea, la emoción o la sensación de que “soy capaz”. Compartiré mi primer recuerdo consciente sobre esto; el de mi hermana, en el que un día en el yo que estaba haciendo los deberes entró en nuestra habitación y me dijo, sonriendo sinceramente, “Patri, llegarás lejos”. Al escribirlo, todavía hoy, noto como se me llena el pecho de aire y la fuerza en la respiración.

Han sido muchas las personas que a lo largo de mi vida me han transmitido esa idea, pero en lo que se relaciona a este trabajo, ha sido el Dr. Benedikt L. Amann quién más seguridad y confianza me ha dado. Desde el primer momento, en 2008, siendo yo residente de primer año, tuvo la generosidad de escucharme y me dio la oportunidad de contarle una curiosidad. Tuvo la capacidad de planear y llevar a cabo una idea y ocho años después esta aquí uno de sus frutos. Ha sido un regalo el camino que hemos recorrido juntos, siendo cómo son los caminos. Bene, gracias por guiarme y enseñarme con tanto cuidado y tranquilidad.

Gracias al Dr. Alejandro Maiche, porque en el momento más germinal supo contármelo en futuro.

Dar las gracias a todas las personas a las que sin ellas no hubiera sido posible llevar este trabajo a cabo. A la Asociación EMDR España, a su presidenta, Francisca Garcia y EMDR Europa, presidenta, Isabel Fernández, por apoyar y facilitar el proyecto desde el principio. A todos los terapeutas de EMDR España que ha trabajado profundamente con cada paciente: Roser Batalla, Vicky Blanch, M<sup>a</sup> Jose Carvajal,

Dolors Capellades, Walter Lupo, Mariam Ponte, Jesus Sanfiz, M<sup>a</sup> Jose Sanchez y Antonia Santed. Gracias por el entusiasmo, la generosidad y por dejarme aprender con vosotros. A Anabel González por dejarme acompañarla en las sesiones de EMDR en la Unidad de Trastorno Disociativos. Al Hospital Benito Menni; a las tutoras de residencia por permitirme desarrollar mi interés sin críticas; a los compañeros de la unidad de investigación por la colaboración, en concreto, a Ramón Landin, por embarcarse hasta arriba con el proyecto. Por último, dar las gracias al Hospital del Mar, en concreto Dr. Víctor Pérez que en el tramo final ha facilitado el proyecto. También a los compañeros de infantil que, en el día a día, sobrellevan mi interés restringido por EMDR. Sobretudo dar inmensamente las gracias a todos los pacientes, por la generosidad y la paciencia con la investigación.

Por último, quiero dar las gracias a mi familia y compartir algunos recuerdos. Quiero darle las gracias a mi padre por llevar mis notas en su bolsillo tanto tiempo, por cuidarme diciéndome “¿Todavía estás estudiando?” y porque sé, que aún hoy, me lo sigue preguntando. A mi madre, por quererme y por contarme muchas veces orgullosa que muy pequeña le pedí otro libro para el cole, pero sobretudo, por coger un avión solo por mí. A mis hermanos, mis segundos papas; por quererme tanto y sonreírme cada uno a su forma y manera, por el respeto inmenso, el espacio y el entendimiento de cada uno de ellos. A Chari, por ser tan generosa conmigo; a Luis, por leerme tanto; a M<sup>a</sup> Ángeles, por regalarme aquel recuerdo; a M<sup>a</sup> Jose, por compartir conmigo y a Victoria, por saber encontrar huecos para reír.

Gracias Javi, por acompañarme en este camino y en otros muchos caminos. Muchas gracias *“pels viatges d’anada i tornada”* y por decirme que este viaje sería divertido. A Valentina y a Claudia, mis niñas, gracias por el regalo de mirarme felices.





# Índice

1.	LISTA DE ABREVIATURAS .....	15
2.	PRÓLOGO .....	16
3.	INTRODUCCIÓN .....	21
3.1.	TRASTORNO BIPOLAR .....	21
3.1.1.	Diagnóstico .....	21
3.1.2.	Epidemiología .....	24
3.1.3.	Características clínicas generales.....	25
3.1.3.1.	Edad de inicio.....	25
3.1.3.2.	Mortalidad.....	25
3.1.3.3.	Suicidio .....	26
3.1.3.4.	Recaídas y recuperación.....	26
3.1.3.5.	Funcionamiento .....	27
3.1.3.6.	Ciclación rápida.....	29
3.1.3.7.	Polaridad afectiva.....	29
3.1.3.8.	Síntomas subsindrómicos .....	30
3.1.3.9.	Comorbilidad .....	31
3.1.3.9.1.	Comorbilidades físicas.....	32
3.1.3.9.2.	Comorbilidades psiquiátricas.....	32
3.1.3.9.2.1.	Trastorno bipolar y Trastorno por estrés posttraumático .....	33
3.1.3.9.2.2.	Trastorno bipolar y eventos vitales traumáticos.....	36
3.1.3.9.2.3.	Trastorno bipolar y eventos vitales .....	38
3.1.4.	Tratamiento actual.....	40
3.1.4.1.	Tratamiento farmacológico .....	40
3.1.4.2.	Tratamientos psicoterapéuticos .....	41
3.1.5.	Justificación y objetivo de la primera y segunda investigación .....	45
3.2.	EMDR; EYE MOVEMENT DESENSITIZATION AND REPROCESSING.....	46
3.2.1.	Conceptos básicos y protocolo de aplicación.....	46
3.2.2.	Mecanismos de acción de los movimientos oculares en EMDR.....	58
3.2.2.1.	Hipótesis del aumento de la interconexión hemisférica.....	60
3.2.2.2.	Hipótesis de la respuesta de relajación.....	62
3.2.2.3.	Hipótesis de la sobrecarga de la agenda visoespacial.....	64

3.2.3. Justificación y objetivo de la tercera investigación.....	66
3.2.4. Eficacia de EMDR en el Trastorno por estrés postraumático. ....	67
3.2.5. Eficacia de EMDR en otros trastornos.....	70
3.2.6. Justificación y objetivos de la cuarta investigación.....	72
4. OBJETIVOS.....	73
5. MÉTODO .....	75
5.1. Primer trabajo .....	75
5.2. Segundo trabajo .....	77
5.3. Tercer trabajo.....	77
5.4. Cuarto trabajo .....	79
6. RESULTADOS .....	80
6.1. Primer trabajo: “Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study” .....	80
6.2. Segundo trabajo: “EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal traumatized bipolar patient” .....	88
6.3. Tercer trabajo: “No effects of eye movements on the encoding of the visuospatial sketchpad and the phonological loop in healthy participants: Possible implications for eye movement desensitization and reprocessing therapy” .....	93
6.4. Cuarto trabajo: “25 años de Eye Movement Desensitization and Reprocessing: protocolo de aplicación, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática de su eficacia en el trastorno por estrés postraumático” .....	100
7. DISCUSIÓN .....	114
7.1. Primer trabajo .....	114
7.2. Segundo trabajo .....	122
7.3. Tercer trabajo.....	124
7.4. Cuarto trabajo .....	130
7.5. Reflexión final.....	133
8. CONCLUSIONES Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN .....	135
8.1. Primer trabajo .....	135
8.2. Segundo trabajo .....	136
8.3. Tercer trabajo.....	136
8.4. Cuarto trabajo .....	137
9. BIBLIOGRAFÍA.....	138





## **1. LISTA DE ABREVIATURAS**

**APA:** American Psychiatric Association; Asociación Americana de Psiquiatría.

**AIP:** Adaptive Information Processing Model; Modelo de Procesamiento de la Información a un Estado Adaptativo.

**DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition, Text Revision; Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4<sup>a</sup> edición revisada.

**DSM-V:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition; Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5<sup>a</sup> edición.

**DMN:** Default Mode Network; Red por defecto.

**EMDR:** Eye Movement Desensitization and Reprocessing; Desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular

**WHO:** World Health Organization: Organización Mundial de la Salud, **OMS**.

**RM:** Resonancia Magnética.

**RMf:** Resonancia Magnética funcional.

**SMR:** Estimating Standardised Mortality Ratios, Ratios de mortalidad estimada estandarizada

**SUD:** Subjective Units of Distress, Escala de unidad subjetiva de perturbación.

**STEP-BD:** Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder ; Programa de mejora del tratamiento sistemático para el trastorno bipolar.

**TAU:** Treatment as usual; Tratamiento usual.

**TCC:** Terapia Cognitivo Conductual.

**TB-I:** Trastorno Bipolar Tipo I.

**TB-II:** Trastorno Bipolar Tipo II.

**TEPT:** Trastorno por Estrés Postraumático.

**WMS-III:** Wechsler Memory Scale-III; Escala de memoria de Wechsler, tercera versión.

## **2. PRÓLOGO**

Este trabajo se presenta para obtener el grado de Doctor en Psiquiatría y Psicología Clínica, según el RD 99/2011. Es el resultado de varios proyectos llevados a cabo entre 2008 y 2016. Esta tesis ha sido en parte financiada por becas de las Fundaciones Internacional de EMDR (EMDRIA), EMDR Europa y EMDR España, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), con varias becas del Plan Nacional de I+D+i, por el Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Plan Nacional 2008-2011 y 2013-2016 y Fundación de Desarrollo Regional Europeo, FEDER (the European Regional Development Fund, ERDF): contrato de estabilización (CES 12/024) y becas FIS (PI07/1278, PI10/02622 y PI/15/02242) para el Dr. Benedikt L. Amann. Además, ha tenido el apoyo de la unidad de investigación del FIDMAG de Hospital Benito Menni, Hermanas Hospitalarias del Sagrado Corazón y en su fase final, por el Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Hospital del Mar, Barcelona.

Se ha elaborado según los requisitos establecidos por la Universidad Autónoma de Barcelona para la presentación por compendio de publicaciones y está formada por cuatro publicaciones. Tres publicaciones en revistas internacionales y una en revista nacional, indexadas todas ellas en las principales bases de datos científicos. Los resultados de estos estudios han sido también divulgados en diversos congresos internacionales y nacionales, a través de comunicaciones orales y escritas.

### **Publicaciones:**

1. **Novo, P.**, Landin-Romero, R., Radua, J., Vicens, V., Fernández, I., García, F., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P., Shapiro, F. y Amann B.L. (2014). Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Research*, 219, 122-128.  
FI: 2.682
2. Landin-Romero, R., **Novo, P.**, Vicens, V., McKenna, P., Santed, A., Pomarol-Clotet, E., Salgado-Pineda, P., Shapiro, F. y Amann B.L. (2014). EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal traumatized bipolar patient. *Neuropsychobiology*, 67, 181-184.  
FI: 2.303
3. **Novo Navarro, P.**, Maiche Marini, A., Scott, J., Landin-Romero, R. y Amann, B.L. (2013). No effects of eye movements on the encoding of the visuospatial sketchpad and the phonological loop in healthy participants: Possible implications for eye movement desensitization and reprocessing therapy. *Personality and Individual Differences*, 55, 983-988.  
FI: 1.861
4. **Novo Navarro, P.**, Landin-Romero, R., Guardiola-Wanden-Berghe, R., Moreno-Alcázar, A., Valiente-Gómez, A., Lupo, W., García, F., Fernández, I., Pérez, V. y Amann, B. L. (2016). 25 años de Eye Movement Desensitization and Reprocessing: protocolo de aplicación, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática de su eficacia en el trastorno por estrés postraumático. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, Feb 11. pii: S1888-9891(16)00019-7. doi: 10.1016/j.rpsm.2015.12.002.  
FI: 1.622

### **Comunicaciones orales:**

Junio 2012. Amann B.L. Estudio piloto sobre la eficacia de la terapia “Eye movement desensitization and reprocessing” (EMDR) en pacientes bipolares subsindromales con historia de trauma. XIII Congreso Europeo de EMDR. Asociación Europea de EMDR.

### ***Comunicaciones escritas:***

Junio 2012. **Novo Navarro P.**, Maiche Marini A., Scott J., Amann B.L. The effects of eye movements on the visuospatial sketchpad and the phonological loop in healthy subjects: possible implications for EMDR. XIII Congreso Europeo de EMDR. Asociación Europea de EMDR.

Noviembre, 2014. **Novo Navarro P.**, Landin-Romero R., Moreno A., Vicens V., Fernández I., McKenna P., Pomarol-Clotet E., García F., Shapiro F., Pérez V., Amann B.L. Estudio piloto sobre la eficacia de la terapia “Eye movement desensitization and reprocessing”(EMDR) en pacientes bipolares subsindromales con historia de trauma. VII Congreso Internacional y XII Nacional de Psicología Clínica.

### ***Premios:***

El artículo “Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study” fue galardonado con el premio “Francine Shapiro Award” en marzo de 2015 durante el congreso europeo de EMDR en Milano, Italia (<http://www.emdr-europe.org/info.asp?CategoryID=97>).

### ***Contexto personal de la tesis***

Como parte final del prologo, quiero situar muy brevemente al lector en el contexto personal que ha llevado a la realización de este trabajo.

Mi interés por el tratamiento EMDR puede considerarse remoto en tiempo y conocimientos. Mi primera carrera fue la Diplomatura de Óptica y Optometría en la Universidad de Granada. Y, casualidad o causalidad, cuando acabé la carrera en 2001, me concedieron una beca para realizar una investigación sobre los movimientos oculares con un instrumento llamado electrooculógrafo. Aquel pequeño trabajo, lejos de ser relevante o fructificar en una publicación, abrió en mí la curiosidad por seguir en el campo de la investigación.

Por aquel tiempo, supe que en otra carrera, Psicología, se daba una asignatura que se llamaba “Percepción” y me apasionó cuando me contaron la diferencia entre ver y construir la realidad. Por este motivo y por la curiosidad de investigar, decidí comenzar Psicología. Durante la carrera surgieron nuevos intereses, pero fue fundamentalmente la emocionante psicopatología la que me cautivó. Ante la duda, de continuar en el ámbito la psicología clínica o en la investigación en neurociencias, fue la clínica práctica la que se adelantó y fue durante el primer año de residencia, ya en Barcelona, cuando conocí el tratamiento de los pacientes mediante movimiento ocular. Dada la conjunción de factores que se me daban, me era imposible no interesarme y profundizar en este ámbito. Fueron otros muchos más los elementos que se unieron a que comenzará la idea de una investigación, pero sobretodo tuve la suerte de conocer al director de la tesis y a otros grandes compañeros que se unieron y empujaron el proyecto. Desde aquellos días, hace ya ocho años, hasta hoy, la finalización de este trabajo, han sido mucho lo vivido y entendido. Además, las perspectivas de futuro del proyecto se mantienen vivas e interesantes.

Pensado en este recorrido y en la causalidad o en casualidad, ahora reflexiono sobre el proyecto. Tal vez, ya no sea de relevancia el cómo o el porqué individualmente o grupalmente estamos en este punto. Ahora es el proyecto que ha adquirido entidad propia y será él el que guiará los siguientes pasos.



## **3. INTRODUCCIÓN**

### **3.1. TRASTORNO BIPOLAR**

#### **3.1.1. Diagnóstico**

El trastorno bipolar es un trastorno crónico, multidimensional y frecuentemente difícil de tratar. Se caracteriza típicamente por alteraciones severas en la regulación del estado de ánimo y el comportamiento, con un curso episódico durante la vida y un aumento de la mortalidad debido al suicidio y las enfermedades médicas comórbidas (Grande, Berk, Birmaher y Vieta, 2016; Hayes, Miles, Walters, King y Osborn, 2015).

Su diagnóstico se realiza en base a criterios puramente clínicos, siendo los dos manuales de práctica clínica más importantes: el de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>TH</sup> Edition, test revision, DSM-IV-TR” (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición revisada) (American Psychiatric Association, 2000) y el manual de la Organización Mundial de la Salud (OMS), “International Classification of Disease, ICD-10” (Clasificación Internacional de las Enfermedades, CIE-10) (World Health Organisation, 1992).

Siguiendo con el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), el episodio de manía es definido como período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana o cualquier duración si es necesaria la hospitalización. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y han existido en un grado significativo; autoestima exagerada o grandiosidad; disminución de la necesidad de dormir; más

hablador de lo habitual o verborreico; fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado; distraibilidad; aumento de la actividad intencionada o agitación psicomotora; implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves. Estos síntomas no deben cumplir los criterios para el episodio mixto.

En los casos en los que la afectación funcional no es severa y, siempre y cuando no existan síntomas psicóticos, se cataloga como hipomanía. Diferenciándose del episodio maníaco por una duración de 4 días o inferior y/o por no haber requerido hospitalización.

La definición del estado depresivo mayor se realiza a través de la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; estado de ánimo depresivo; disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades; pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso; insomnio o hipersomnias; agitación o enlentecimiento psicomotores; fatiga o pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados; disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión; pensamientos recurrentes de muerte ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse. Uno de los síntomas principales debe ser o el estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés o de la capacidad para el placer. El criterio temporal para estos síntomas es estar presentes la mayor parte del día o casi cada día.

En la definición de episodio mixto se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor excepto en la duración; debiendo estar presente casi cada día durante al menos un período de una semana.

Los síntomas de los episodios afectivos provocan un malestar clínicamente significativo y deterioro a nivel laboral, social y/o en otras áreas importantes de la vida del individuo. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia, ni a una enfermedad médica. Los síntomas afectivos descritos no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.

Dentro de los trastornos bipolares se diferencia al TB tipo I (en adelante, TB-I), el TB tipo II (en adelante, TB-II), el trastorno ciclotímico y el trastorno bipolar no especificado. El TB-I se caracteriza por la existencia de uno o más episodios maníacos o episodios mixtos, siendo frecuente aunque no necesario, que previamente se haya tenido uno o más episodios depresivos. Dentro del TB-I se consideran varios subtipos en función del episodio más reciente, como puede ser maníaco único, maníaco, mixto, depresivo o no especificado. El TB-II se caracteriza básicamente por la existencia a lo largo del tiempo de episodios depresivos mayores junto a episodios hipomaníacos. Para su diagnóstico es necesario la presencia o historia de uno o más episodios de depresión mayor y, al menos, un episodio hipomaníaco, no habiendo habido ningún episodio maníaco, ni episodio mixto. El trastorno ciclotímico se define por la presencia, durante al menos dos años, de numerosos períodos de síntomas hipomaníacos y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio hipomaníaco o depresivo mayor. Durante estos dos años, la persona no ha dejado de presentar los síntomas durante un tiempo superior a dos meses y no se ha presentado ningún episodio depresivo mayor, episodio (hipo)maníaco o episodio mixto. Después de los dos años iniciales del trastorno ciclotímico, puede haber episodios maníacos o mixtos superpuestos al trastorno ciclotímico (en cuyo caso se diagnostican ambos

trastornos, el ciclotímico y el TB-I) o episodios depresivos mayores (en cuyo caso se diagnostican ambos trastornos, el ciclotímico y el TB-II). El TB no especificado incluye los trastornos con características de bipolares que no cumplen los criterios para ningún trastorno bipolar específico.

En la nueva versión del manual “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>TH</sup> Edition DSM-V” (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición) (American Psychiatric Association, 2013) se ha realizado cambios para mejorar la exactitud del diagnóstico y facilitar la detección temprana en contextos clínicos. Para el diagnóstico de manía o hipomanía ahora se incluye el criterio de aumento de la energía o de la actividad y con ello se eleva el umbral para el diagnóstico, mejorando la especificidad pero probablemente disminuyendo la sensibilidad. En el DSM-V se ha eliminado el episodio mixto y el carácter mixto de los episodios afectivos pasa a ser un especificador de curso. También se incluye síntomas subumbrales y medidas dimensionales para complementar el diagnóstico y facilitar seguimiento como ira, ansiedad, abuso de sustancias (De Dios, Goikolea, Colom, Moreno y Vieta, 2014).

### **3.1.2. Epidemiología**

La Organización Mundial de la Salud informa que el TB afecta a aproximadamente 60 millones de personas en todo el mundo (World Health Organisation, 2016), dato que cuadra con la reconocida y la vez discutida, tasa de prevalencia del 1% del TB-I de la población general, con una oscilación entre el 0,5% y el 1,6% dependiendo del estudio (Bauer y Pfennig, 2005; Pini y cols., 2005; Waraich, Goldner, Somers y Hsu, 2004; Weissman y cols., 1996). Sin embargo, en una reciente investigación epidemiológica internacional, realizada a 61.392 adultos en 11 países de

América, Europa y Asia informó de tasas de la prevalencia de 0,6% para el TB-I y de 0,4% para el TB-II (Merikangas y cols., 2011). Teniendo en cuenta que se encontró un 1.4% para el “subthreshold bipolar disorder” (lo que puede traducirse como trastorno bipolar subumbral) la prevalencia total del espectro bipolar aumenta hasta el 2,4% de la población general. Existe poca evidencia para hablar de diferencias de prevalencia en función del género (Pini y cols., 2005; Weissman y cols., 1996).

### **3.1.3. Características clínicas generales**

Al igual que pasa con los datos de epidemiología, la evidencia científica de las características clínicas de TB es abundante y, por tanto, variable y controvertida.

#### **3.1.3.1. Edad de inicio**

En cuanto a la edad de inicio, en un trabajo de 2010 se encontró que el TB-I comenzó mucho antes que TB-II ( $24.3 \pm 18.3$  vs.  $30.1 \pm 13.8$  años). Las presentaciones más tempranas del TB-I son principalmente psicóticas y los hombres con TB-I son más jóvenes que las mujeres, especialmente si el primer episodio ha sido psicótico o mixto (Baldessarini y cols., 2010). Otro trabajo más reciente comparó 243 pacientes con TB-I con 260 con TB-II en características clínicas y encontró algo parecido del estudio anterior que la edad de inicio para el TB-I era de  $17,0 \pm 8,6$  años y para TB-II de  $18,9 \pm 8,1$  años, representando un inicio más temprano en pacientes con TB-I (Dell’Osso y cols., 2015).

#### **3.1.3.2. Mortalidad**

Un meta-análisis, que incluyó 31 estudios, estudió las causas específicas de mortalidad agrupándolas en causas naturales y no naturales. Estos subgrupos se dividieron en causas de enfermedades circulatorias, respiratorias, neoplásicas, infecciosas, de suicidio y otras muertes violentas. Se encontraron que los ratios de

mortalidad estimada estandarizada (“estimating standardised mortality ratios” (SMRs)) fueron: para muerte no natural (SMR = 7.42) y muerte natural (SMR = 1.64). Específicamente SMRs oscilaron entre enfermedades neoplásicas (SMR = 1.14), muerte de enfermedades circulatorias (SMR = 1.73), infección (SMR = 2.25), enfermedad respiratoria (SMR = 2.92), otra muerte violenta (SMR = 3.68) y suicidio (SMR = 14.44). Los autores informan que, a pesar de la heterogeneidad considerable en las estimaciones de las tasas de mortalidad, una gran mayoría de estudios individuales mostraron una mortalidad elevada en el TB en comparación con la población general y que esto fue cierto para todas las causas de mortalidad estudiadas (Hayes y cols., 2015).

### **3.1.3.3. Suicidio**

Aparte de la evidencia del estudio de Hayes y cols (2015), los descriptivos del suicidio en el TB también han sido ampliamente estudiados en otras publicaciones (p.e. Merikangas y cols., 2011; Novick, Swartz y Frank, 2010). En una revisión sistemática actualizada se ha mostrado que la tasa de suicidios en el TB es de 164 por 100.000 personas por año, lo que supone entre el 3.4-14% de todas las muertes por suicidio, con una proporción de 1,7:1 hombres vs. mujeres y entre 23-26% de las personas con TB con intentos de suicidio (Schaffer y cols., 2015). De forma más detallada, se encuentra que 1 de cada 4 personas con TB-I y 1 de 5 de las personas con TB-II tenían antecedentes de intentos de suicidio (Merikangas y cols., 2011). En cambio, otros estudios ha encuentran tasas estadísticamente similares en intentos de suicidio en ambos trastornos, TB-I y TB-II (Dell’Osso y cols., 2015; Novick y cols., 2010).

### **3.1.3.4. Recaídas y recuperación**

El riesgo de sufrir recaídas se mantiene alto hasta, por lo menos, los 40 años de debutar la enfermedad, lo que indica un riesgo de recaída constante hasta los 70 años o

más. El número de episodios afectivos para el TB-I es de 0,40 episodios por año, siendo aproximadamente el doble que en el trastorno depresivo unipolar. El TB-II tiene un riesgo de recaída ligeramente superior al TB-I, sin encontrar diferencias de género (Angst, Gamma, Sellaro, Lavori y Zhang, 2003). Un meta-análisis actualizado de estudios naturalistas y prospectivos de 5837 pacientes con TB-I o TB-II ha encontrado que el tiempo medio para un episodio de estado de ánimo posterior a un episodio afectivo fue de 1,44 años en adultos (Radua, Grunze y Amann, 2016). El riesgo de un episodio siguiente fue del 44% durante el primer año. El hecho de no tener un episodio durante este primer año redujo este riesgo al 19% en el segundo año. El riesgo de una mayor frecuencia de recaídas fue mayor en el TB-II que en el TB-I. En el TB-I, el riesgo de un episodio maníaco, mixto o depresivo posterior fue mayor después de un episodio inicial de la misma polaridad. El riesgo global de un episodio siguiente fue mayor en pacientes con síntomas subsindrómicos (Radua, Grunze y Amann, 2016).

En cuanto a la probabilidad de recuperación de un episodio afectivo en el TB-I se ha encontrado que fue significativamente menor cuando existen episodios de ciclación rápida, episodios de ánimo con inicio severo y un mayor número de años de enfermedad (Solomon y cols., 2010). Posteriormente, se ha encontrado que la probabilidad de recuperación de un episodio depresivo mayor parece disminuir con cada episodio sucesivo (Solomon y cols., 2013).

### **3.1.3.5. Funcionamiento**

Se encuentra una mayor alteración funcional para los episodios depresivos que para los maníacos, encontrándose que aproximadamente el 75% de pacientes TB con depresión y el 50% con manía informan deficiencias graves en el funcionamiento (Merikangas y cols., 2011). Pero incluso durante los períodos de eutimia, el deterioro

funcional en pacientes con TB es común (Rosa y cols., 2010), no encontrándose diferencias en el deterioro en el funcionamiento a través de los diferentes subtipos de TB (Merikangas y cols., 2011).

Los informes longitudinales y transversales en pacientes con TB confirman que el funcionamiento neurocognitivo y psicosocial están relacionados entre sí (Bonnín y cols., 2010; Martínez-Aran y cols., 2007; Martino y cols., 2009). Más en concreto, se encuentra que la sintomatología subdepresiva junto con las deficiencias neurocognitivas relacionadas con la memoria verbal y las funciones ejecutivas son las variables predictoras del resultado funcional a largo plazo en el TB (Bonnín y cols., 2010). En la misma línea, otro trabajo encuentra que la variable que mejor predijo el funcionamiento psicosocial en pacientes bipolares fue la memoria verbal. Por tanto, los deterioros cognitivos y el tiempo pasado con sintomatología depresiva subsindrómica pueden ser características de la enfermedad bipolar asociadas con un peor resultado funcional a largo plazo (Martino y cols., 2009).

Además se encuentra que es el rendimiento neurocognitivo puede predecir el resultado funcional (Lewandowski, Cohen, Keshavan, Sperry y Ongür, 2013; Tabarés-Seisdedos y cols., 2008). Así, en un trabajo se encuentra que es el funcionamiento neurocognitivo basal el único predictor significativo del funcionamiento en la comunidad de los pacientes seis meses después (Lewandowski y cols., 2013). Y aunque las relaciones entre cognición, síntomas y capacidad funcional difieren para la esquizofrenia o TB-I, el desempeño neuropsicológico parece ser el predictor longitudinal principal del funcionamiento en ambos trastornos. Encontrándose, en concreto, que en el TB-I la neurocognición basal y los cambios cognitivos durante 12

meses predijeron cambios en el funcionamiento durante el mismo periodo (Tabarés-Seisdedos y cols., 2008)

#### **3.1.3.6. Ciclación rápida**

La ciclación rápida en el TB se define como 4 o más episodios afectivos dentro de un año. Es una condición frecuente y constituye un empeoramiento del trastorno primario (Carvalho, Dimellis y cols., 2014). La etiología sigue siendo poco clara, aunque se ha postulado que la ciclación rápida se puede relacionar con una mala respuesta al litio y/o los antidepresivos, el género (afectado más en mujeres), el hipertiroidismo, el alelo denominado catecolamina-O-metiltransferasa, el sueño y los diferentes subtipos del TB (Amann y cols., 2001; Grunze, Amann, Dittmann y Walden, 2002).

Una revisión sistemática sugiere que la ciclación rápida afecta a una proporción significativa de pacientes bipolares y se relaciona con una edad más temprana en el inicio, un mayor abuso de alcohol y drogas y aumento de la tasas de suicidio (Carvalho, Dimellis y cols., 2014). Los estudios incluidos en la revisión muestran que la prevalencia anual de ciclos rápidos en los pacientes bipolares oscila entre el 5% y el 33,3%, mientras que la prevalencia a lo largo de la vida oscila entre el 25,8% y el 43%. No existen datos suficientes de que la ciclación rápida representa un subtipo concreto dentro del TB, pero el reconocimiento temprano de este patrón puede conducir a una mejor estrategia de tratamiento y a la mejora del curso a largo plazo (Carvalho, Dimellis y cols., 2014).

#### **3.1.3.7. Polaridad afectiva**

El concepto de polaridad afectiva es un especificador propuesto para el TB pero que no ha sido incorporado en el DSM-V (Carvalho, McIntyre y cols., 2014). Se define

polaridad afectiva cuando el paciente experimenta por lo menos dos veces fases afectivas del mismo polo sobre el otro polo y es un indicador importante de recaídas de un polo afectivo de la enfermedad (Simhandl y cols., 2014). Una reciente revisión sistemática de los estudios que evaluaron la polaridad afectiva en el TB-I encontró que la polaridad maníaca fue más prevalente, mientras que los estudios que incluyeron pacientes con TB-II encontraron mayor prevalencia de polaridad depresiva (Carvalho, McIntyre y cols., 2014). La polaridad afectiva depresiva ha sido consistentemente asociada con un inicio depresivo de la enfermedad, un diagnóstico tardío de TB-II y mayores tasas de suicidas. La polaridad afectiva maníaca se asocia con una aparición más temprana de la enfermedad, un primer episodio maníaco/psicótico y una mayor tasa de abuso de sustancias. Los autores sugieren que la polaridad afectiva puede influir en las respuestas al tratamiento agudo para la depresión bipolar, por lo que debe ser un factor a considerar para la selección de tratamientos para TB. En un estudio prospectivo de 4 años con 300 pacientes con diagnóstico TB-I o TB-II se encontró que existía una tendencia a recaer con la misma polaridad que el episodio índice, por lo que, se enfatiza la importancia del concepto de polaridad afectiva (Simhandl, König y Amann, 2014).

#### **3.1.3.8. Síntomas subsindrómicos**

Como se ha escrito antes, la evidencia de los estudios clínicos y epidemiológicos ha avalado que los actuales criterios diagnósticos del manual DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) para el TB incluyan los estados subsindrómicos del TB (De Dios y cols., 2014), síntomas afectivos leves pero clínicamente significativos (Zimmermann y cols., 2009). Entre 4% y 6,4% de los adultos sin TB sufren de síntomas subsindrómicos (Judd y Akiskal, 2003; Merikangas y cols., 2011; Pini y cols., 2005) que asciende a aproximadamente al 38% de los pacientes con TB recientemente recuperados de un episodio afectivo mayor y en ambientes con tratamiento psiquiátrico

estándar y seguimiento regular (Tohen y cols., 2006). Estos pacientes sufren tanto síntomas subdepresivos (Marangell y cols., 2009) como hipomaniacos (Nusslock y Frank, 2011) que causan un importante deterioro funcional y un empeoramiento del pronóstico (Angst, Gamma y Lewinsohn, 2002; Judd y cols., 2002; Judd y Akiskal, 2003; Tohen y cols., 2009).

Se ha encontrado que la gravedad de los síntomas depresivos, maníacos y el comportamiento suicida en el TB aumentan de forma constante desde los síntomas subsindrómicos hasta el TB-I, sin embargo, de forma sorprendente el deterioro fue similar en todos los subtipos de TB, incluido el TB subsindrómico (Merikangas y cols., 2011). Además, se encuentra que los síntomas subsindrómicos están relacionados con un mayor número de recaídas (De Dios y cols., 2012; Perlis y cols., 2006; Radua y cols., 2016), el aumento del comportamiento suicida y la comorbilidad (Kessler y cols., 2006; Marangell y cols., 2009; Merikangas y cols., 2011; Nusslock y Frank, 2011). Además, los síntomas subsindrómicos son, tras la resolución de un episodio afectivo, los predictores más importantes de que el individuo está en riesgo significativo de sufrir una recaída (Radua y cols., 2016) y/o una ciclación rápida (Judd y cols., 2008).

Se pone de relieve la necesidad de tener en cuenta la condición subsindrómica del TB para orientar a la práctica clínica hacia la remisión completa ya que la recuperación estable sólo se logra cuando se alcanza el estado asintomático (Judd y Akiskal, 2003; Marangell y cols., 2009; Perlis y cols., 2006).

#### **3.1.3.9. Comorbilidad**

La comorbilidad del TB con otros diagnósticos orgánicos (Post y cols., 2015) y psiquiátricos no es la excepción, si no la regla de este trastorno (Forty y cols., 2014; McElroy, 2004). Las comorbilidades físicas y psiquiátricas son un factor

desencadenante de un peor curso clínico (Fornaro y cols., 2016; Preti, Vrublevska, Veroniki, Huedo-Medina y Fountoulakis, 2016).

#### **3.1.3.9.1. Comorbilidades físicas**

Forty y cols. (2014), por ejemplo, informó en una muestra de TB-I ó II (n = 1720) de las tasas de prevalencia a lo largo de la vida de diversas comorbilidades médicas. Las enfermedades más prevalentes fueron: artritis (10,8%), tiroides (12,9%), hipertensión (15,0%), lípidos elevados (19,2%), asma (19,2%) y migraña (23,7%). Las comorbilidades metabólicas y cardiovasculares aumentan la mortalidad entre los pacientes bipolares (Crump, Sundquist, Winkleby y Sundquist, 2013; Vancampfort y cols., 2013). Un trabajo reciente encontró que en una muestra de 482 sujetos TB I ó II en el caso de comorbilidades médicas permanecían más tiempo deprimidos y menos tiempo maníacos/hipomaníaco y mostraron una mayor duración de la enfermedad psiquiátrica (Sylvia y cols., 2015). Otro estudio transversal propuso que los pacientes con alta carga médica eran más propensos a experimentar un mayor número de episodios afectivos (Kemp y cols., 2014). Un estudio, que actualmente está bajo revisión, prospectivo y naturalista durante 4 años ha investigado el impacto al curso de la enfermedad de comorbilidades psiquiátricas y físicas en 284 pacientes bipolares (Amann, Radua, Wunsch, König y Simhandl, 2017). El resultado principal de este trabajo fue que los pacientes con TB-I y una comorbilidad de hipotiroidismo sufren más fases maníacas que los pacientes con TB-I sin esta comorbilidad.

#### **3.1.3.9.2. Comorbilidades psiquiátricas**

Las comorbilidades psiquiátricas son evidentes en el trastorno bipolar. Tres cuartas partes de las personas con sintomatología del espectro bipolar cumplen criterios para al menos otro trastorno mental, siendo la comorbilidad más común los trastornos

de ansiedad (Merikangas y cols., 2011). Se encuentran trabajos que detallan una comorbilidad del 42,6% con cualquier trastorno de ansiedad (p. ej. Nabavi, Mitchell y Nutt, 2015), alrededor del 33% con trastornos por uso de sustancias (Di Florio y cols., 2014) y un 21,6% con el trastorno límite de la personalidad (Fornaro y cols., 2016). De todas formas, el impacto de las comorbilidades psiquiátricas en el curso de los pacientes bipolares sigue siendo poco claro. Un seguimiento de 18 meses de 191 sujetos bipolares I ó II sugirió que la depresión y la ansiedad covarían fuertemente, transversal y longitudinalmente, y que los trastornos por uso de sustancias estaban moderadamente asociados con síntomas maníacos, así como, los trastornos alimentarios con los estados depresivos (Mantere y cols., 2010). Otros ensayos observacionales encontraron evidencia de que los trastornos por consumo de alcohol comórbido, los eventos de la vida, los trastornos de ansiedad comórbidos y el trastorno obsesivo-compulsivo influyen negativamente en el curso clínico de TB-I (Kim y cols., 2014; Simhandl, Radua, König y Amann, 2015, 2016). En cambio, en el estudio antes mencionado (Amann y cols., 2017) no ha encontrado una correlación entre comorbilidad psiquiátrica, como trastornos de personalidad, trastornos relacionados con el estrés y somatomorfes, y peor curso de la enfermedad bipolar.

#### **3.1.3.9.2.1. Trastorno bipolar y Trastorno por estrés postraumático**

Los acontecimientos traumáticos se refieren a eventos que son impactantes y abrumadores, que suelen implicar una gran amenaza para la seguridad física, emocional o psicológica de las víctimas, los seres cercanos y otros. La definición de trauma psicológico ha sido ampliamente debatida por numerosas revisiones (p.e. Weathers y Keane, 2007). La investigación epidemiológica ha demostrado que los eventos traumáticos son comunes y, por lo tanto, la mayoría de los seres humanos experimentarán un evento potencialmente traumático en algún momento de su vida

(Copeland, Keeler, Angold y Costello, 2007). En el momento de la ocurrencia o poco después de un trauma se producen generalmente respuestas de estrés fisiológico y/o psicológico que son abrumadoras y que exceden o desafían en gran medida la capacidad del individuo afectado para hacerle frente. Las reacciones post-traumáticas muestran una gran variabilidad. Las reacciones pueden ir desde aquellas que son altamente resistentes con poca o ninguna angustia emocional a aquellas que son relativamente leves y a corto plazo, a las que son mayores, crónicas y altamente debilitantes, como el trastorno de estrés postraumático (en adelante, TEPT) (Bonanno, 2004).

El TEPT se define clínicamente como la presencia de tres grupos de síntomas de reexperimentación, evitación y hiperalerta, según el manual DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). El TEPT consiste en una desregulación emocional que va desde una mayor reactividad (recuerdos intrusivos o “flashbacks”, respuestas de sobresalto y sensación de que el trauma está ocurriendo de nuevo) hasta el retiro emocional y embotamiento afectivo (es decir, alexitimia y disociación). Además, implica cambios en las cogniciones y creencias sobre el yo y los otros, incluyendo el cuestionamiento espiritual y moral, que puede implicar mayores riesgos para la seguridad y el bienestar. Eso incluye tanto riesgo de suicidio y autolesión, exposición al peligro físico, conductas de riesgos sexual, adicciones conductuales y de sustancias (es decir, como forma de afrontamiento para hacer frente al dolor físico y emocional) como enfermedades somáticas. Muchas personas con TEPT han disminuido la capacidad de funcionar en el trabajo y experimentan otras adversidades de la vida incluyendo, la pérdida de empleo, dificultad con figuras de autoridad, dificultad para mantener relaciones íntimas y en la crianza de los hijos, distocia familiar y reducción del logro educativo y económico.

En el DSM-V, el TEPT se trasladó más allá de un trastorno de ansiedad basado en el miedo a una nueva categoría titulada, "Trastornos relacionados con el trauma y el estrés". El DSM-V define el TEPT como (1) recuerdos recurrentes, involuntarios e intrusivos del evento, (2) evitación de estímulos asociados al trauma, (3) alteraciones negativas en cogniciones o estados de ánimo asociados con el evento (o ambos) y (4) alteraciones en la excitación y la reactividad, incluyendo una mayor sensibilidad a la amenaza potencial (American Psychiatric Association, 2013).

Diferentes estudios han documentado elevadas tasas de comorbilidad entre el TEPT y el TB, observándose que la frecuencia del TEPT en los pacientes con TB parece ser común y clínicamente significativa (Neria y cols., 2008). Por ejemplo, en un estudio de revisión encontró que la prevalencia media del TEPT en una muestra de 1.214 pacientes con TB, fue del 16,0%, una tasa que es aproximadamente el doble de la prevalencia del TEPT a lo largo de la vida en la población general estadounidense (Otto y cols., 2004). Trabajos posteriores elevan esta prevalencia hasta el 20%, p.e. en un muestra europea de 74 pacientes con TB-I (Assion y cols., 2009). Este dato ha sido recientemente replicado en el "Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder" (Programa para la mejora del tratamiento sistemático para el Trastorno Bipolar, en adelante STEP-BD) en una muestra de 3158 pacientes con TB el 21% de los pacientes con TB fueron diagnosticados de TEPT (Hernández y cols., 2013). En cuanto a las diferencias entre los subtipos de TB y su relación con el TEPT se encuentra que es más prevalente en pacientes con TB-I (21,3%) vs. TB-II (15,6%) a lo largo de la vida, sin embargo, la presentación de los síntomas del TEPT es similar en todos los subtipos del TB, no encontrándose diferencias en reexperimentación, evitación o hipervigilancia (Hernández y cols., 2013).

La comorbilidad entre TB y TEPT se asocian con un aumento de la morbilidad y una progresión acelerada de la enfermedad entre los sujetos con TB en comparación con los pacientes con diagnóstico de TB sin TEPT (Passos y cols., 2016; Quarantini y cols., 2010). Un estudio brasileño informó que los pacientes con TB y TEPT comórbido reportaron peor calidad de vida, ciclaciones más rápidas, mayores tasas de intentos de suicidio y una menor probabilidad de permanecer recuperado con respecto a los pacientes con TB expuestos a traumas y sin TEPT y el grupo de pacientes con TB y sin exposición al trauma (Quarantini y cols., 2010). En la misma línea, en un trabajo más reciente de 284 sujetos con TB con TEPT reportaban un curso de la enfermedad bipolar más acelerado, una menor edad al inicio de los episodios de (hipo)manía, mayor número de episodios de (hipo)manía, inicio más temprano del consumo de drogas, peor calidad de vida y mayor deterioro funcional (Passos y cols., 2016). También se replicó que la prevalencia de TEPT era del 19,7% en el grupo bipolar.

#### **3.1.3.9.2.2. Trastorno bipolar y eventos vitales traumáticos.**

Como anteriormente se describía, los acontecimientos vitales traumáticos se refieren a eventos impactantes y abrumadores, a la vez que frecuentes en la vida de la personas y que implican una amenaza para la seguridad física, emocional o psicológica de las víctimas, los seres cercanos y otros (Copeland y cols., 2007; Weathers y Keane, 2007). Puede ocurrir que las reacciones postraumáticas sean altamente resistentes, con poca o ninguna angustia emocional, o ser relativamente leves y a corto plazo y, que por tanto, no se cumplan los criterios diagnóstico de TEPT.

La presencia de los acontecimientos vitales traumáticos en el TB ha sido ampliamente estudiada (Darves-Bornoz, Lempérière, Degiovanni y Gaillard, 1995; Garno, Goldberg, Ramirez y Ritzler, 2005; Hammersley y cols., 2003; Kennedy y cols.,

2002; Leverich y cols., 2002). Hay estudios que reportan que el 29,7% de una muestra de pacientes con TB informan de acontecimientos traumáticos (Assion y cols., 2009). En otros trabajos parece haber ocurrido en aproximadamente en la mitad de los pacientes con TB e informan de que puede dar lugar a manifestaciones psicopatológicas más complejas (Etain y cols., 2010; Garno y cols., 2005). Otros datos informan que el 60% de pacientes con TB refieren haber sufrido eventos traumáticos (Brown, McBride, Bauer y Williford, 2005; Hernández y cols., 2013) o incluso en otro trabajo se encuentra que hasta el 94,2% de pacientes con TB ambulatorios informaron de haber experimentado eventos vitales traumáticos a lo largo de su vida (Mowlds y cols., 2010). En otro estudio no se encuentra diferencias significativas en la prevalencia de traumas entre los subtipos de TB (Hernández y cols., 2013). La variabilidad de estos resultados pone de relieve la complejidad en la definición de evento traumático.

En cuanto al tipo de acontecimiento traumático más frecuentemente reportado en los pacientes con TB, en un informe se encuentra que es el abuso emocional (Garno y cols., 2005) y en otro trabajo es ser testigos de la violencia doméstica y ser víctimas de maltrato físico, seguido de ser objeto de abuso sexual, un patrón que es coherente con los resultados encontrados en la población general (Lu, Mueser, Rosenberg y Jankowski, 2008). Además, no hay que restar importancia a otras formas de malos tratos porque, por ejemplo, el abuso verbal en la niñez se ha asociado con una edad más temprana de inicio del TB y un curso de deterioro de la enfermedad (Post, Altshuler, Kupka y cols., 2015).

Las consecuencias clínicas de la concurrencia del TB y historia de eventos vitales traumáticos ha sido descritas en una serie de trabajos que informan que los pacientes con TB que refirieron tener una historia de abuso físico o sexual de niño o

adolescentes, en comparación con aquellos que no lo hicieron, tuvieron un inicio más temprano de la enfermedad bipolar, un mayor número de trastornos comórbidos de Eje I, II y III, incluyendo el abuso de drogas y de alcohol, ciclaciones más rápidas y una mayor tasa de intentos de suicidio (Leverich y Post, 2006; Lu y cols., 2008; Post, Leverich y cols., 2003). Otro estudio informa que el 24,9% de una muestra de TB-I tras un episodio de manía psicótica informaron haber sufrido abusos sexuales y/o físicos en la infancia y/o adolescencia, siendo los que mostraron peor funcionamiento premórbido y mayor tendencia a abandonar el tratamiento (Conus y cols., 2010).

En tres recientes revisiones se encuentran asociaciones consistentes entre el trauma infantil y las características clínicas más graves en el TB, encontrándose que el maltrato infantil está fuertemente asociado con tres variables: la aparición temprana de la enfermedad, los intentos de suicidio y el trastorno de abuso de sustancias en pacientes con TB (Aas y cols., 2016; Daruy-Filho, Brietzke, Lafer y Grassi-Oliveira, 2011; Etain y cols., 2013). Por lo que los autores sugieren que el abuso y la negligencia en la infancia son factores de riesgo asociados con el empeoramiento de curso clínico del TB (Daruy-Filho y cols., 2011; Etain y cols., 2013). Estos autores y otros remarcan la importancia de intervenir sobre éstos para mitigar su impacto (Aas y cols., 2016; Aldinger y Schulze, 2016).

### **3.1.3.9.2.3. Trastorno bipolar y eventos vitales.**

El término “eventos de la vida” o “eventos vitales” describe cualquier cambio sustancial en el entorno personal que tenga consecuencias personales y sociales. La definición de eventos vitales menores y mayores permanece incierta ya que la percepción de carga afectiva es altamente individual. Los hallazgos sobre las consecuencias de los eventos vitales en los pacientes bipolares son cada vez más

numerosos y no sólo los acontecidos en la infancia y adolescencia, si no también durante la edad adulta (Aldinger y Schulze, 2016). Numerosos investigadores han mostrado que los eventos vitales influyen en la edad de inicio y el curso clínico de la enfermedad bipolar (Alloy y cols., 2005; Bender y Alloy, 2011; Ellicott, Hammen, Gitlin, Brown y Jamison, 1990; Hlastala y cols., 2000; Hosang y cols., 2010; Johnson, 2005; Paykel, 2003). En la literatura se puede encontrar que los eventos positivos, como por ejemplo, los eventos del logro, son más probablemente seguidos por episodios de manía y que cuando ocurren eventos negativos de la vida parecen disparar aumentos en la depresión bipolar (Johnson, 2005; Johnson y cols., 2008), encontrándose en un trabajo que esta especificidad es más acentuada en el TB-I (Koenders y cols., 2014). En cambio, otros autores apoyan el punto de vista de que tanto los acontecimientos vitales negativos como los positivos son capaces de desencadenar tanto depresión como manía (Christensen y cols., 2003; Kessing y Andersen, 2005; E. Y. Kim, Miklowitz, Biuckians, y Mullen, 2007). En un trabajo se informa que los problemas interpersonales, problemas financieros, dificultades relacionadas con el trabajo se encontraron con frecuencia antes de la manía (Hosang y cols., 2010). El desempleo se considera un factor de riesgo de recaída y con características psicóticas (Consuelo de Dios y cols., 2012). Un estudio prospectivo con un tamaño de muestra de 222 pacientes con TB-I y TB-II ha encontrado que más del 60% de los pacientes experimentaron al menos un evento vital en los 6 meses anteriores al episodio índice. Además, el 50% sufrieron por lo menos de un acontecimiento vital posterior al episodio índice que empeoró el curso de pacientes bipolares I con más episodios depresivos durante el seguimiento de 4 años (Simhandl y cols., 2015).

En resumen, los hallazgos de las consecuencias clínicas de la comorbilidad del TEPT (p.e. Passos y cols., 2016; Quarantini y cols., 2010), los acontecimientos vitales

traumáticos (Aas y cols., 2016; Daruy-Filho, Brietzke, Lafer y Grassi-Oliveira, 2011; Etain y cols., 2013) como de los eventos vitales (Aldinger y Schulze, 2016; Simhandl y cols., 2015) en el TB son robustos. Por todo ello, se puede destacar la necesidad insatisfecha de que la práctica clínica incluya la evaluación sistemática del TEPT, los eventos traumáticos y los eventos de la vida en pacientes bipolares (Brown y cols., 2005; Etain y cols., 2010; Mowlds y cols., 2010). Además, se necesita el desarrollo de intervenciones psicológicas adyuvantes y específicas basados en la evidencia para el tratamiento del TEPT y los acontecimientos traumáticos en pacientes con TB (Aas y cols., 2016; Conus y cols., 2010; Maguire, McCusker, Meenagh, Mulholland y Shannon, 2008; Mowlds y cols., 2010).

#### **3.1.4. Tratamiento actual**

La guía clínica de la APA afirma que el TB es una enfermedad crónica, en la que los tratamientos disminuyen la morbilidad y mortalidad asociadas. Objetivos específicos de la terapia en pacientes con TB son la disminución de la frecuencia y la severidad de los síntomas, la mejoría de las consecuencias psicosociales negativas de los episodios afectivos y del funcionamiento psicosocial entre los episodios (American Psychiatric Association, 2000).

##### **3.1.4.1. Tratamiento farmacológico**

El primer estabilizador del ánimo fueron las sales de litio, con una larga historia de eficacia y con un efecto antisuicida (Cade, 1949; Schou, Juel-Nielsen, Stromgren y Voldby, 1954). En las dos últimas décadas ha habido un desarrollo importante de nuevos fármacos en el tratamiento farmacológico del TB, como los anticonvulsantes (valproato, carbamazepina y lamotrigina) y los antipsicóticos atípicos (p.e. olanzapina, quetiapina, risperidona o asenapina) (Grande y cols., 2016). La bibliografía generada en

torno a la farmacoterapia del TB es pródiga y resumida en la guía terapéutica más actualizada del TB (Fountoulakis y cols., 2016). Existen también datos actuales prometedores sobre el tratamiento con litio o anticonvulsivos para la prevención de los intentos de suicidio en el TB (Schaffer y cols., 2015). A pesar poder usar varias clases diferentes de fármacos en el TB, existe un estudio prospectivo y naturalista que propone que sales de litio siguen siendo todavía el tratamiento más eficaz en la prevención de fases afectivas (Simhandl y cols., 2014). En esta línea hay que constatar de numerosas limitaciones en la mejora de la clínica afectiva de los pacientes con TB. Por ejemplo, según el programa STEP-BD, la mitad de pacientes bipolares sufren recaídas afectivas en el seguimiento realizado durante dos años, aún con tratamiento farmacológico (Perlis y cols., 2006). Otros datos proponen que a pesar del tratamiento farmacológico, más del 90% de los pacientes con TB experimentan al menos dos episodios de por vida y la mayoría de los pacientes sufren episodios múltiples en forma de fases (hipo)maníacos, depresiones o fases mixtas (Judd y cols., 2008; Post y cols., 2010). El problema de la estabilización de estos pacientes ocurre a pesar del uso de varios fármacos o de la medicación basada en evidencia. Sobre todo en la clínica diaria existe el problema importante de la polifarmacia. Un estudio ha encontrado por ejemplo que los pacientes con ciclación rápida necesitaban hasta 4 tipos diferentes de psicofármacos (Post, Leverich y cols., 2003), otro estudio una media de 5 fármacos (Kulkarni y cols., 2012). Este aspecto puede provocar no únicamente interacciones entre los fármacos sino también más efectos secundarios con dificultades en la adherencia y, por tanto, un curso más tórpido de la enfermedad.

#### **3.1.4.2. Tratamientos psicoterapéuticos**

Los tratamientos psicológicos para el TB se han ido abriendo paso poco a poco y hoy se consideran fundamentales para mejorar aspectos importantes de la vida de un

paciente con TB (Reinares, Sánchez-Moreno y Fountoulakis, 2014). En un meta-análisis que estudia la eficacia aportada por los tratamientos psicológicos adyuvantes al tratamiento farmacológico para los individuos con TB con respecto al tratamiento farmacológico exclusivo encuentra una reducción de la tasa de recaídas en alrededor del 40% (Scott, Colom y Vieta, 2007). Entre las intervenciones psicoterapéuticas propuestas en la literatura se encuentran la terapia centrada en la familiar (Miklowitz y cols., 2000; Reinares y cols., 2010), la terapia interpersonal familiar y el ritmo social (Inder y cols., 2015), la terapia cognitivo-conductual (en adelante, TCC) (Lam y cols., 2003) la rehabilitación funcional (Torrent y cols., 2013) y la psicoeducación grupal (Colom y cols., 2003).

La terapia centrada en la familia busca reducir los altos niveles de estrés y conflicto en las familias de los pacientes bipolares, mejorando así la evolución de la enfermedad del paciente (Miklowitz y cols., 2000). Los resultados muestran que las actitudes y/o interacciones no sólo de la familia específica afectan al curso de paciente con TB y que la enfermedad sigue teniendo un fuerte impacto en el funcionamiento familiar, la carga y la salud de los cuidadores. En una reciente revisión sistemática se informa que la aplicación en la práctica clínica de este tratamiento no se ha generalizado, así como, que entre los estudios que evalúan su eficacia existe diferentes metodologías, variabilidad en las características de la muestra y en la intervención usada (Reinares y cols., 2016).

La terapia interpersonal y del ritmo social se centra en la estabilización de las rutinas diarias y nocturnas, así como, en la resolución de problemas interpersonales de los pacientes con TB. En un ensayo clínico no se encontró diferencias en la eficacia de esta terapia con la atención de apoyo especializado, por lo que se propone que ambas

terapias son eficaces, utilizadas como complemento de la farmacoterapia (Inder y cols., 2015).

La TCC ayuda a los pacientes en la modificación de cogniciones y comportamientos disfuncionales que pueden agravar el curso del TB (Lam y cols., 2003). Una serie de resultados apoyan que la combinación de los estabilizadores del estado del ánimo y la terapia TCC es superior al tratamiento farmacológico único en personas con TB con frecuentes recaídas (Lam y cols., 2003; Lam, McCrone, Wright y Kerr, 2005). En el mismo sentido, en una investigación posterior, los pacientes con TB en el grupo de TCC tuvieron significativamente menos días de duración de los episodios afectivos, sin embargo, la TCC no tuvo un efecto significativo en la reducción de recaídas en los últimos 18 meses del período de estudio (Lam, Hayward, Watkins, Wright y Sham, 2005). Otro ensayo clínico informa que aunque TCC fue significativamente más eficaz que el tratamiento habitual cuando los pacientes tenía una historia de menos de 12 episodios afectivos, no ocurría así en las personas con mayor número de episodios afectivos previos (Scott y cols., 2006). En resumen, se puede señalar que esta modalidad de psicoterapia a pesar de ser la mejor estudiada y habiendo demostrado efectos beneficiosos sobre la depresión y las recaídas, sigue existiendo resultados inconsistentes entre los estudios, así como, elementos pendientes de mejora en la estabilización clínica de estos pacientes (Miklowitz, 2006).

La rehabilitación funcional aborda cuestiones neurocognitivas como la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, focalizándose en la mejora del funcionamiento de la rutina diaria. El contenido de la intervención se basa en tareas ecológicas que se realizan en la clínica y en casa. Los pacientes son entrenados con ejercicios de memoria, atención, resolución de problemas, razonamiento y organización con el fin de mejorar

su resultado funcional. La mayoría de las técnicas se basaban en tareas de papel y lápiz y en actividades de grupo. Un ensayo clínico mostró la mejora del resultado funcional de una muestra de pacientes bipolares eutímicos en comparación con el tratamiento usual (Torrent y cols., 2013).

El grupo de psicoeducación proporciona un entorno de apoyo interactivo en el que los pacientes aprenden acerca de su trastorno y a cómo hacerle frente (Colom y cols., 2003). Este tratamiento ha reportado datos beneficiosos tras el tratamiento y a largo plazo (Colom, Vieta, Sánchez-Moreno, Goikolea y cols., 2009; Colom, Vieta, Sánchez-Moreno, Palomino-Otiniano y cols., 2009). Un ensayo clínico más reciente se comparó la eficacia de psicoeducación y TCC en el tratamiento del TB, encontrándose resultados similares con respecto a la reducción de los síntomas y la probabilidad de recaída e informándose de un mayor coste económico para la TCC (Parikh y cols., 2012). Otro trabajo ha comparado TCC con terapia de apoyo y ha encontrado que casi el 70% de los pacientes bipolares en ambos grupos sufren una recaída afectiva en los dos años siguientes (Assion y cols., 2009; Meyer y Hautzinger, 2012). Aunque se observaron cambios en el tiempo en algunas variables, no se asociaron diferencialmente con la TCC o la terapia de apoyo. Se encontró que la TCC no mostró una tendencia significativa para prevenir cualquier episodio afectivo. El número de episodios anteriores, el número de sesiones de terapia y el tipo de TB fueron mejores predictores del tiempo sin recaída (Meyer y Hautzinger, 2012).

En líneas generales, se puede extraer que el tratamiento de primera elección en el TB ha sido el farmacológico, p.e, siguiendo la Asociación Británica de Psicofarmacología (Goodwin, 2009; Goodwin y cols., 2016) y existe evidencia de la mejora que pueden aportar los tratamientos psicológicos adyuvantes (Miklowitz, 2006;

Parikh y cols., 2012; Scott y cols., 2007; Vieta y cols., 2009). Se encuentra que las terapias psicológicas cuando se utiliza en combinación con la farmacoterapia pueden prolongar el tiempo hasta la recaída, reducir la gravedad de los síntomas y aumentar la adherencia a la medicación. (Miklowitz, 2006; Scott y cols., 2007). De todas formas, los datos en cuanto a la reducción de recaídas siguen siendo inconsistentes. Pese a dichos progresos, quedan muchas áreas a mejorar en el tratamiento de TB como la disminución de la frecuencia y la severidad de los síntomas y el funcionamiento entre los episodios (American Psychiatric Association, 2000). Además se observa que no existe en la literatura científica ningún trabajo que evalúe el efecto de un tratamiento enfocado al trauma en el TB (Aas y cols., 2016).

### **3.1.5. Justificación y objetivo de la primera y segunda investigación**

El TB es un trastorno mental que supone un elevado impacto para la salud pública debido a su prevalencia, comorbilidad, morbilidad y mortalidad asociada (Hayes y cols., 2015; World Health Organisation, 2016). Los tratamientos para este trastorno han sido fundamentalmente de índole farmacológica (Grande y cols., 2016), pero en el trabajo clínico se integran de forma creciente los tratamientos psicológicos adyuvantes (Miklowitz, 2006; Parikh y cols., 2012; Scott y cols., 2007; Vieta y cols., 2009). Como se ha descrito, existe cada día más evidencia científica que pone de relieve la prevalencia elevada y las severas consecuencias clínicas que supone la comorbilidad del TEPT (Hernández y cols., 2013; Passos y cols., 2016; Quarantini y cols., 2010), la presencia de eventos traumáticos (Aas y cols., 2016; Daruy-Filho y cols., 2011; Etain y cols., 2013), así como los eventos vitales (Aldinger y Schulze, 2016; Simhandl y cols., 2015). Sin embargo, hasta la fecha las intervenciones psicológicas dirigidas al tratamiento del TEPT y/o acontecimientos vitales traumáticos son escasas en la literatura (Aas y cols., 2016). Por tanto, el primer trabajo de esta tesis tiene como

objetivo evaluar la eficacia clínica de un tratamiento psicoterapéutico dirigido al trauma versus tratamiento habitual (en adelante, TAU) en una muestra de pacientes con diagnóstico de bipolar I ó II con síntomas subsindrómicos depresivos y/o hipomaníacos. Se eligió síntomas subsindrómicos por su relevancia clínica (Altshuler y cols., 2006; Judd y cols., 2008) y porque se espera que en estas condiciones los pacientes fueran más capaces de tolerar y beneficiarse del tratamiento que en una fase afectiva más marcada (Miklowitz y cols., 2000).

El segundo trabajo incluido en esta tesis es un trabajo de un caso único de una paciente con TB II a la que se le realizó una resonancia magnética funcional (en adelante, RMf) durante la realización de la tarea n-back<sup>1</sup>, previa y posteriormente al tratamiento EMDR. Pese a ser un estudio de caso único se considera relevante su inclusión en esta tesis por la aportación clínica y teórica que supone en la discusión de los mecanismos de acción del tratamiento psicológico estudiado.

### **3.2. EMDR; EYE MOVEMENT DESENSITIZATION AND REPROCESSING.**

#### **3.2.1. Conceptos básicos y protocolo de aplicación.**

El tratamiento psicoterapéutico “Desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular”, más conocido por sus siglas en inglés EMDR (*“Eye movement desensitization and reprocessing”*) es un tratamiento psicológico desarrollado por Francine Shapiro (Shapiro, 1989, 1996a, 1996b, 2001, 2002, 2005) para el TEPT según DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Este tratamiento está indicado para el TEPT por distintas organizaciones internacionales (American Psychological

---

<sup>1</sup> La tarea n-back es una prueba o actividad interactiva continua que permite medir la memoria de trabajo, inteligencia fluida y concentración del individuo (Owen, McMillan, Laird y Bullmore, 2005).

Association Presidential Task Force on Evidence-Based Practice, 2006; National Institute for Clinical Excellence, 2005; Ursano y cols., 2004; World Health Organisation, 2013)

El protocolo estándar y actual de EMDR incluye 8 fases (véase, Imagen 1), siendo el recorrido a través de ellas no forzosamente lineal, ni independiente una de las otras. De esta manera, tanto el número de sesiones dedicadas a cada fase, como el número de fases trabajadas en cada sesión pueden variar en función del paciente y el recuerdo trabajado. Siguiendo el manual (Shapiro, 2005), EMDR constituye un enfoque terapéutico interactivo y centrado en el paciente, por tanto, hay que recordar que cada sesión será diferente y que las necesidades y las respuestas de cada paciente son únicas, por lo que se exige flexibilidad y sensibilidad por parte del clínico en todas las fases de tratamiento.

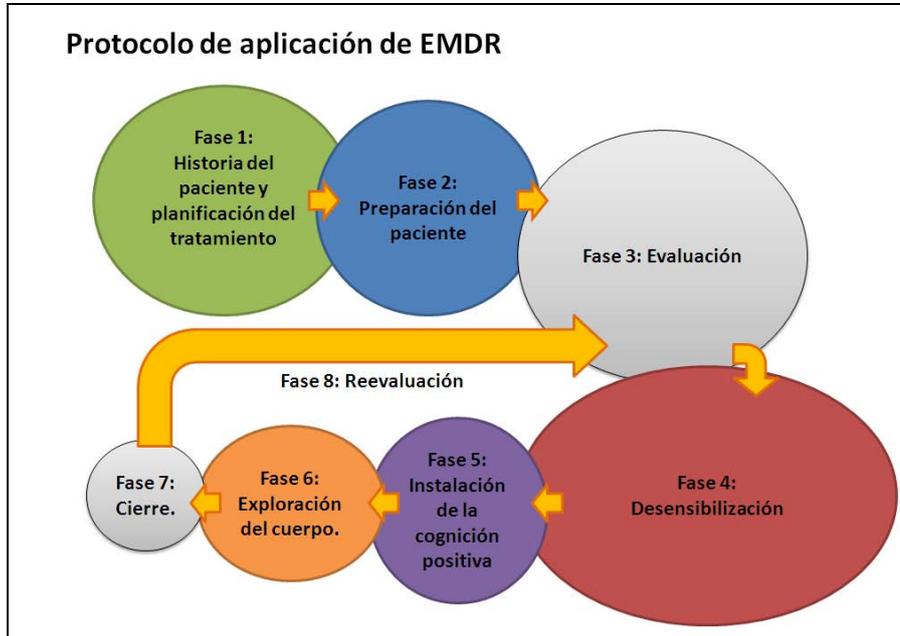


Imagen 1. Esquema del protocolo de aplicación de EMDR.

El objetivo del tratamiento es la desensibilización de los recuerdos traumáticos y el reprocesamiento o integración de los mismos dentro de las memorias biográficas normalizadas. La intervención psicoterapéutica EMDR dispone de un protocolo estandarizado y manualizado, dirigido al reprocesamiento de traumas de la historia del paciente. EMDR es una terapia que involucra una secuencia de intervenciones. De forma esquemática en primer lugar se identifica un trauma, normalmente en forma de imagen, junto con la perturbación afectiva y una cognición negativa que esta imagen provoca en el momento actual, aquí y ahora. A continuación, se genera una cognición positiva para reemplazar a la negativa. Cuando estos elementos son identificados se pide al paciente que traiga a la mente la imagen traumática junto con la autocognición negativa y la perturbación afectiva actual. Entonces el terapeuta mueve los dedos de forma rápida durante 30-40 segundos dentro del campo visual del paciente, solicitando que el paciente los siga con la mirada. La estimulación bilateral se repite hasta que el paciente asocia contenidos positivos con el recuerdo original. Posteriormente, se realiza una instalación de la cognición positiva y, por último, se evalúa perturbaciones físicas o afectivas residuales (Shapiro, 2005).

A continuación, se seguirá con la presentación completa del protocolo básico de tratamiento EMDR. Para facilitar la comprensión del tratamiento se incluirán textos del procedimiento extraídos del manual de EMDR (Shapiro, 2005). Este contenido también se puede consultar de forma más resumida en el cuarto trabajo de la tesis, en el epígrafe “Conceptos básicos y protocolo de aplicación”.

**1) Historia del paciente:** La primera fase incluye una evaluación de los factores que determinan la seguridad y elegibilidad del paciente para recibir el tratamiento. Los

criterios fundamentales son la capacidad para manejar elevados niveles de perturbación y los síntomas disociativos.

El sello distintivo del tratamiento EMDR es que se produce un procesamiento acelerado de recuerdos traumáticos, por tanto, se produce un descubrimiento rápido de material que no había sido detectado y que, posiblemente, resulte perturbador. Al estimular la información que constituye un recuerdo traumático se logra que florezcan en la conciencia presente, sus distintos componentes, sensaciones físicas, cogniciones y emociones experimentadas en el mismo momento del suceso. También puede aparecer material disociado del recuerdo, lo que puede ser sumamente angustioso para el paciente, por lo tanto, es importante evaluar si el cliente está preparado para iniciar el tratamiento. También es importante informar al paciente de que puede experimentar un malestar por el trabajo de los recuerdos antiguos, pero que no corre riesgo durante las sesiones de EMDR. Se trabaja en línea de lo que se denominan en EMDR “Regla Dorada” que significa que los pacientes tienen conciencia de estar viviendo la seguridad del momento presente aunque se trabaja material disfuncional del pasado.

Tras la valoración de la idoneidad del tratamiento, los elementos fundamentales de esta primera fase son la evaluación y entendimiento de la historia de apego del paciente. Se identificarán los episodios traumáticos relacionándolos con la sintomatología actual y se seleccionarán los más relevantes. Se elaborará un plan de tratamiento, siguiendo el esquema temporal pasado-presente-futuro, lo que se denomina “Protocolo en tres vertientes”: (1) los sucesos del pasado que constituyen el origen de la disfunción, o dicho de otra manera, los momentos del pasado donde se aprendió la disfuncionalidad, (2) las condiciones actuales que estimulan o desencadenan la

perturbación y (3) la instalación de un patrón positivo para el futuro que ayude a incorporar acciones adecuadas.

**2) Preparación del paciente:** Esta fase es de vital importancia en la metodología general. La preparación clínica para el tratamiento incluye el trabajo de un vínculo profundo entre el terapeuta y el paciente, necesitándose de un ambiente seguro y de confianza para poder trabajar. Otro elemento fundamental es la explicación de las bases y fundamentos de la terapia adaptada al paciente. Se debe transmitir al paciente una visión global y comprensible del marco teórico propuesto por Shapiro para explicar el funcionamiento clínico de EMDR (Shapiro, 2005). En este contexto, el “Modelo de Procesamiento de la Información Adaptativa” (“Adaptive Information Processing Model”; en adelante, modelo AIP) es el modelo teórico propuesto por Francine Shapiro para explicar el mecanismo de funcionamiento de EMDR (Shapiro y Maxfield, 2002). El primer principio es que la fuente primordial de la patología o la sintomatología actual la constituye las experiencias etiológicas, insuficientemente procesadas, que han sido almacenadas junto con las emociones, los sentimientos y las sensaciones físicas que el paciente experimentó en el suceso original. El segundo principio es que el procesamiento de la experiencia original elimina aquellos elementos no funcionales a medida que el recuerdo se transforma hacia una forma adaptativa. El componente esencial de EMDR para que esto ocurra es el mantenimiento de la atención en un doble foco y no solo la exposición en imaginación. La atención dual en el recuerdo traumático y en la estimulación bilateral rítmica activa el procesamiento adaptativo de la información, siendo este estado atencional fundamental al tener la capacidad de inducir determinadas condiciones fisiológicas.

Otra parte importante en esta fase es el ensayo de cómo se va a trabajar en las sesiones de EMDR, focalizándose en que se conozca los tipos de estimulación bilateral:

1) Movimientos oculares sacádicos<sup>2</sup> horizontales: el terapeuta mueve los dedos en el plano horizontal dentro del campo visual del paciente para que el paciente los siga con la mirada, manteniendo la cabeza inmóvil, a un ritmo de dos movimientos por segundo, con un total de 30-40 movimientos aproximadamente por tanda.

2) “Tapping”: consiste en golpear de manera suave y alternante los dorsos de las manos del paciente, que debe tener apoyadas sobre sus rodillas, también a un ritmo de dos golpes por segundo.

3) Estimulación auditiva bilateral: pueden ser tonos o música bilateralizada proporcionada a través de auriculares. Un dispositivo creado “ad hoc” permite al terapeuta controlar la intensidad y velocidad de la emisión del sonido.

Por lo general, se aconseja utilizar los movimientos oculares, pero si en algún caso no son bien tolerados, se puede recurrir a las otras dos modalidades de estimulación, fomentándose la comodidad del paciente. Es importante señalar que actualmente existen datos de que la estimulación bilateral más eficaz es aquella de la misma modalidad sensorial que el tipo de recuerdo que se está trabajando, así, por ejemplo, para un recuerdo visual sería recomendable utilizar movimiento ocular y para un recuerdo auditivo, la estimulación auditiva alternante (Kemps y Tiggemann, 2007). En esta fase, también se explicará el resto del funcionamiento de una sesión, por ejemplo, que es de profunda importancia una actitud no crítica, es decir, no evaluativa

---

<sup>2</sup> El movimiento ocular voluntario se puede dividir en dos tipos: el sacádico es el movimiento ocular rápido con una velocidad superior a 40°/s y el de seguimiento que ocurre cuando el estímulo que se persigue se desplaza con una velocidad inferior a 40°/s (Kaufman y Aim, 2003).

del material que se genera por parte del paciente durante el procesamiento de los recuerdos (véase Texto 2). Este elemento será más desarrollado en la fase de 4, la desensibilización.

*Instrucciones específicas: “Lo que haremos a menudo es revisar sencillamente lo que usted está experimentado. Necesito que sea usted mismo quien me diga exactamente qué es lo que está sucediendo, con base a una retroalimentación tan clara como sea posible. En ocasiones, las cosas cambiarán y en otras, no. Yo le preguntaré cómo se siente, con una puntuación del 0 al 10; en ocasiones, esto cambiará y en ocasiones no. Posiblemente le pregunte si ha surgido algo nuevo; a veces habrá algo nuevo, a veces no. En este proceso no hay nada predeterminado. Así que le pido que me brinde la retroalimentación más precisa que le sea posible cuanto a lo que sucede, sin juzgar si tal o cual cosa debiera estar sucediendo o no. Deje que pase lo que tenga que pasar. Realizaremos los movimientos oculares durante un rato y luego hablaremos sobre todo esto”.*

Texto 2. Instrucciones de la Fase 2, preparación del paciente (Shapiro, 2005).

**3) Evaluación de los aspectos primarios del recuerdo:** Las intervenciones de esta fase van dirigidas a acceder al recuerdo traumático e identificar las cogniciones, emociones y sensaciones físicas asociadas a éste de una manera muy concreta.

El terapeuta pregunta al paciente cuál es la imagen que representa la peor parte del recuerdo traumático y qué cognición o creencia negativa autorreferida, generalizable y enunciada en presente tiene asociada a esa imagen (por ejemplo, recordando una mala calificación en el colegio, piensa “soy un fracaso”). A continuación se le pide al paciente que identifique la cognición positiva más adecuada para reemplazar a la negativa. Esta nueva cognición debe expresar lo que el paciente desearía creer sobre sí mismo al pensar o ver la imagen (por ejemplo, “soy una persona válida”). El paciente ha de valorar en una escala de 1 a 7 (donde 1 es completamente falso y 7 completamente verdadero) en qué grado la cognición positiva es cierta cuando

piensa en la imagen traumática del recuerdo. Finalmente, el paciente identifica qué emociones siente cuando trae a la mente la experiencia traumática y el nivel de alteración, utilizándose la Escala de Unidad Subjetiva de Perturbación (*Subjective Units of Distress Scale*, SUD) de 0 a 10, siendo 10 el máximo nivel de malestar y 0 el mínimo (véase Texto 3).

***Fase 3. Presentar el acontecimiento o recuerdo perturbador.***

***Imagen:***

***La más perturbadora:*** “¿Qué imagen representa la peor parte del recuerdo?”

***Si no hay imagen:*** “¿Cuándo piensa en ese recuerdo qué nota?”

***Cognición Negativa:*** “¿Qué palabras concuerdan mejor con la imagen, que expresan una creencia negativa sobre sí mismo ahora?”

***Cognición Positiva:*** “¿Cuándo trae a la memoria esta imagen qué quisiera creer sobre sí mismo ahora?”

***Validez de la Cognición:*** “Cuando piensa en la imagen, ¿Cuan creíble siente ahora las palabras (Cognición Positiva) en una escala de 1 a 7, donde 1 las siente completamente falso y 7 las siente completamente verdadero?”

***Emociones/Sentimientos:***

“Cuando piensa en la imagen y en estas palabras ”Yo (repetir la Cognición Negativa), ¿qué emociones siente ahora?”

***SUD:***

“En una escala de 0 a 10, donde 0 es ninguna perturbación o neutral y 10 es la perturbación más alta que puede imaginar, ¿Cuánta perturbación siente ahora?”

***Localización de la sensación corporal:***

¿Dónde siente la perturbación en su cuerpo?”

Texto 3. Instrucciones de la Fase 3, Evaluación (Shapiro, 2005).

En resumen, esta fase evaluativa implica evocar el recuerdo, estimulando la información que fue almacenada en el momento que ocurrió el suceso traumático. Los clínicos deben ser plenamente conscientes de que la angustia del paciente puede aumentar durante esta fase. La estimulación y el procesamiento inicial ya han comenzado, incluso antes de que los movimientos oculares sean aplicados al material

perturbador. Por tanto, destacar que EMDR no se limita a los movimientos oculares, si no que incluye una variedad de componentes que interactúan entre sí para fomentar la eficacia del tratamiento.

En esta fase, se destaca otro relevante elemento teórico del modelo AIP y es que con la terapia no cambia el recuerdo, si no la interpretación sobre éste. Siguiendo con el recuerdo de la mala calificación, esto fue así y no puede (ni debe) ser cambiado por EMDR; sin embargo, la clasificación cognitiva y emocional negativa de uno mismo (“soy un fracaso”), puede ser atendida, procesada y sentida de manera más funcional (“soy una persona válida”).

**4) Desensibilización del recuerdo:** Conocidos todos los elementos colindantes al suceso traumático, el terapeuta activa de manera global el recuerdo, solicita al paciente que traiga a su mente la imagen junto con la cognición negativa, la emoción asociada y el malestar físico que ésta le genera en el momento actual, aquí y ahora y se inicia la estimulación bilateral elegida (movimiento ocular, “tapping” o estimulación auditiva) de 30-40 movimientos (véase Texto 4).

*Instrucciones específicas: “Traiga a su mente esa imagen, esas palabras negativas y note donde lo está sintiendo en su cuerpo y siga mis dedos, con sus ojos sin mover la cabeza.”*

*El paciente da feedback después de una tanda de estimulación bilateral.*

*“Deje la mente en blanco” y/o “Déjelo ir y respire hondo” y pregunte: “¿qué le viene ahora a la mente ahora?” o “¿qué está notando ahora?”*

Texto 4. Instrucciones de la Fase 4, Desensibilización (Shapiro, 2005).

Tras cada tanda de estimulación bilateral, se deja un tiempo para que el paciente exprese lo que haya pensado o sentido durante o tras la estimulación. Es fundamental transmitir al paciente que intente ser un “mero observador” de lo que está sucediendo. Se explica que no tiene que hacer nada en concreto, sólo ver qué pasa por su mente o su cuerpo y que intente no hacer ningún tipo de valoración sobre lo que piensa o sienta, dando una devolución lo más veraz y próxima posible al terapeuta, de lo que ocurrió una vez terminada la estimulación bilateral.

El procesamiento observado, en la mayoría de las veces, es de cambio a nivel visual, es decir, se reportan cambios en las imágenes. También se observan cambios en el desarrollo o evolución de la escena trabajada, cuando anteriormente se observa estática o atorada. Otros cambios, no desdeñables, son cambios a nivel auditivo y cognitivo, pueden aparecer comentarios negativos o positivos, o cambios en sensaciones físicas o emocionales.

Cuando el paciente reporta lo que ocurrió durante la tanda o tras ésta, el terapeuta no realizará ningún comentario, valoración o interpretación de este material y se seguirá con una nueva tanda de estimulación bilateral. Para facilitar el procesamiento, el clínico debería formular cuantas menos preguntas sean posibles y escuchar cuidadosamente al paciente, con el fin de identificará cual será el siguiente blanco a procesar. Se continuará de esta manera hasta que deje de surgir material nuevo, entonces el clínico le pedirá que regrese a la imagen original para realizar una nueva evaluación. Puede ocurrir que la imagen traumática ya no produce malestar en el presente, obteniendo una puntuación en la escala SUD de 0 ó 1, lo que indica que el procesamiento ya ha acabado, o si bien se informa de malestar (SUD superior a 1) revelará que es necesario continuar con nuevos procesamientos.

De esta fase se puede extraer otra máxima teórica del modelo AIP. Como se señalaba anteriormente, EMDR es un proceso interactivo centrado en el paciente y además se añade que el paciente es su propio y mejor terapeuta. Desde el modelo AIP se considera cada persona tiene un sistema de procesamiento intrínseco y adaptativo. Los síntomas se presentan debido a que este mecanismo ha sido impedido. Por tanto, si se localiza el recuerdo perturbador y se activa el sistema en un contexto seguro, el paciente llegará a su propia resolución adaptativa. Por ello, es necesario que el terapeuta sepa que debe interferir lo menos posible en el procesamiento del paciente, mostrando un alto grado de sintonía respecto a las necesidades y características particulares del paciente, así como, estar preparado para cualquier cambio de dirección que resulte necesario.

**5) Instalación de la cognición positiva:** Esta fase se concentra básicamente en la plena integración de la autocognición positiva para vincularla con el suceso original. De forma más concreta, en esta fase el terapeuta le pide al paciente que traiga a la mente la cognición positiva y la asocie a la experiencia original. A continuación, se vuelven a realizar tandas de estimulación bilateral solicitando al paciente que mantenga unidas en la mente la cognición positiva con el recuerdo original. Estas tandas de estimulación son más breves, unos 10-12 movimientos aproximadamente.

**6) Examen corporal:** Se solicita al paciente que evalúe mentalmente la presencia de cualquier sensación física residual, teniendo en cuenta el recuerdo actualmente trabajado y su cognición positiva asociada. De forma más concreta, se puede indicar al paciente que cierre los ojos y se concentre en la experiencia original junto con la cognición positiva y que observe detenidamente su cuerpo, por si existe algún tipo de sensación. En el caso de que el paciente manifieste alguna sensación

negativa o desagradable revela la existencia de información disfuncional que se deberá retomar con estimulación bilateral hasta que esta desaparezca. La fase de exploración del cuerpo llega a su fin cuando el paciente, teniendo en la mente el suceso original de tratamiento y la cognición positiva, no encuentra ninguna tensión corporal o sensaciones desagradables al recorrer su cuerpo. Si se encuentran sensaciones positivas, se podrán reforzar con tandas de estimulación bilateral de breves de 10-12 movimientos.

**7) Cierre:** Al final de la sesión, el clínico deberá realizar una preparación pormenorizada respecto a la seguridad del paciente. De esta manera, se explican los posibles efectos que pueden aparecer tras la sesión de EMDR, por ejemplo, la aparición de nuevos pensamientos, recuerdos, sueños o pesadillas y se ofrecen diferentes recomendaciones sobre lo qué se debe hacer en cada caso (véase Texto 5).

*“El reprocesamiento que hemos realizado hoy puede continuar después de la sesión. Puede o no advertir nuevos insights, pensamientos, recuerdos o sueños. Si es así, simplemente preste atención a los que está experimentado, saque una foto a lo que está viendo, sintiendo, pensado y el disparador y lleve un registro. Podemos trabajar sobre este nuevo material la próxima vez”.*

Texto 5. Instrucciones de la Fase 7, Cierre (Shapiro, 2005).

**8) Reevaluación:** Es también una fase de primordial importancia para el tratamiento con EMDR. Su objetivo es valorar el efecto de la terapia en el recuerdo trabajado en la sesión anterior y otras posibles consecuencias que hayan podido experimentar. También se determina cuan ha sido la asimilación del paciente con respecto a la información procesada y la integración del recuerdo traumático en una estructura funcional. Esta valoración indica cuando se debe reiniciar una nueva etapa del protocolo (p.e. en caso de que se informe de malestar asociado al recuerdo anterior,

se volvería a trabajar desde la fase de desensibilización) o cuando debe darse por concluida una terapia.

### **3.2.2. Mecanismos de acción de los movimientos oculares en EMDR.**

Tras la descripción del procedimiento de la aplicación de EMDR se puede observar que el uso de esta psicoterapia puede ser plenamente compatible con la mayor parte de las tendencias psicológicas (Shapiro, 2002, 2005). La importancia de los recuerdos de la infancia se ajusta claramente al modelo psicodinámico. El centrar la atención en reacciones y conductas disfuncionales del presente concuerda perfectamente con los paradigmas de condicionamiento y de generalización del conductismo clásico. Conservar la imagen del trauma en la mente se asemeja a la exposición en imaginación que se utilizan en la terapia cognitiva-conductual centradas en el trauma. Además de ser un método centrado en el cliente con una fuerte base experimental, la terapia EMDR se ajusta al concepto de las evaluaciones positivas y negativas de uno mismo, lo que tiene profundas raíces en el campo de la terapia cognitiva. La sustitución de las cogniciones negativas asociadas con el trauma con cogniciones positivas se asemeja a las intervenciones cognitivas y su énfasis en las respuestas físicas relativas a la disfunción que representa para cliente. Por todo ello, distintos estudios han concluido que la eficacia de EMDR en TEPT puede ser debido a los efectos comunes de los tratamientos (Cusack y Spates, 1999; Davidson y Parker, 2001). Sin embargo, desde Shapiro y Maxfield (Shapiro y Maxfield, 2002) hasta las revisiones y meta-análisis más actuales (p.e. Chen y cols., 2014) son muchos los trabajos que encuentran los efectos clínicos distintivos de EMDR con respecto a otras terapias.

Por lo que, para continuar con estudio de la diferenciación e individualidad de la terapia EMDR, se puede plantear dos caminos: (1) por un lado, el estudio de los componentes activos de EMR, en concreto, del movimiento ocular en la terapia, objetivo del tercer trabajo de la tesis y (2) por otro lado, la revisión de eficacia demostrada por EMDR en TEPT en la literatura científica con respecto a otras intervenciones, objetivo del cuarto trabajo de esta tesis.

Posiblemente el aspecto más llamativo y controvertido de EMDR es la aplicación de la estimulación bilateral, en concreto, el uso de movimientos oculares. Por ello y de forma paralela a los estudios de eficacia de EMDR, los estudios de los movimientos oculares ha atraído la curiosidad de los investigadores desde la presentación de la terapia (Shapiro, 1989) hasta trabajos actuales como el de Sack y cols. (2016) que muestra que la exposición en combinación con un foco externo explícito de atención conduce a una mayor reducción de los síntomas del TEPT que la exposición sola.

Desde las primeras investigaciones sobre los posibles efectos que los movimientos oculares podían provocar (Andrade, Kavanagh y Baddeley, 1997; Wilson, Silver, Covi y Foster, 1996), hasta hoy en día, el elevado número de publicaciones ha provocado que estudios más recientes agrupen los trabajos bajo tres hipótesis de investigación (Gunter y Bodner, 2008; Landin-Romero, Pagani y Amann, 2016; Lee y Cuijpers, 2014).

1. Hipótesis del aumento de la interconexión hemisférica.
2. Hipótesis de la respuesta de relajación.
3. Hipótesis de la sobrecarga de la agenda visoespacial.

A continuación se profundizará en las tres hipótesis de los mecanismos de acción del movimiento ocular. Este material también se puede consultar, de forma más abreviada, en las introducciones del tercer y cuarto trabajo de la tesis.

### **3.2.2.1. Hipótesis del aumento de la interconexión hemisférica**

Los trabajos englobados dentro esta línea de investigación han examinado los movimientos oculares en situaciones experimentales de laboratorio en muestras de población no clínica (Brunyé, Mahoney, Augustyn y Taylor, 2009; Christman, Garvey, Propper y Phaneuf, 2003; Christman y Propper, 2001; Parker, Buckley y Dagnall, 2009; Parker, Relph y Dagnall, 2008; Propper, Pierce, Geisler, Christman y Bellorado, 2007).

Los primeros resultados de esta línea de investigación fueron el mayor número de aciertos en el grupo de población sana que realizó 30 segundos de movimiento ocular previos a una tarea de reconocimiento de palabras con respecto a movimientos verticales o sin movimiento (Christman y cols., 2003; Christman y Propper, 2001). Los autores propusieron que esta mejora se debía a que el movimiento ocular aumentaba la coherencia de las ondas cerebrales y que podía provocar un incremento de la interacción de los dos hemisferios cerebrales. Tres estudios posteriores apoyaron estos resultados utilizando tareas de memoria verbal, encontrando menos falsas alarmas y mayor sensibilidad tras la condición de movimiento ocular horizontal con respecto mirada fija (Lyle, Logan, y Roediger, 2008; Lyle, McCabe, y Roediger, 2008) y también con comparación con movimientos verticales (Christman y cols, 2003; Parker y Dagnall, 2007). Resultados similares se encontraron en una tarea de reconocimiento de una historia con contenido verbal y visual (Parker y cols., 2008). Posteriormente se encontró que estas mejoras sólo ocurren cuando el movimiento ocular es horizontal y los movimientos se encuentran entre la codificación y la de respuesta en una tarea de

reconocimientos de posiciones espaciales. También propusieron que sólo ocurren cuando las pruebas de reconocimiento exigen un alto grado de actividad del hemisferio derecho e izquierdo y en sujetos fuertemente diestros (Brunyé y cols., 2009). En líneas generales, se puede resumir que en estos trabajos las mejoras en la sensibilidad en las tareas de reconocimiento se atribuyeron a un aumento de la comunicación interhemisférica entre las cortezas prefrontal izquierda y derecha.

Sin embargo, resultados posteriores con evaluación de correlatos psicofisiológicos, p.e. electroencefalograma, no han encontrado un aumento de la frecuencia gamma<sup>3</sup> cuando se realizaban 30 segundos de movimientos oculares bilaterales en paradigma experimentales semejantes a los anteriormente descritos (Propper y cols., 2007). El uso de un diseño similar, no encontró cambios significativos en la coherencia interhemisférica, por lo que propuso que la mejora en el reconocimiento no se correlacionaron con cambios en la coherencia (Samara, Elzinga, Slagter y Nieuwenhuis, 2011).

En resumen, los dos hallazgos más relevantes de esta línea de investigación son (1) la objetivación del aumento de la sensibilidad del recuerdo provocado por los movimientos oculares en tareas de reconocimiento verbal (Brunyé y cols., 2009; Christman y cols., 2003; Christman y Propper, 2001), visual (Lyle, Logan y Roediger, 2008; Lyle, McCabe y Roediger, 2008; Parker y cols., 2009, 2008) y en memorias

---

<sup>3</sup> La actividad cerebral se calcula en Hertz (Hz) o en ondas (bandas de Hz). Se puede distinguir: Las ondas delta (0,5 a 4 Hz) corresponden al dormir profundo, Fase III y IV del sueño; las ondas theta (de 4 a 7 Hz) a la relajación profunda en Fase I y II del sueño; las ondas alfa (de 8 a 13 Hz) a la relajación ligera o al despertar tranquilo en Fase I y vigilia; las ondas beta (14 Hz y más) a las actividades corrientes, así como, a los períodos de dormir teniendo sueños. Las ondas gamma (por encima de 30-35 Hz) darían prueba de una activación de neuronas elevada, como p.e. en los procesos de creación y resolución de un problema. Estas ondas reflejan la coherencia de la actividad cerebral y se detectan durante estados de atención mantenida, o en general, durante la actividad consciente.

episódicas (Parker y cols., 2008), y (2) el mayor beneficio de los movimientos oculares horizontales en sujetos fuertemente diestros (Christman y cols., 2003; Christman, Propper y Dion, 2004; Lyle, Logan y cols., 2008; Lyle, McCabe y col., 2008)

### **3.2.2.2. Hipótesis de la respuesta de relajación**

Los trabajos que se engloban bajo esta hipótesis de investigación muestran datos que asocian la estimulación bilateral, fundamentalmente el movimiento ocular, con importantes cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo en población clínica (Elofsson, von Schèele, Theorell y Söndergaard, 2008; Lamprecht y cols., 2004; MacCulloch y Feldman, 1996; Sack, Lempa, Steinmetz, Lamprecht y Hofmann, 2008; D. L. Wilson y cols., 1996) y no clínica (Barrowcliff, Gray, Freeman y MacCulloch, 2004; Schubert, Lee y Drummond, 2011)

El primer trabajo que comparó la efectividad de una sesión de EMDR con respecto a una condición exactamente igual pero sin movimiento ocular y otra condición de “tapping” en 18 sujetos con diagnóstico de TEPT encontró una disminución significativa de tasa respiratoria, respuesta galvánica y temperatura de la piel en el dedo en la condición de movimiento ocular (Wilson y cols., 1996). Los autores propusieron que este efecto relajante puede ser, al menos, uno de los mecanismos de funcionamiento de los movimientos oculares durante el tratamiento EMDR. También en población sana se ha encontrado una mayor reducción en la respuesta electrodermal en la condición de movimiento ocular y memorias negativas (Barrowcliff y cols., 2004).

En 1996 se propuso el reflejo de orientación como el elemento responsable del efecto de relajación observado tras movimiento ocular (MacCulloch y Feldman, 1996). El reflejo de orientación es un desarrollo evolutivo que permite a los organismos evaluar su entorno tanto en oportunidades como en amenazas, ocasionando cambios

fisiológicos para mejorar el procesamiento sensorial. Típicas reacciones del sistema vegetativo implicadas en el reflejo de orientación son, por ejemplo, el movimiento de los órganos sensoriales, la dilatación pupilar, los bloqueos de ondas alfa, el aumento del ritmo cardíaco o el aumento de la conductancia de la piel. Se propuso que los movimientos oculares activan el reflejo de orientación y dado que no hay amenazas en el ambiente (consulta terapéutica), la parte visceral positiva de este reflejo permite conductas exploratorias funcionales (Barrowcliff, Gray, MacCulloch, Freeman y MacCulloch, 2003; MacCulloch y Feldman, 1996; Schubert y cols., 2011).

Por último, en un trabajo posterior (Elofsson y cols., 2008) se encontró una activación colinérgica y una inhibición de los sistemas nervioso simpático en cinco variables fisiológicas (la temperatura del dedo, la frecuencia cardíaca, la conductancia de la piel, la espiración de dióxido de nivel y el pulso arterial saturación de oxígeno) en 13 varones diagnosticados de TEPT. Dichos cambios fisiológicos no pueden explicarse desde sólo la respuesta de relajación o el reflejo de orientación por lo cual los autores propusieron que esta respuesta fisiológica es similar a la de la fase de sueño REM. Datos en línea con esta propuesta teórica son los que plantean que el movimiento ocular en EMDR induce un estado neurobiológico similar a la del sueño REM<sup>4</sup> (Stickgold, 2002). Según esta propuesta, los movimientos oculares podrían poner en marcha el sistema de procesamiento innato del cerebro, activo durante la fase REM del sueño. Entre las argumentaciones propuestas para esta hipótesis se señala que los pacientes diagnosticados de TEPT muestran alteraciones de sueño (p.e. Mellman, Kulick-Bell, Ashlock y Nolan, 1995; Pawlyk, Jha, Brennan, Morrison y Ross, 2005) y que ciertas

---

<sup>4</sup> REM: “Rapid Eye Movement”. Se denomina sueño REM a la fase del sueño que se caracteriza por un hipotonía muscular generalizada del cuerpo, un movimiento ocular horizontal rápido y la actividad neuronal semejante a la de vigilia. (Vila, 2000)

alteraciones del sueño pueden mejorar con EMDR en pacientes con TEPT (Raboni, Alonso, Tufik y Suchecki, 2014)

### **3.2.2.3. Hipótesis de la sobrecarga de la agenda visoespacial**

Las investigaciones dentro de esta hipótesis proponen que los movimientos oculares afectan directamente al procesamiento de las imágenes por su concurrencia y sobrecarga de la memoria de trabajo, concreto en la agenda visoespacial (Andrade y cols., 1997; Gunter y Bodner, 2008; D. Kavanagh, Freese, Andrade y May, 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley, Andrade, Turpin, Sabin-Farrell y Holmes, 2009; van den Hout y cols., 2011; van den Hout, Muris, Salemink y Kindt, 2001) o en otros procesos atencionales (Gunter y Bodner, 2008).

La primera investigación que mostró que ocho segundos de movimientos oculares reducen de manera significativa la viveza y la emocionalidad de las memorias desagradables, encontró un mayor tamaño de efecto cuando se trabaja con memorias autobiográficas (Andrade y cols., 1997). Propusieron que este efecto era debido a la concurrencia de la imagen traumática y el movimiento ocular y, por tanto, la sobrecarga de un subsistema de la memoria de trabajo llamado agenda visoespacial. El modelo teórico, en el que se basa esta investigación, es la memoria de trabajo de Baddeley y Hitch de 1974 (Baddeley y Hitch, 1974). En este modelo, la memoria de trabajo es un sistema multicomponente constituido por un componente atencional de procesamiento general y ejecutivo de capacidad limitada, denominado “ejecutivo central” y dos subsistemas esclavos a éste: la “agenda visoespacial” que almacena y opera con información visoespacial y el “bucle fonológico” que lo hace de forma análoga con material auditivo, ambos también de capacidad limitada (Baddeley y Hitch, 1974, 1994). Se propone que el ejecutivo central puede asignar y mantener información "en

línea" con estos dos subsistemas para su uso posterior. Los subsistemas de procesamiento tienen una capacidad limitada, por lo que los recursos para la imagen aversiva se reducirán si se añade una tarea secundaria (como p.e. la estimulación visual provocada por el movimiento ocular). Por tanto, estas memorias serán menos vividas y, consecuentemente menos emocionales, y así serían desplazadas a áreas de la memoria a largo plazo funcionales (véase Imagen 7).

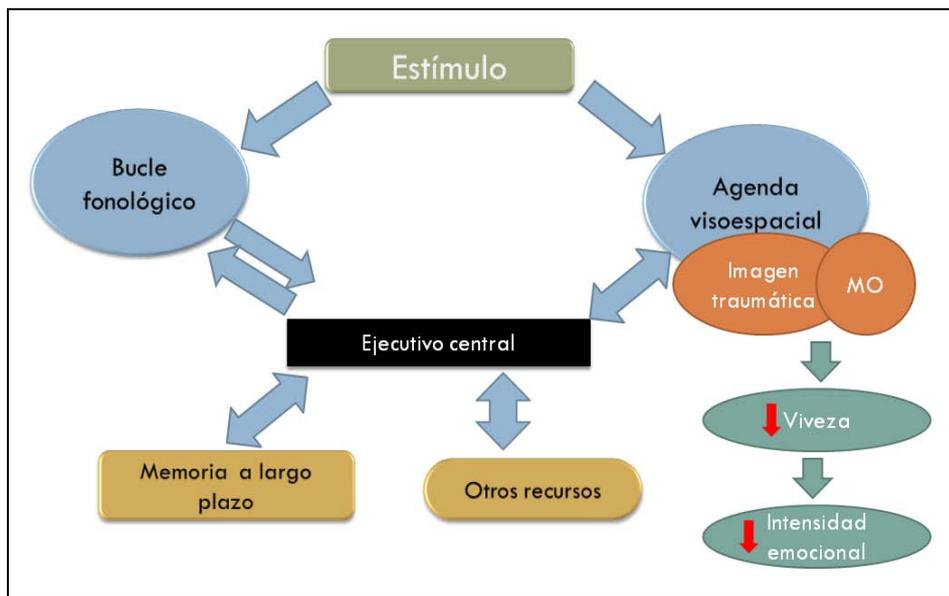


Imagen 7. Esquema del modelo teórico de la memoria de trabajo según Baddeley y Hitch (1974) y la propuesta teórica del efecto de los movimientos oculares (MO) en la memoria de trabajo, según Andrade y cols (1997).

Desde este trabajo se ha generado numerosa y enriquecedora investigación, en la que se propone que la sobrecarga de la agenda visoespacial es el proceso acontecido en las sesiones de EMDR. Un estudio con el mismo diseño, pero con 90 segundos de movimiento ocular, informó de una reducción significativa de viveza y emocionalidad de las memorias biográficas de movimientos oculares en comparación con “tapping” y de mantener la imagen sólo en la imaginación (van den Hout y cols., 2001). Otro trabajo halló que el efecto del movimiento ocular era de menor viveza e intensidad emocional que el provocado por las otras dos intervenciones (movimiento libre y mirada fija en un punto) y que el efecto de las tres intervenciones se igualaba a la semana (Kavanagh y

cols., 2001). Un estudio australiano encontró que los movimientos oculares sacádicos laterales reducen la viveza y la intensidad emocional de forma predominante en imágenes visuales y que las imágenes auditivas hacían lo respectivo cuando la tarea concurrente era auditiva (Kemps y Tiggemann, 2007). En otro estudio se encontró que los movimientos oculares, pero no la condición de mirada fija, provocaron una disminución significativa en la viveza y la emocionalidad recuerdos autobiográficos desagradables, siendo mayores los efectos cuando la tarea concurrente a la imagen desagradable era de elevada exigencia atencional (p.e. la copia de “Figura compleja de Rey”) (Gunter y Bodner, 2008).

En resumen, bajo esta línea de trabajo se encuentra el estudio de los movimientos oculares sobre material con contenido emocional (recuerdos biográficos positivos y negativos) y utilizando valoraciones subjetivas de recuerdo (viveza e intensidad emocional) (Andrade y cols., 1997; Gunter y Bodner, 2008; Kavanagh y cols., 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley y cols., 2009; van den Hout y cols., 2011, 2001). Se observa que existe un vacío substancial en estudiar el efecto objetivo de los movimientos oculares en la capacidad de la memoria de trabajo. Por tanto, queda pendiente la evaluación objetiva de la sobrecarga de los movimientos oculares en la agenda visoespacial.

### **3.2.3. Justificación y objetivo de la tercera investigación.**

En resumen, en el estudio de los mecanismos de acción del movimiento ocular, trabajos previos han encontrado el efecto beneficioso del movimiento ocular en las valoraciones subjetivas de recuerdos biográficos (Andrade y cols, 1997; Gunter y cols, 2008; Kavanagh y cols, 2003; Kemps y Tiggeman, 2007; Lilley y cols, 2009; Van den Hout y cols, 2001) y otros han objetivado el efecto de mejora objetivo en tareas de

reconocimiento (Brunyé y cols, 2009; Christman y cols, 2003; Parker y cols, 2008; Propper y cols, 2007), pero ninguno ha estudiado el efecto de los movimientos oculares en tareas recuerdo objetivas de respuesta generada. Por tanto, se observa que existe un vacío en la objetivación del efecto de los movimientos oculares en los componentes de la memoria de trabajo.

El objetivo final de la tercera investigación era evaluar el efecto de los movimientos oculares en los componentes de la memoria de trabajo, en concreto en la agenda visoespacial y el bucle fonológico de la memoria de trabajo. Por tanto, se estudia el efecto del movimiento ocular en dos tareas de memoria inmediata sin contenido emocional con respuesta generada y objetivable que evalúan la capacidad de la agenda visoespacial y el bucle fonológico. Se considera oportuno valorar si existe una especificidad de la acción de sobrecarga de los movimientos oculares en el componente de la agenda visoespacial (Andrade y cols., 1997; Gunter y Bodner, 2008; Kavanagh, Freese, Andrade y May, 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley y cols., 2009; van den Hout y cols., 2001) o si bien, afectan a otros componentes de la memoria de trabajo de forma diferencial (Gunter y Bodner, 2008).

#### **3.2.4. Eficacia de EMDR en el Trastorno por estrés postraumático.**

EMDR ha conseguido el reconocimiento de diferentes asociaciones clínicas internacionales. La Asociación Americana de Psiquiatría le concedió un nivel de confianza II, equivalente a “recomendación con fiabilidad clínica moderada” en 2004, señalando que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, la TCC y la terapia EMDR se recomiendan como tratamientos de primera línea de intervención en el TEPT (Ursano y cols., 2004). La Asociación Americana de Psicología considera que los únicos métodos empíricamente soportados, denominados los "probablemente eficaces",

para el tratamiento de cualquier población de TEPT son la terapia de exposición, la terapia de inoculación de estrés y EMDR (American Psychological Association Presidential Task Force on Evidence-Based Practice, 2006). El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica en 2005 recomendó EMDR y TCC con el grado de evidencia más elevado para el tratamiento de TEPT (National Institute for Clinical Excellence, 2005), recogiendo literalmente en su texto: “A todos los pacientes con TEPT se les debe ofrecer un tratamiento centrado en el trauma psicológico, TCC ó EMDR, siendo estos tratamientos proporcionados normalmente de forma ambulatoria e individual”. En 2013, EMDR fue integrado en la guía de la OMS como primera opción en el tratamiento del TEPT en adultos, niños y adolescentes, señalando: “Al igual que la TCC con un enfoque trauma, EMDR tiene como objetivo reducir la angustia subjetiva y fortalecer conocimientos de adaptación relacionadas con el evento traumático. A diferencia de la TCC con un enfoque trauma, EMDR no implica (a) una descripción detallada del evento, (b) un reto directo de las creencias, (c) una exposición prolongada y (d) deberes en casa” (World Health Organisation, 2013). La Sociedad Internacional de Estudios sobre el Estrés Traumático ha designado EMDR como un tratamiento efectivo para el TEPT (Foa, Keane, Friedman y Cohen, 2008).

El desarrollo científico de EMDR desde 1989 (Shapiro, 1989) hasta la actualidad ha sido abundante no estando exento de críticas por la calidad metodológica de los ensayos clínicos (Cahill, Carrigan y Frueh, 1999; Lohr, Kleinknecht, Tolin y Barrett, 1995). Ya, en 1996, la misma Francine Shapiro cuenta con una serie de 12 estudios que muestran datos favorables de EMDR, indicando la necesidad de combinar los estándares clínicos de EMDR con una metodología científica rigurosa (Shapiro, 1996a, 1996b). Importantes son los trabajos posteriores que encuentran una relación significativa entre el tamaño del efecto observado con estudios metodológicamente más rigurosos de

acuerdo a los “gold standards” (Foa y Meadows, 1997), existiendo también una correlación significativamente positiva entre el tamaño del efecto y la fidelidad al tratamiento (Maxfield y Hyer, 2002; Shapiro y Maxfield, 2002).

Por otro lado, al revisar la evidencia científica sobre el tratamiento EMDR en TEPT, se encuentra que ésta ya ha sido sometida a procesos de evaluación en distintas revisiones y meta-análisis. El primer meta-análisis sobre la eficacia de EMDR en 2001 incluyó 34 estudios, que mostraron que EMDR era igual de efectiva que otras técnicas de exposición (Davidson y Parker, 2001). En otros dos meta-análisis, donde incluyen 26 y 7 estudios respectivamente, reportaron que EMDR y TCC centrada en el trauma tendían a ser igualmente eficaces en el tratamiento del TEPT (Bradley y cols., 2005; Seidler y Wagner, 2006). En la misma línea, otra revisión sistemática concluyó que EMDR y la TCC centrada en el trauma tenían efectos muy similares e indicaron que ambos tratamientos tenían un mayor respaldo empírico que los programas de manejo de estrés (Bisson, Roberts, Andrew, Cooper y Lewis, 2013). Otro meta-análisis encontró que no hubo diferencias entre los tipos de TCC (con énfasis en la reestructuración cognitiva, exposición o mezcla de los dos) y que, además, los resultados respaldan la recomendación de la TCC y EMDR como psicoterapias eficaces para TEPT (Watts y cols., 2013). Finalmente, un meta-análisis publicado en 2014 que incluyó 26 ensayos controlados y aleatorizados ha encontrado que la terapia con EMDR reduce significativamente los síntomas de TEPT en depresión y ansiedad (Chen y cols., 2014).

En resumen, los trabajos de revisión sistemática y metaanálisis indican que, a pesar de la dificultad de atribuir las diferencias en el tamaño del efecto sólo por el abordaje terapéutico, se pueden ofrecer juicios descriptivos que hayan mostrado que TCC y EMDR son los tipos de psicoterapia más estudiadas y encontradas como eficaces

para el tratamiento de TEPT (Bisson y cols., 2013; Bradley y cols., 2005; Watts y cols., 2013).

### **3.2.5. Eficacia de EMDR en otros trastornos.**

Tras revisar la posición científica de EMDR en el tratamiento del TEPT se puede entender su desarrollado para el tratamiento de otros tipos de patologías. Ya en el manual del protocolo básico (Shapiro, 2005) se recogen las primeras documentaciones de cambios terapéuticos positivos al emplear EMDR en poblaciones distintas al TEPT. Investigaciones muy preliminares, en forma de caso único o serie de casos, existen en fobias y desordenes de pánico (Feske y Goldstein, 1997), víctimas de quemaduras (Blore, 1996), celotipía (Blore, 1997), disfunciones sexuales (Wernik, 1993), “ansiedad de desempeño” (Maxfield y Melnyk, 2000) y trastornos somatomorfos (Brown, McGoldrick y Buchanan, 1997).

El ensayo de EMDR en otras patologías se ha continuando reportando y en la actualidad se encuentran evidencias basada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados con resultados prometedores para EMDR en diferentes áreas. Por ejemplo en área de patologías psiquiátricas se encuentra evidencia científica positiva de EMDR en depresión unipolar (Acarturk y cols., 2016; Hase y cols., 2015), en el área de las adicciones (Perez-Dandieu y Tapia, 2014) y en casos de discapacidad intelectual (Gilderthorp, 2015). También son importantes los trabajos realizados el campo del trastorno límite de la personalidad (Mosquera y González-Vázquez, 2012), pese a ello no cuentan todavía con ensayos clínicos que los respalden. Los resultados encontrados por el grupo de investigación de van den Berg y cols. de Países Bajos en el tratamiento de la psicosis con EMDR son de relevante consideración (de Bont y cols., 2016; van den Berg y van der Gaag, 2012; van den Berg y cols., 2016; Van Der Vleugel, Van Den

Berg y Staring, 2012; van Minnen y cols., 2016). Van den Berg y cols (2015) encontraron en una muestra de 155 pacientes con psicosis y TEPT comórbido que la exposición prologada y EMDR versus lista de espera son tratamientos efectivos, seguros y factibles. Recomiendan por ello no excluir a priori las personas con psicosis de los tratamientos para TEPT (de Bont y cols., 2013; van den Berg y cols., 2015).

En el estudio de EMDR en patologías orgánicas con TEPT existen ensayos clínicos en esclerosis múltiple (Carletto y cols., 2016) e infarto de miocardio (Salehian y cols., 2016) con resultados positivos para el tratamiento psicoterapéutico EMDR.

Otra área desarrollo fundamental ha sido el uso de EMDR en el campo de infantil y adolescencia. Actualmente, se puede contar con cinco ensayos controlados y aleatorizados (Ahmad y Sundelin-Wahlsten, 2008; de Roos y cols., 2011; Diehle, Opmeer, Boer, Mannarino y Lindauer, 2015; Kemp, Drummond y McDermott, 2010; Soberman, Greenwald y Rule, 2002) e incluso un meta-análisis (Rodenburg, Benjamin, de Roos, Meijer y Stams, 2009) que informan que los niños que reciben EMDR parecen beneficiarse de acuerdo con los resultados a las muestras de adultos (por ejemplo, Bradley y cols., 2005; Davidson y Parker, 2001), añadiendo un pequeño pero significativo valor incremental cuando se compara con tratamientos TCC establecidos para trauma (Rodenburg y cols., 2009).

Por lo último, existe solamente una evidencia muy preliminar del efecto de EMDR en el campo del trastorno bipolar (Oh y cols, 2010). Dado las consecuencias clínicas del TEPT (p.e. Passos y cols., 2016; Quarantini y cols., 2010), los acontecimientos vitales traumáticos (Aas y cols., 2016; Daruy-Filho, Brietzke, Lafer y Grassi-Oliveira, 2011; Etain y cols., 2013) como de los eventos vitales (Aldinger y Schulze, 2016; C Simhandl y cols., 2015) en el TB, se considera que el tratamiento

EMDR puede ser un candidato adecuado para el ensayo clínico en pacientes con TB y síntomas subsindrómicos que refieran haber sufrido eventos traumáticos.

### **3.2.6. Justificación y objetivos de la cuarta investigación.**

La creciente popularidad de EMDR ha provocado un aumento relevante en el número de estudios disponibles en bases de datos científicas en lo que respecta a los estudios de eficacia de EMDR. Se ha observado que las revisiones sobre la eficacia clínica incluyeron estudios de dudosa calidad metodológica (Bisson y cols., 2013; Chen y cols., 2014), o bien, se encontró la falta de inclusión de ensayos clínicos relevantes (Bradley y cols., 2005; Seidler y Wagner, 2006). Por lo que, se plantea en el cuarto trabajo de la tesis la evaluación crítica y actualizada de la investigación sobre la eficacia clínica de EMDR en adultos con diagnóstico TEPT según de DSM-IV.

El objetivo general del cuarto trabajo es ofrecer una revisión general y completa de EMDR, a través de la presentación de su protocolo estándar de aplicación, las hipótesis sobre los mecanismos de acción que subyacen a los movimientos oculares en la terapia y la evaluación sistemática de la eficacia de EMDR en el TEPT.

## **4. OBJETIVOS**

**Objetivo del primer trabajo:** Evaluación del efecto del tratamiento EMDR en el curso clínico de una muestra de pacientes con TB-I o TB-II con síntomas subsindrómicos y historia de eventos traumáticos. Siendo las hipótesis de trabajo que los pacientes bipolares tratados con EMDR mostrarán una mejoría en las escalas clínicas de estado de ánimo y de trauma, así como, y mejor funcionamiento que el grupo control tratado con tratamiento habitual (TAU), tras el tratamiento y en el seguimiento a los 6 meses.

**Objetivo del segundo trabajo:** Evaluación y análisis comparativo de la resonancia magnética funcional (RMf) durante la realización de una tarea de memoria de trabajo, realizada previa y posteriormente al tratamiento con EMDR, en un caso único de TB-II.

**Objetivo del tercer trabajo:** Trabajo de psicología experimental en el que se evalúa el efecto de los movimientos oculares sacádicos horizontales en la memoria de trabajo, en concreto, en la agenda visoespacial y en el bucle fonológico en una muestra sana. Las hipótesis son la mejora objetiva en las medidas de la agenda visoespacial y del bucle fonológico tras la condición de movimiento ocular en comparación con la condición de mirada fija.

**Objetivo del cuarto trabajo:** Aproximación holística al tratamiento EMDR, mediante tres objetivos más específicos: (1) revisión del protocolo estándar de aplicación, (2) revisión de las hipótesis actuales de los mecanismos de acción subyacentes a los movimientos oculares y (3) la revisión sistemática de la eficacia de

EMDR en el TEPT en comparación con tratamientos no específicos o de lista de espera, otras intervenciones específicas y tratamiento farmacológico.

## **5. MÉTODO**

Esta tesis esta presentada por compendio de cuatro publicaciones, por lo que los aspectos metodológicos de cada estudio están descritos detalladamente en cada uno de los artículos presentados en el apartado de resultados. En este apartado se hará referencia a los aspectos metodológicos más relevantes y generales cada uno de los trabajos, omitiéndose los epígrafes de sujetos, materiales y procedimiento.

### **5.1. *Primer trabajo***

El estudio fue diseñado como un ensayo clínico piloto simple ciego, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia de EMDR como un tratamiento adyuvante en pacientes bipolares con síntomas subsindrómicos y una historia de acontecimientos traumáticos. El diseño es de comparación entre dos grupos, EMDR vs. TAU, con una variable independiente, el tratamiento. Los participantes fueron asignados al azar a 12 semanas de tratamiento con EMDR o recibieron TAU. Los participantes fueron evaluados al inicio del tratamiento, a las 2, 5, 8 y 12 semanas del inicio del tratamiento y 12 semanas después de final del tratamiento, usando escalas clásicas de investigación del estado de ánimo, depresión y manía, escalas de trauma y funcionamiento (véase Imagen 8).

La investigación se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki, siendo el diseño del estudio revisado por el comité de ética "Comité Ético de Investigación Clínica de las Hermanas Hospitalarias" (Barcelona, España). Todos los participantes fueron informados verbalmente y por escrito de los aspectos básicos de los procedimientos de la investigación, tras lo que se solicitó la firma para el consentimiento informado. El ensayo clínico se registró en

ClinicalTrials.gov (NCT01620866). Se adjunta imagen del cronograma de la investigación (véase Imagen 8).

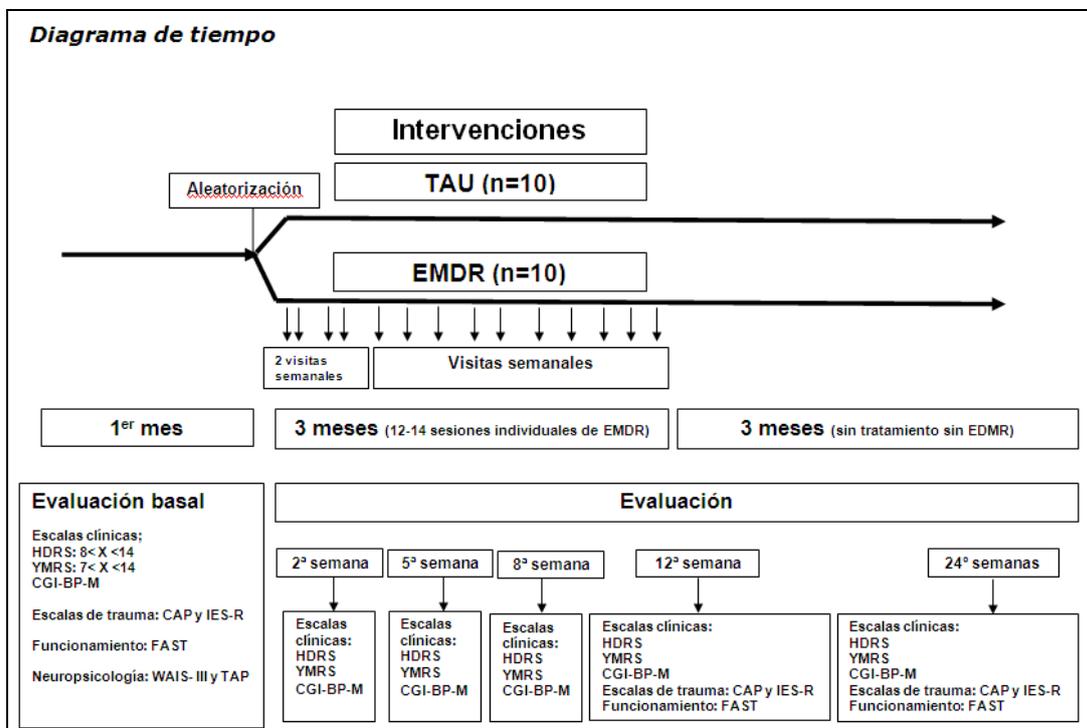


Imagen 8. Cronograma del ensayo clínico piloto de EMDR en pacientes con TB. **HDRS**: Escala de depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton 1960; Ramos-Brieva y Cordero-Villafila, 1988); **YMRS**: Escala de manía de Young (Young Mania Rating Scale young y cols. 1978; Colom y cols. 2002); **CGI-BP-M**: Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar modificada (Vieta y cols., 2002). **CAPS**: Escala para el Trastorno por Estrés Postraumático Administrada por el Clínico (Clinician-Administered PTSD Scale (Blake y cols, 1995); **IES-R**: Escala del impacto de un evento (Impact of Event Scale) (Horowitz y cols. 1979); **FAST**: Escala para valorar el funcionamiento global (Functioning Assessment Scale Test) (Rosa y cols, 2007). **WAIS-III**: Escala de inteligencia para adultos WAIS-III (Wechsler, 2001). **TAP**: Test de acentuación de palabras (TAP, Del Ser y cols, 1997).

## **5.2. Segundo trabajo**

El diseño de esta investigación es el inherente al diseño de caso único. Se trata de la descripción de un caso clínico con estudio de las diferencias pre y post-tratamiento (2, 5, 8 y 12 semanas del inicio del tratamiento) mediante escalas de evaluación para el estado del ánimo, trauma, funcionamiento y calidad de vida por evaluador ciego al tratamiento. Además, añade el estudio comparativo de las imágenes de RMf realizada antes y posteriormente al tratamiento EMDR (en comparación con 30 sujetos sanos) mientras la paciente realiza una tarea de memoria de trabajo, la tarea n-back. La tarea n-back es una prueba o actividad interactiva continua que permite medir la memoria de trabajo, inteligencia fluida y concentración del individuo (Owen, McMillan, Laird y Bullmore, 2005).

## **5.3. Tercer trabajo**

Este trabajo está constituido por dos experimentos dentro del ámbito de la psicología básica y/o experimental. Ambos experimentos tienen un diseño intrasujeto (todos los sujetos pasan por todas las condiciones experimentales), unifactorial con dos niveles: condición de movimiento ocular y otra condición de mirada fija. Se usó un contrabalanceo entresujetos, es decir, la mitad de la muestra realizó los experimentos en un orden y la otra mitad en el orden inverso para controlar los efectos de fatiga y orden.

La tarea memoria de trabajo del primer experimento fue “Cubos de Corsi” de la escala memoria de Wechsler (Wechsler Memory Scale-III, en adelante WMS-III), tarea que evalúa el recuerdo de posiciones seriales para evaluar la capacidad de la agenda visoespacial (Lezak, Howieson, Loring, Hannay y Fischer, 2004; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, Pelegrín-Valero y Albéniz-Ferreras, 2005). Siendo la hipótesis que el movimiento ocular puede tener una acción facilitadora de los procesos de consolidación

de memoria, por lo que se espera que el número de posiciones recordadas sea mayor tras la condición de movimiento ocular vs. a la condición de mirada fija. De igual manera, en el segundo experimento es la tarea de memoria es “Digitos” de la escala de memoria de WMS-III que evalúa el bucle fonológico (Lezak y cols., 2004; Tirapu-Ustárrroz y cols., 2005), se espera que el número de dígitos recordados ser mayor tras la condición de movimiento ocular vs. a la condición de mirada fija. Ambas hipótesis están en línea con los trabajos de aumento de la conexión interhemisférica y en contraposición con los trabajos de la sobrecarga de la agenda visoespacial. En todas las condiciones experimentales la presentación de los movimientos ocular vs. mirada fija fue previa a las tareas de memoria, para garantizar que la evaluación de la memoria de trabajo (véase Imagen 9). Las variables registradas fueron “span visoespacial” y “span auditivo”, es decir, el número más alto de ítems recordados en orden correcto y el “número de ensayos correctos”, es decir, la suma de series correctas.

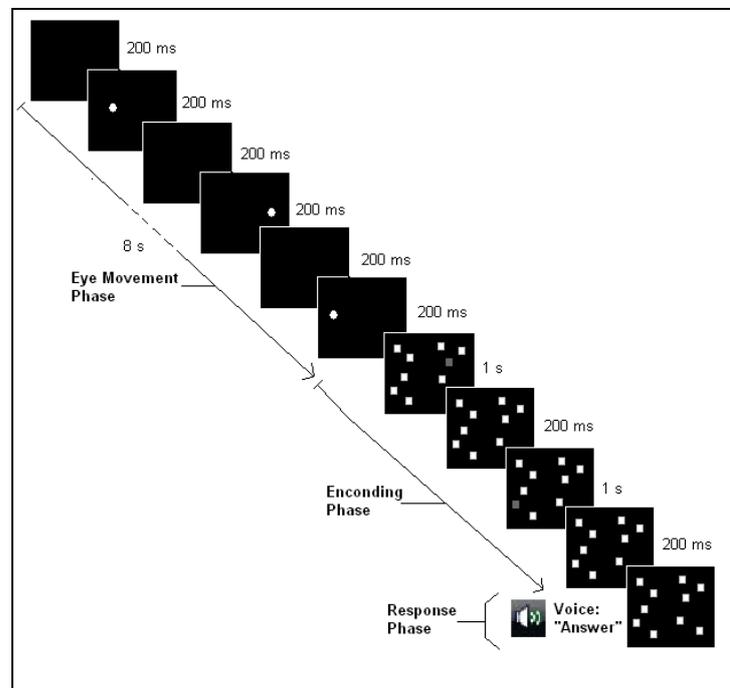


Imagen 9. Esquema del diseño experimental de “Cubos de Corsi” en la condición movimiento ocular.

#### **5.4. *Cuarto trabajo***

Este trabajo se ha conducido usando una metodología clásica de la revisión sistemática. Cabe destacar como herramientas enriquecedoras de la metodología habitual de las revisiones sistemáticas, se ha usado la escala de Jadad (Jadad y cols., 1996) para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la investigación y la adaptación al castellano de la declaración PRISMA “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (Panic, Leoncini, de Belvis, Ricciardi y Boccia, 2013; Urrútia y Bonfill, 2010) que establece los criterios mínimos para autoevaluación de la presentación de informes en revisiones sistemáticas y meta-análisis.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. Primer trabajo: “Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study”**

**Novo, P.**, Landin-Romero, R., Radua, J., Vicens, V., Fernández, I., García, F., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P., Shapiro, F. y Amann B.L. (2014). Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Research*, 219, 122-128.



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/psychres](http://www.elsevier.com/locate/psychres)

## Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study



Patricia Novo<sup>a,b</sup>, Ramon Landin-Romero<sup>a,c</sup>, Joaquim Radua<sup>a,c</sup>, Victor Vicens<sup>a,c</sup>, Isabel Fernandez<sup>d</sup>, Francisca Garcia<sup>e</sup>, Edith Pomarol-Clotet<sup>a,c</sup>, Peter J. McKenna<sup>a,c</sup>, Francine Shapiro<sup>f</sup>, Benedikt L. Amann<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> *IDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain*

<sup>b</sup> *Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Doctorat de Psiquiatria i Psicologia Clínica, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain*

<sup>c</sup> *CIBERSAM, Madrid, Spain*

<sup>d</sup> *Psychotraumatology Research Center, Milan, Italy*

<sup>e</sup> *EMDR Spain, Madrid, Spain*

<sup>f</sup> *Mental Research Institute, Palo Alto, CA, USA*

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 18 November 2013

Received in revised form

2 April 2014

Accepted 5 May 2014

Available online 15 May 2014

#### Keywords:

Traumatic events

PTSD

Clinical trial

Bipolar disorder

Subsyndromal symptoms

EMDR

### ABSTRACT

Traumatic events are frequent in bipolar patients and can worsen the course of the disease. Psychotherapeutic interventions for these events have not been studied so far. Twenty DSM-IV bipolar I and II patients with subsyndromal mood symptoms and a history of traumatic events were randomly assigned to Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy ( $n=10$ ) or treatment as usual ( $n=10$ ). The treatment group received between 14 and 18 Eye Movement Desensitization and Reprocessing sessions during 12 weeks. Evaluations of affective symptoms, symptoms of trauma and trauma impact were carried out by a blind rater at baseline, 2 weeks, 5 weeks, 8 weeks, 12 weeks and at 24 weeks follow-up. Patients in the treatment group showed a statistically significant improvement in depressive and hypomanic symptoms, symptoms of trauma and trauma impact compared to the treatment as usual group after intervention. This effect was only partly maintained in trauma impact at the 24 weeks follow-up visit. One patient dropped from Eye Movement Desensitization and Reprocessing group whereas four from the treatment as usual group. This pilot study suggests that Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy may be an effective and safe intervention to treat subsyndromal mood and trauma symptoms in traumatized bipolar patients.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Traumatic events include early childhood adversities and negative life events during the later life, both of which are experienced frequently by patients with bipolar disorder (Johnson et al., 2008; Post et al., 2013). Not surprisingly, traumatic events often lead to the diagnosis of post-traumatic stress disorder (PTSD) with symptoms, such as flashbacks, feeling emotionally numb, loss of interests, being easily startled or sleeping problems. PTSD is highly comorbid in adult bipolar disorder as suggested by findings from the STEP-BD study of 3158 bipolar patients with an overall prevalence rate of 20% for lifetime PTSD, a rate that is roughly three times its lifetime

prevalence in the general population (Hernandez et al., 2013). This comorbidity is associated with a poorer outcome with more rapid-cycling, more (hypo)manic and depressive symptoms, more suicide attempts and substance abuse and a lower quality of life, when compared to bipolar patients without PTSD (Goodman et al., 2001; Quarantini et al., 2010). Same clinical consequences have also been found in populations with bipolar disorder and a history of traumatic events, not meeting necessarily criteria for PTSD (Goodman et al., 1997; Mueser et al., 1998; Etain et al., 2013). The comorbidity of traumatic events/PTSD and bipolar disorder may also negatively impact on response to treatment as trauma related avoidance with further social isolation, anxiety and depressive symptoms worsen affective symptoms (Cresswell et al., 1992; McElroy, 2004).

The evidence of negative effects of traumatic events or PTSD on the course of bipolar disorder is robust but no treatment trials have been directed so far to this comorbidity. One form of treatment which is increasingly used in PTSD is Eye Movement Desensitization and

\* Correspondence to: IDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, CIBERSAM, Dr. Antoni Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat, Spain.  
Tel.: +34 936529999; fax: +34 936400268.

E-mail address: [benedikt.amann@gmail.com](mailto:benedikt.amann@gmail.com) (B.L. Amann).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.05.012>

0165-1781/© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Reprocessing (EMDR) therapy (Shapiro, 2001). This form of psychotherapy uses a standardized eight phase protocol which involves making side-to-side eye movements while simultaneously focusing on symptoms and experiences related to the traumatic event; the approach also incorporates elements of cognitive behavioral, interpersonal, and body-centered therapies (Shapiro, 1999, 2001). Three independent meta-analyses have found Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy to be effective in PTSD, with benefits similar to trauma-focused cognitive behavioral therapy (Seidler and Wagner, 2006; Bisson et al., 2013; Watts et al., 2013).

The usefulness of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy has not so far been investigated in bipolar disorder. The aim of this pilot trial was to evaluate whether Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy can have mood stabilizing effects in bipolar patients with mild depressive and/or hypomanic symptoms, called subsyndromal symptoms (Tohen et al., 2009). We chose subsyndromal symptoms as they are clinically relevant by causing more affective relapses and poor functioning (Altshuler et al., 2006; Judd et al., 2008). Furthermore, bipolar patients would be also more likely to be able to tolerate and benefit from Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy than those who were currently experiencing a moderate to full-blown depressive or manic/mixed episode. We hypothesized a mood-stabilizing effect of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy via processing the trauma as (1) bipolar patients with trauma –as stated above– suffer from more affective symptoms than bipolar patients without trauma (e.g. Leverich and Post, 2006; Quarantini et al., 2010), and (2) preliminary results suggest that Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy develops mood-stabilizing properties via the modulation of the Default Mode Network which is dysfunctional in both PTSD and bipolar disorder (Landin-Romero et al., 2013).

## 2. Methods

### 2.1. Study design

The study was designed as a single-blind, randomized, controlled trial to evaluate the efficacy of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy as an adjunctive treatment in bipolar patients with subsyndromal symptoms and a history of traumatic events. Participants were randomly assigned to 12 weeks of treatment with Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy or treatment as usual. The participants were re-assessed at the end of this period and also after a further 12 weeks of follow-up which was considered sufficient to test whether possible effects of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy were maintained or not. The primary outcome measures were depression and mania ratings. Secondary outcome criteria included changes in trauma scales and safety aspects of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy. A priori participants were considered as drop-outs if they withdrew their informed consent or developed a full blown affective episode.

The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki, the study design was reviewed by the ethical committee "Comité Ético de Investigación Clínica de las Hermanas Hospitalarias" (Barcelona, Spain) and written informed consent of the participants was obtained after the nature of the procedures had been fully explained. All participants were also informed in case of their non participation that this has no direct or indirect influence or consequence on their usual treatment.

The trial was registered in ClinicalTrials.gov (NCT01620866).

### 2.2. Subjects

Participants were recruited from September 2010 through July 2011 from the outpatient unit of a psychiatric hospital (Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat, Spain). Last follow-up ended accordingly in December 2011. To be included, all participants were required to have a diagnosis of bipolar disorder I or II according to DSM-IV criteria. They were also required to show subsyndromal affective symptoms, defined following the International Society for Bipolar Disorder criteria (Tohen et al., 2009) as scores of  $> 8 < 14$  on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS; Hamilton, 1960), or  $> 8 < 14$  on the Young Mania Rating Scale (YMRS; Young et al., 1978). The participants were also required to be on stable doses of mood-stabilizers for at least 3 months. Furthermore, all participants had to have experienced at least three documentable traumatic events over their lifetime, which were still causing a clinically relevant distress. This was defined as a score of at least five or more Subjective Units of

Disturbance, known as SUD, usually used in the Eye Movement Desensitization and Reprocessing standard protocol (scores from 0 to 10, with 10 being of maximum disturbance). The traumatic events and their current impact were determined using the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS; Blake et al., 1995) and the Impact of Event Scale (IES; Weiss and Marmar, 1997) (see details below).

Participants were excluded if they had a history of neurological disease or abuse/dependency on alcohol or drugs. Suicidality, an affective episode in the last 3 months, previous Eye Movement Desensitization and Reprocessing treatment and a score higher than 25 in the Dissociative Experiences Scale (DES; Bernstein and Putnam, 1986) were further exclusion criteria. The rationale for this last exclusion was that a more extensive Eye Movement Desensitization and Reprocessing protocol (beyond the standard eight phase Eye Movement Desensitization and Reprocessing protocol) is recommended when dissociative symptoms are present.

### 2.3. Procedure

Participants were allocated by the senior author (BLA) to Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy or treatment as usual by alternation. They were evaluated at 6 time-points, baseline, 2 weeks, 5 weeks, 8 weeks, 12 weeks, and then again at 24 weeks.

The participants who were assigned to Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy were allocated to one of nine Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapists. All therapists had more than 10 years experience with Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy. Each of them discussed their patient with all the other therapists and they jointly defined the main targets for the trauma therapy. Eye Movement Desensitization and Reprocessing treatment followed the standard protocol of eight phases developed by Shapiro (Shapiro, 1999, 2001). All participants received between 14 and 18 individual sessions, lasting 90 min over a period of 12 weeks. The criterion for completion of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy was attendance at all therapy sessions during 12 weeks.

All sessions were video-taped and a fidelity check was made by an external Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapist (IF) who randomly selected 10 sessions and evaluated if therapists followed the procedure and the targets of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing standard protocol. All selected videos were positively rated as such. Participants in the treatment as usual group continued to receive standard outpatient care from their treating psychiatrists.

### 2.4. Assessments

All participants were evaluated by a single assessor (VV), a psychiatrist who was not otherwise involved in the study. He was not trained in Eye Movement Desensitization and Reprocessing and had no allegiance to this form of psychotherapy. The assessor was unaware of treatment allocation and the participants were instructed not to reveal their treatment group to him.

To assess affective symptoms, the HDRS and the YMRS were used, plus the Clinical Global Impression-Bipolar Disorder (CGI-BP; Spearing et al., 1997). The CGI-BP is divided into subscales for manic (CGI-BP-m) and depressive symptoms (CGI-BP-d) and general symptoms (CGI-BP-g). Participants were evaluated on these scales at baseline, 2 weeks, 5 weeks, 8 weeks, 12 weeks and 24 weeks.

The two trauma scales, the IES-R (Weiss and Marmar, 1997) and the CAPS (Blake et al., 1995), were administered at baseline, after 12 weeks and 24 weeks. The CAPS is a 30-item structured interview that assesses the seventeen symptoms for PTSD outlined in the DSM-IV, along with five associated features. It can be used to make a current (past month) or lifetime diagnosis of PTSD or to assess symptoms over the past week. Additionally, questions target on improvement in symptoms since the previous CAPS administration, overall PTSD severity and frequency. Severity scores can be also calculated by summing the frequency and intensity ratings for each symptom. The IES-R is a 22-item self-report measure that assesses subjective distress caused by traumatic events. Patients are asked to identify a specific stressful life event and then indicate how much they were distressed or bothered by it during the past seven days. Items are rated on a 5-point scale ranging from 0 ("not at all") to 4 ("extremely"). The IES-R yields a total score (ranging from 0 to 88) and scores can also be calculated on Intrusion, Avoidance, and Hyperarousal subscales. Subscale scores can be weighted on a component score to calculate the likelihood of a PTSD diagnosis. The closer to 0, the more likely is the diagnosis of PTSD. As participants had to present with at least three disturbing traumatic events in the history, we evaluated the trauma impact of each of them separately: IES 1, IES 2 and IES 3.

Premorbid IQ was estimated using the Word Accentuation Test [Test de Acentuación de Palabras, TAP (Del Ser et al., 1997; Gomar et al., 2011)], a word reading test which requires pronunciation of low-frequency Spanish words whose accents have been removed. Current IQ was measured using four subtests of the Spanish version of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III), Vocabulary, Similarities, Matrix Reasoning, and Block Design. Raw scores were converted into scaled scores for the relevant age group, and then prorated to calculate full-scale IQ.

### 2.5. Statistical analysis

This study was designed as a pilot trial and thus it did not include formal sample size estimation. A total number of 20 participants was considered as

sufficient to get a signal whether Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy exerts beneficial effects or not in traumatized bipolar patients. All analyses were carried out by intention-to-treat, using the last-observation-carried-forward (LOCF) technique.

The effects of treatment in the evolution of each scale (e.g. YMRS score) from baseline to the 12 weeks visit and from baseline to the 24 weeks visit were assessed using repeated-measures analysis of variance (RMANOVA) tests, with group (treatment vs. control), visit (pre vs. post) and their interaction as fixed effects, and the participant id as random effect. This model was also conducted with covariation by baseline scores. *p*-Values were corrected for multiple comparisons (10 scores) using the false discovery rate (FDR). Clinical scores at baseline were compared with independent sample *t*-tests (numeric data) or Fisher's tests (nominal data). The significance level was set at  $p < 0.05$  two-tailed in all analyses.

### 3. Results

#### 3.1. Patient recruitment and baseline assessments

Demographic and related clinical baseline data is shown in Table 1. Twenty-six bipolar patients were screened, of whom 20

fulfilled the inclusion criteria (16 bipolar I, 4 bipolar II). There were no statistically significant differences between the Eye Movement Desensitization and Reprocessing and treatment as usual groups on most demographic variables, other than the previous number of affective episodes and employment status. The medication was also comparable in both groups. During the study a change in medication was made in 3 participants from each group.

Results from the baseline clinical scores – affective and trauma symptoms – are shown in table 2. There were no significant differences at baseline in manic, depressive or general affective symptoms and functioning between the Eye Movement Desensitization and Reprocessing and treatment as usual groups. As shown in Table 2, both groups were also comparable with respect to trauma symptoms and impact of trauma. Traumas reported by the participants included kidnaping, robbery, witness of violence, accidents, sudden death of a family member, sexual abuse, physical aggression, psychological abuse, parental neglect, traumatic divorce, first affective episode and admission to a psychiatric hospital with mechanical restraint.

**Table 1**  
Socio-demographic and clinical baseline scores of the EMDR and TAU groups.

Variable	EMDR (n=10)	TAU (n=10)	Statistic, <i>p</i>
Age, mean (S.D.)	43.90 (6.87)	44.80 (6.86)	$t = -0.29, p = 0.773$
Gender, n (%)			
Female	7 (70)	5 (50)	Fisher test, $p = 0.650$
Male	3 (30)	5 (50)	
Estimated pre-morbid IQ (TAP)	25.40 (2.83)	26.44 (2.006)	$t = -0.1916, p = 0.372$
Estimated current IQ (WAIS III)	100.6 (10.90)	102 (15.70)	$t = -0.228, p = 0.823$
Marital status, n (%)			
Single/divorced	3 (30)	3 (30)	Fisher test, $p = 0.443$
Married	7 (70)	7 (70)	
Working status, n (%)			
Active	2 (20)	0 (0)	Fisher test, $p = 0.033^b$
Unemployed	1 (10)	0 (0)	
Sick leave/disability	7 (70)	10 (100)	
Duration of illness (months), mean (S.D.)	18 (10.28)	23.3 (7.86)	$t = -1.29, p = 0.212$
Affective episodes, mean (S.D.)	12.80 (12.22)	27.85 (6.71)	$t = -3.32, p = 0.004^b$
Hospital admissions, mean (S.D.)	0.9 (0.87)	6.10 (8.02)	$t = -2.03, p = 0.056$
Previous psychotherapy, n (%)			
None	5 (50)	7 (70)	Fisher test, $p = 0.350$
CBT <sup>a</sup>	5 (50)	2 (20)	
Psychodynamic	0 (0)	1 (10)	
Seasonal affective cycle, n (%)			
Yes	7 (70)	9 (90)	Fisher test, $p = 0.582$
No	3 (30)	1 (10)	
Psychotic symptoms, n (%)			
Yes	5 (50)	6 (60)	Fisher test, $p = 0.656$
No	5 (50)	4 (40)	
Substance abuse, n (%)			
Yes	3 (50)	6 (60)	Fisher test, $p = 0.370$
No	7 (50)	4 (40)	
Mood stabilizer, n (%)			
None	1 (10)	0 (0)	Fisher test, $p = 0.217$
One	7 (70)	1 (10)	
Two	2 (20)	0 (0)	
Antipsychotics, n (%)			
None	4 (40)	2 (20)	Fisher test, $p = 0.104$
One	6 (60)	4 (40)	
Two	0 (0)	4 (40)	
Antidepressants, n (%)			
None	6 (60)	5 (50)	Fisher test, $p = 1$
One	4 (40)	4 (40)	
Two	0 (0)	1 (10)	
Anxiolytics, n (%)			
None	7 (70)	3 (30)	Fisher test, $p = 0.241$
One	2 (20)	6 (60)	
Two	1 (10)	1 (10)	

EMDR: Eye Movement Desensitization Reprocessing; TAU: Treatment As Usual; TAP: Test de Acentuación de Palabras (Word Accentuation Test); WAIS III: Wechsler Adult Intelligence Scale III.

<sup>a</sup> Cognitive Behavioral Therapy.

<sup>b</sup> Statistical significance between groups.

**Table 2**

Affective symptoms, trauma symptoms and functioning at baseline and change mean scores from baseline to the 12 week and 24 week visit of the EMDR and TAU groups.

	EMDR (n=10)			TAU (n=10)			Comparison between EMDR and TAU		
	Baseline mean (S.D.)	12 weeks difference (S.D.)	24 weeks difference (S.D.)	Baseline mean (S.D.)	12 weeks difference (S.D.)	24 weeks difference (S.D.)	Baseline 2-sample t-test†	12 weeks time X group interaction‡	24 weeks time X group interaction‡
YMRS	6.20 (4.10)	-5.20 (4.39)	-4.00 (3.97)	8.30 (3.33)	1.40 (3.30)	-1.60 (4.19)	t = -1.25, p = 0.637	F = 14.41, p = 0.004**	F = 1.73, p = 0.411
HDRS	10.90 (3.07)	-5.60 (2.31)	-4.60 (2.79)	10.00 (2.94)	-0.20 (2.61)	-2.60 (5.01)	t = 0.66, p = 0.731	F = 23.86, p = 0.001**	F = 1.21, p = 0.463
CGI-m	2.20 (0.91)	-1.20 (0.91)	-0.50 (1.08)	2.50 (0.97)	0.00 (0.94)	-0.50 (1.35)	t = -0.70, p = 0.731	F = 9.22, p = 0.018**	F = 0.31, p = 0.601
CGI-d	3.40 (0.51)	-1.20 (0.91)	-0.90 (1.19)	3.30 (0.94)	-0.10 (0.73)	-0.50 (1.35)	t = 0.29, p = 0.785	F = 5.32, p = 0.047*	F = 0.77, p = 0.491
CGI-g	3.60 (1.07)	-0.50 (1.26)	-0.60 (1.17)	4.00 (0.00)	-0.20 (0.63)	-0.40 (0.69)	t = -1.17, p = 0.637	F = 0.45, p = 0.552	F = 1.03, p = 0.463
CAPS	23.00 (31.06)	-18.90 (24.57)	-17.20 (22.91)	33.00 (28.01)	-1.30 (5.18)	-0.70 (5.29)	t = -0.52, p = 0.750	F = 6.26, p = 0.037*	F = 5.03, p = 0.126
IES1	-0.39 (1.95)	-3.02 (1.54)	-3.22 (1.38)	-1.65 (2.22)	0.37 (1.87)	-0.08 (1.61)	t = 1.34, p = 0.637	F = 20.36, p = 0.001**	F = 20.32, p = 0.003**
IES2	-1.27 (1.95)	-2.15 (2.09)	-2.14 (1.75)	-1.07 (2.40)	-0.39 (1.65)	-0.50 (1.89)	t = -0.27, p = 0.785	F = 4.34, p = 0.065†	F = 3.98, p = 0.153
IES3	-0.77 (1.83)	-2.78 (1.96)	-2.66 (1.98)	-1.70 (2.65)	-0.47 (1.93)	-0.05 (2.75)	t = 0.90, p = 0.731	F = 70.46, p = 0.032*	F = 5.92, p = 0.126
FAST	31.60 (18.49)	-2.10 (11.57)	-0.10 (13.92)	42.10 (9.02)	2.60 (7.21)	4.30 (6.51)	t = -1.61, p = 0.637	F = 0.37, p = 0.552	F = 0.28, p = 0.601

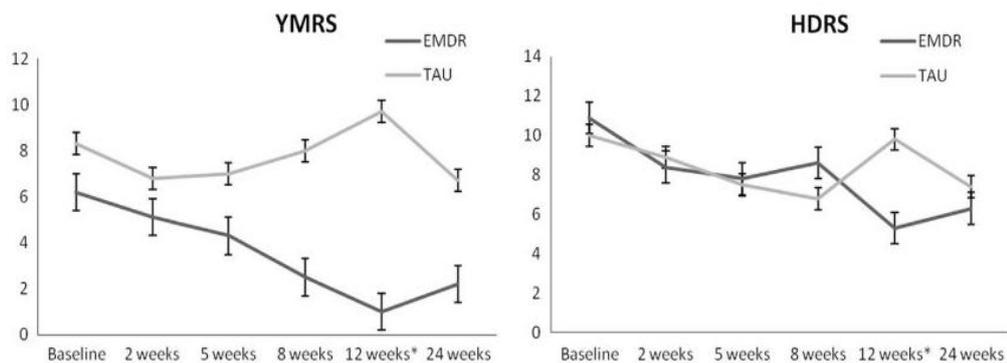
EMDR: Eye Movement Desensitization Reprocessing; TAU: Treatment as Usual; w- weeks; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CGI-m: Clinical Global Impression-mania; CGI-d: Clinical Global Impression-depression; CGI-g: Clinical Global Impression-general; CAPS: Clinician Administered PTSD Scale; IES1: Impact of Event Scale 1; IES2: Impact of Event Scale 2; IES3: Impact of Event Scale 3; FAST: Functioning Assessment Short Test.

† Trend level statistical significance.

\* p ≤ 0.05.

\*\* p ≤ 0.01.

‡ False discovery rate (FDR)-corrected for multiple comparisons.



**Fig. 1.** Evolution of clinical scores with LOCF and intention-to-treat in the mood symptoms between the EMDR (n=10) and TAU (n=10) groups. LOCF: Last Observation Carried Forward; EMDR: Eye Movement Desensitization Reprocessing; TAU: Treatment as Usual; YMRS: Young Mania Rating Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CGI-m: Clinical Global Impression-mania; CGI-d: Clinical Global Impression-depression; \*Significant differences between groups

**3.2. Drop-out analysis**

Drop-out rate at 12 weeks was 0% for the EMDR and 30% (n=3) for the treatment as usual group (Fisher test p=0.105). The latter comprised two participants who withdrew consent shortly after the baseline visit and another one had to be excluded later on due to a high DES index score (high levels of dissociation, as noted above, require a more complex Eye Movement Desensitization and Reprocessing protocol).

Drop-out rate at 24 weeks was 10% (n=1) for the EMDR and 40% (n=4) for the treatment as usual group (Fisher test p=0.152). The former was a participant from the Eye Movement Desensitization and Reprocessing group who finished the treatment phase of 12 weeks but then suffered from a new traumatic event (sudden loss of a family member). It was decided for ethical reasons to continue with Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy beyond 12 weeks. The other from the treatment as usual group was a participant who was admitted to hospital with a relapse of mania and was considered as drop-out.

**3.3. Group differences in mood symptoms after 12 and 24 weeks**

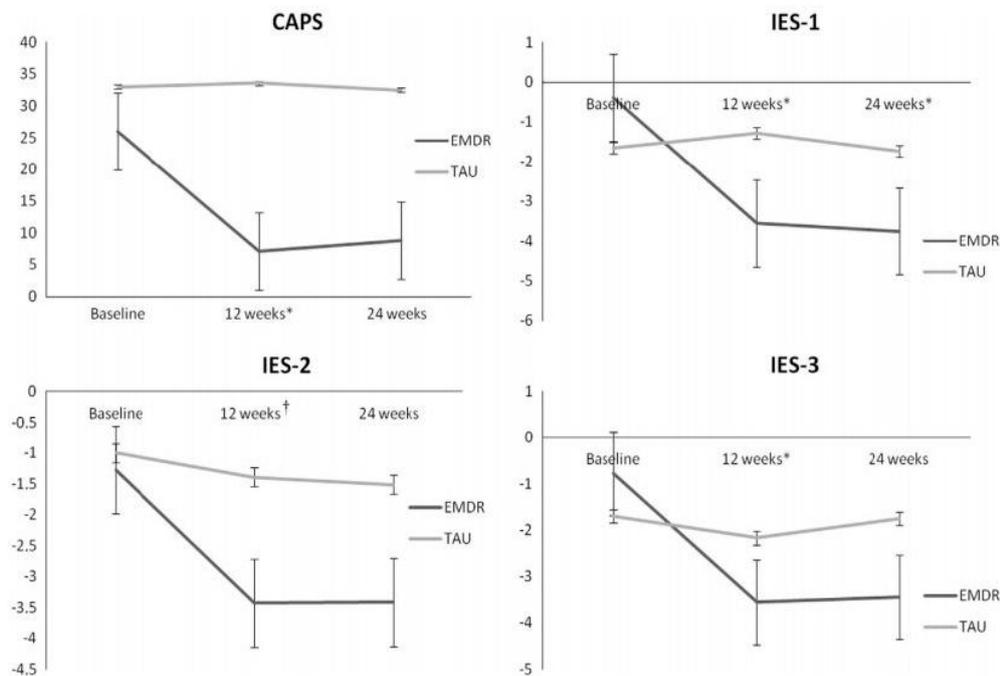
Table 2 shows the results of the RMANOVAs used to assess differences between the groups in the change of mood symptoms from baseline to 12 weeks and from baseline to 24 weeks. There

were significant differences in favor of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing group in the change from baseline to 12 weeks of the YMRS, HDRS, CGI-m and CGI-d scales, i.e. Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy participants improved while treatment as usual group did not. Conversely, changes from baseline to 24 weeks did not reach statistical significance. Changes in CGI-g from baseline to either 12 or 24 weeks were neither statistically significantly different between the Eye Movement Desensitization and Reprocessing and treatment as usual groups. Results were identical or slightly more significant when baseline scores were included as covariate.

Fig. 1 shows a progressive decline in manic and depressive scores in favor of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing group while the treatment as usual group's scores remained broadly stable up to 12 weeks of treatment. Reductions in depressive and manic scores in favor of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing group resulted statistically significant at 12 weeks (YMRS, p=0.004; HDRS, p=0.001) but lost significance at 24 weeks (YMRS, p=0.411; HDRS, p=0.463).

**3.4. Group differences in trauma symptoms and functioning after 12 and 24 weeks**

Fig. 2 shows the evolution of the traumatic symptoms along the follow-up visits. At 12 weeks there was a sharp decline in the



**Fig. 2.** Evolution of clinical scores with LOCF intention-to-treat in the trauma symptoms were significant differences were found between the EMDR ( $n=10$ ) and TAU ( $n=10$ ) groups. LOCF: Last Observation Carried Forward; EMDR: Eye Movement Desensitization and Reprocessing; TAU: Treatment as Usual; CAPS: Clinician Administered PTSD Scale; IES-1: Impact of Event Scale 1; IES-2: Impact of Event Scale 2; IES-3: Impact of Event Scale 3; \*Significant differences between groups. †Trend level statistical significance.

trauma symptoms from baseline in the Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy group that was maintained at 24 weeks of the trial. The scores of the treatment as usual group remained stable at 12 and 24 weeks.

As shown in Table 2, changes from baseline to 12 weeks were statistically significant in CAPS, IES-1, and IES-3 scores and trend-level significant in IES-2 scores in favor of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy treatment condition, i.e. participants in the latter improved while treatment as usual participants did not. The changes from baseline to 24 weeks in IES-1 scores remained statistically significant between groups, whereas we observed no significant differences in the CAPS, IES-2 and IES-3 scores. There were neither significant differences between the Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy and treatment as usual groups in the changes of functioning from baseline to either 12 weeks or 24 weeks. Again, results were identical or slightly more significant when baseline scores were included as covariate.

#### 4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first trial of a trauma treatment intervention in patients with bipolar disorder. The primary outcome measure, of an improvement in subsyndromal mood symptoms in the Eye Movement Desensitization and Reprocessing group, was met: we found a statistically significant mood stabilizing effect for both depressive and (hypo)manic symptoms in instable bipolar patients at the end of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing intervention. Documenting improvement in subsyndromal mood symptoms is of clinical relevance, since these are frequent in bipolar disorder and have been found to be associated with a higher risk of poor outcome on a variety of measures and are difficult to control with medication (Altshuler et al., 2006; Paykel et al., 2006; Judd et al., 2008; Marangell et al., 2009). Also, the study provides a 'proof-of-

principle' that bipolar disorder is susceptible to treatment with a form of trauma-directed therapy.

We also found that bipolar patients with subsyndromal symptoms treated with Eye Movement Desensitization and Reprocessing improved significantly in terms of trauma-related symptomatology, as evaluated by the CAPS and the IES. This effect of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy appeared to be partly enduring as at least the reduced impact of trauma was maintained at 24 weeks. These findings are in line with data from Eye Movement Desensitization and Reprocessing studies performed in patients with PTSD (Seidler and Wagner, 2006; Bisson et al., 2013; Watts et al., 2013) which suggest an acute efficacy that is at least as good as other psychotherapeutic interventions, in particular CBT, and a stable outcome up to 35 months (Hogberg et al., 2008). Clinical improvement in trauma scales was a secondary outcome of the study, and positive results were expected on the basis of what is known about the effects of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy on patients with PTSD. Nevertheless, from a clinical point of view it is important to note that Eye Movement Desensitization and Reprocessing can be effective in reducing trauma symptoms and trauma load in traumatized bipolar patients without causing new affective episodes.

While it is intuitive that the treatment of comorbid trauma symptoms might produce a reduction in depressive symptoms in bipolar patients, the fact that hypomanic symptoms also improved is more difficult to explain. Possibly relevant here is a largely ignored finding of the National Comorbidity Survey in PTSD subjects that adults with PTSD are more prone to develop manic symptoms than unipolar depressive disorder (Kessler et al., 1995). More speculatively, a recent review by Rakofsky et al. (2012) has argued that there is a specific relationship between bipolar disorder and PTSD, which is mediated by the Brain Derived Neurotrophic Factor.

The question arises also of how Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy might exert mood-stabilizing effects in bipolar patients. Several different explanatory models have been proposed to explain its effectiveness in PTSD, including an

increased inter-hemispheric connectivity, EEG changes, an overloading of working memory and the specific role of eye movements (Gunter and Bodner, 2008; Kapoula et al., 2010; Pagani et al., 2012; Jeffries and Davis, 2013). The findings in support of all these models are inconsistent, however. Neuroimaging studies so far have not established any firm conclusions either about effects of Eye Movement Desensitization and Reprocessing on neuromorphological or neurofunctional variables (e.g. Nardo et al., 2010). However, by chance, one subject in the present study underwent fMRI scanning during performance of the n-back task as part of another study before she started Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy and, after she improved, this was repeated after the end of the study. As described by Landin-Romero et al. (2013), after Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy the patient showed normalization in both activation abnormalities in the dorsolateral prefrontal cortex and other areas, and also in a pattern of failure of de-activation in the medial frontal cortex, which forms part of the default mode network. Noting the increasing evidence of default mode network abnormality in bipolar disorder (e.g. Fernandez-Corcuera et al., 2013), the authors speculated that Eye Movement Desensitization and Reprocessing might act as a mood stabilizer via an effect on this network.

Although preliminary, our findings support the utility of this treatment approach and suggest that Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy could be a promising and safe therapeutic strategy to reduce trauma symptoms and stabilize mood in traumatized bipolar patients with subsyndromal symptoms. Strengths of our trial include the randomized controlled design, a well matched sample and a moderate to strong positive effect of Eye Movement Desensitization and Reprocessing on trauma and mood. Limitations include that treatment allocation was performed by alternating allocation and not by an independent researcher which increases risk of bias. Furthermore, the trial was designed as a pilot study to find a signal but the small sample size has to be considered as a limitation that might have potentially influenced the results. Indeed, we suggest that all results should be replicated in larger studies, including a larger follow-up to clarify possible long-term effects of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy on mood and trauma symptoms as both were not consistently significantly different to the treatment as usual group at the follow-up visit. A larger trial could also benefit from a further psychotherapeutic intervention of comparison such as supportive therapy or trauma focused cognitive behavior therapy.

#### Disclosure statement

FS. is the originator of Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy and shareholder in one of the training organizations. F.G. is the president of the Spanish Eye Movement Desensitization and Reprocessing Association and I.F. the Vice-president of the European Eye Movement Desensitization and Reprocessing Association. B.L.A., P.N., R.L.R., J.Q., V.V., E.P.C., P.J.M. disclose any actual or potential conflict of interest including any financial, personal or other relationships with other people or organizations within three (3) years of beginning the work submitted that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work.

#### Acknowledgments

We especially acknowledge the contribution of the Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapists who are members of the

Barcelona EMDR Research Group, Spain: Roser Batalla, Vicky Blanch, Dolors Capellades, M<sup>a</sup> José Carvajal, Walter Lupo, Marian Ponte, M<sup>a</sup> José Sánchez, Jesús Sanfíz, and Antonia Santed. This research was supported by the Spanish and European Eye Movement Desensitization and Reprocessing Associations, by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental in Spain (CIBERSAM) and by the Instituto de Salud Carlos III, Spain, with a Miguel Servet Research Contract (CP06/0359) and Research Projects (PI07/1278 and PI10/02622) to B. L. Amann.

#### References

- Altshuler, L.L., Post, R.M., Black, D.O., Keck Jr., P.E., Nolen, W.A., Frye, M.A., Suppes, T., Grunze, H., Kupka, R.W., Leverich, G.S., McElroy, S.L., Walden, J., Mintz, J., 2006. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 67, 1551–1560.
- Bernstein, E.M., Putnam, F.W., 1986. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 174, 727–735.
- Bisson, J.I., Roberts, N.P., Andrew, M., Cooper, R., Lewis, C., 2013. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12, CD003388.
- Blake, D.D., Weathers, F.W., Nagy, L.M., Kaloupek, D.G., Gusman, F.D., Charney, D.S., Keane, T.M., 1995. The development of a clinician-administered PTSD scale. *Journal of Traumatic Stress* 8, 75–90.
- Cresswell, C.M., Kuipers, L., Power, M.J., 1992. Social networks and support in long-term psychiatric patients. *Psychological Medicine* 22, 1019–1026.
- Del Ser, T., Gonzalez-Montalvo, J.I., Martinez-Espinosa, S., Delgado-Villalpalos, C., Bermejo, F., 1997. Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the word accentuation test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition* 33, 343–356.
- Etain, B., Aas, M., Andreassen, O., Lorentzen, S., Dieset, I., Gard, S., Kahn, J., Bellivier, F., Leboyer, M., Melle, I., Henry, C., 2013. Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *Journal of Clinical Psychiatry* 74, 991–998.
- Fernandez-Corcuera, P., Salvador, R., Monte, G.C., Salvador Sarro, S., Goikolea, J.M., Amann, B., Moro, N., Sans-Sansa, B., Ortiz-Gil, J., Vieta, E., Maristany, T., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2013. Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *Journal of Affective Disorders* 148, 170–178.
- Gomar, J.J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P.J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarro, S., Guerrero, A., Pomarol-Clotet, E., 2011. Validation of the word accentuation test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research* 128, 175–176.
- Goodman, L.A., Rosenberg, S.D., Mueser, K.T., Drake, R.E., 1997. Physical and sexual assault history in women with serious mental illness: prevalence, correlates, treatment, and future research directions. *Schizophrenia Bulletin* 23, 685–696.
- Goodman, L.A., Salyers, M.P., Mueser, K.T., Rosenberg, S.D., Swartz, M., Esscock, S.M., Osher, F.C., Butterfield, M.I., Swanson, J., 2001. 5 Site Health and Risk Study Research Committee, 2001. Recent victimization in women and men with severe mental illness: prevalence and correlates. *Journal of Traumatic Stress* 14, 615–632.
- Gunter, R.W., Bodner, G.E., 2008. How eye movements affect unpleasant memories: support for a working-memory account. *Behaviour Research and Therapy* 46, 913–931.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23, 56–62.
- Hernandez, J.M., Cordova, M.J., Ruzek, J., Reiser, R., Gwizdowski, I.S., Suppes, T., Ostacher, M.J., 2013. Presentation and prevalence of PTSD in a bipolar disorder population: A STEP-BD examination. *Journal of Affective Disorders* 150, 450–455.
- Hogberg, G., Pagani, M., Sundin, O., Soares, J., Aberg-Wistedt, A., Tarnell, B., Hallstrom, T., 2008. Treatment of post-traumatic stress disorder with eye movement desensitization and reprocessing: outcome is stable in 35-month follow-up. *Psychiatry Research* 159, 101–108.
- Jeffries, F.W., Davis, P., 2013. What is the role of eye movements in eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for post-traumatic stress disorder (PTSD)? A review. *Behavioral and Cognitive Psychotherapy* 41, 290–300.
- Johnson, S.L., Cuellar, A.K., Ruggero, C., Winnett-Perlman, C., Goodnick, P., White, R., Miller, I., 2008. Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 117, 268–277.
- Judd, L.L., Schettler, P.J., Akiskal, H.S., Coryell, W., Leon, A.C., Maser, J.D., Solomon, D.A., 2008. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of General Psychiatry* 65, 386–394.
- Kapoula, Z., Yang, Q., Bonnet, A., Bourtoire, P., Sandretto, J., 2010. EMDR effects on pursuit eye movements. *PLoS One* 5, e10762.
- Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., Nelson, C.B., 1995. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry* 52, 1048–1060.
- Landin-Romero, R., Novo, P., Vicens, V., McKenna, P.J., Santed, A., Pomarol-Clotet, E., Salgado-Pineda, P., Shapiro, F., Amann, B.L., 2013. EMDR therapy modulates the

- default mode network in a subsyndromal, traumatized bipolar patient. *Neuropsychobiology* 67, 181–184.
- Leverich, G.S., Post, R.M., 2006. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet* 367, 1040–1042.
- Marangell, L.B., Dennehy, E.B., Miyahara, S., Wisniewski, S.R., Bauer, M.S., Rapaport, M.H., Allen, M.H., 2009. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *Journal of Affective Disorders* 114, 58–67.
- McElroy, S.L., 2004. Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 65 (Suppl 15), 35–44.
- Mueser, K.T., Goodman, L.B., Trumbetta, S.L., Rosenberg, S.D., Osher, F.C., Vidaver, R., Auciello, P., Foy, D.W., 1998. Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 66, 493–499.
- Nardo, D., Hogberg, G., Looi, J.C., Larsson, S., Hallstrom, T., Pagani, M., 2010. Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *Journal of Psychiatric Research* 44, 477–485.
- Pagani, M., Di Lorenzo, G., Verardo, A.R., Nicolais, G., Monaco, L., Laureti, G., Russo, R., Niolu, C., Ammaniti, M., Fernandez, I., Siracusano, A., 2012. Neurobiological correlates of EMDR monitoring – an EEG study. *PLoS One* 7, e45753.
- Paykel, E.S., Abbott, R., Morriss, R., Hayhurst, H., Scott, J., 2006. Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 189, 118–123.
- Post, R.M., Alshuler, L., Leverich, G., Nolen, W., Kupka, R., Grunze, H., Frye, M., Suppes, T., McElroy, S., Keck, P., Rowe, M., 2013. More stressors prior to and during the course of bipolar illness in patients from the United States compared with the Netherlands and Germany. *Psychiatry Research* 210, 880–886.
- Quarantini, L.C., Miranda-Scippa, A., Nery-Fernandes, F., Andrade-Nascimento, M., Galvao-de-Almeida, A., Guimaraes, J.L., Teles, C.A., Netto, L.R., Lira, S.B., de Oliveira, I.R., Post, R.M., Kapczinski, F., Koenen, K.C., 2010. The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders* 123, 71–76.
- Rakofsky, J.J., Ressler, K.J., Dunlop, B.W., 2012. BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Molecular Psychiatry* 17, 22–35.
- Seidler, G.H., Wagner, F.E., 2006. Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychological Medicine* 36, 1515–1522.
- Shapiro, F., 1999. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) and the anxiety disorders: clinical and research implications of an integrated psychotherapy treatment. *Journal of Anxiety Disorders* 13, 35–67.
- Shapiro, F., 2001. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing: Basic Principles, Protocols and Procedures*, 2nd ed. Guilford Press, New York.
- Spearing, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., Brandt, D., Nolen, W., 1997. Modification of the clinical global impressions (CGI) scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research* 73, 159–171.
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., Malhi, G.S., Galabrese, J.R., Nolen, W.A., Vieta, E., Kapczinski, F., Goodwin, G.M., Suppes, T., Sachs, G.S., Chengappa, K.R., Grunze, H., Mitchell, P.B., Kanba, S., Berk, M., 2009. The international society for bipolar disorders (ISBD) task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders* 11, 453–473.
- Watts, B.V., Schnurr, P.P., Mayo, L., Young-Xu, Y., Weeks, W.B., Friedman, M.J., 2013. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 74, e541–550.
- Weiss, D.S., Marmar, C.R., 1997. *The Impact of Event Scale – Revised, Assessing Psychological Trauma and PTSD*. Guilford Press, New York, pp. 399–411.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* 133, 429–435.

**6.2. Segundo trabajo: “EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal traumatized bipolar patient”**

Landin-Romero, R., **Novo, P.**, Vicens, V., McKenna, P., Santed, A., Pomarol-Clotet, E., Salgado-Pineda, P., Shapiro, F. y Amann B.L. (2014) EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal traumatized bipolar patient. *Neuropsychobiology*, 67, 181–184.

## Case Report

Neuropsychobiology

Neuropsychobiology 2013;67:181–184  
DOI: 10.1159/000346654Received: August 7, 2012  
Accepted after revision: December 14, 2012  
Published online: March 16, 2013

# EMDR Therapy Modulates the Default Mode Network in a Subsyndromal, Traumatized Bipolar Patient

Ramon Landin-Romero<sup>a, b</sup> Patricia Novo<sup>a, c</sup> Victor Vicens<sup>a, b</sup>  
Peter J. McKenna<sup>a, b</sup> Antonia Santed<sup>d</sup> Edith Pomarol-Clotet<sup>a, b</sup>  
Pilar Salgado-Pineda<sup>a, b</sup> Francine Shapiro<sup>e</sup> Benedikt L. Amann<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>FIDMAG Research Foundation Germanes Hospitalàries, <sup>b</sup>CIBERSAM, <sup>c</sup>Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Doctorat de Psiquiatria i Psicologia Clínica, Universitat Autònoma de Barcelona, <sup>d</sup>Centro Adala de Atención Psicológica, Barcelona, Spain; <sup>e</sup>Mental Research Institute, Palo Alto, Calif., USA

## Key Words

Default mode network · EMDR therapy · Bipolar disorder · Subsyndromal symptoms · Functional magnetic resonance imaging · n-back task

## Abstract

**Background:** Some functional imaging abnormalities found in bipolar disorder are state related, whereas others persist into euthymia. It is uncertain to what extent these latter changes may reflect continuing subsyndromal affective fluctuations and whether those can be modulated by therapeutic interventions. **Method:** We report functional magnetic resonance imaging (fMRI) findings during performance of the n-back working memory task in a bipolar patient who showed a marked improvement in subsyndromal affective symptoms after receiving eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in the context of a clinical trial. **Results:** The patient's clinical improvement was accompanied by marked changes in functional imaging, as compared to 30 healthy subjects. fMRI changes were noted particularly in deactivation, with failure of deactivation in the medial frontal cortex partially normalizing after treatment.

**Conclusions:** This case supports the potential therapeutic overall benefit of EMDR in traumatized bipolar patients and suggests a possible neurobiological mechanism of action: normalization of default mode network dysfunction.

Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel

## Introduction

A significant number of patients with bipolar disorder do not show complete remission between episodes, but continue to exhibit subsyndromal mood symptoms [1]. One factor that might contribute to such symptoms is comorbid posttraumatic stress disorder (PTSD), which has been found to be present in 16–39% of patients with bipolar disorder [2] and is associated with affective instability between episodes, especially subthreshold manic symptoms [3].

Whether affective instability between episodes in bipolar patients reflects underlying brain functional changes is unclear. It is known that some brain functional abnormalities associated with bipolar disorder improve or normalize after recovery, whereas others persist into eu-

KARGER

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/nps

© 2013 S. Karger AG, Basel  
0302-282X/13/0673-0181\$38.00/0

Dr. Benedikt L. Amann  
FIDMAG Research Foundation  
Dr. Antoni Pujadas 38  
ES-08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona (Spain)  
E-Mail benedikt.amann@gmail.com

**Table 1.** Clinical and functional assessments at baseline and follow-up visits and differences in pre- and post-EMDR intervention

	Baseline	Visit				Differences pre-/post-EMDR
		2nd week	5th week	8th week	12th week end of trial	
Clinical and functional assessments						
YMRS total	11	8	10	1	1	-10
HDRS-17 total	10	5	6	3	1	-9
CGI total	4	4	4	3	3	-1
FAST total <sup>a</sup>	31	-	-	-	18	-13
CAPS total <sup>b</sup>	55	-	-	-	10	-45
IES1 <sup>c</sup>	-2.15	-	-	-	-3.38	-1.23
IES2 <sup>c</sup>	-2.81	-	-	-	-3.9	-1.09
IES3 <sup>c</sup>	-0.21	-	-	-	-3.33	-3.12
QoL-PCS <sup>d</sup>	42.34	-	-	-	50	+7.66
QoL-MCS <sup>d</sup>	30.68	-	-	-	49.9	+19.32
Cognitive assessments <sup>e</sup>						
Digits span	11	-	-	-	11	0
Letters-numbers sequencing <sup>f</sup>	9	-	-	-	13	+4
Spatial localization-forward <sup>f</sup>	13	-	-	-	16	+3
Spatial localization-backwards	13	-	-	-	13	0
Spatial span-total <sup>f</sup>	13	-	-	-	15	+2

CGI = Clinical Global Impression; FAST = Functioning Assessment Short Test; IES = Impact of Event Scale (events 1–3); QoL-PCS = Physical Component of the Quality of Life Scale; QoL-MCS = Mental Component of the Quality of Life Scale.

<sup>a</sup> Higher scores mean poorer functioning. <sup>b</sup> CAPS >65 is considered as probable diagnosis of PTSD. <sup>c</sup> Higher negative scores

are interpreted as presenting with less symptoms of trauma. <sup>d</sup> Higher scores on this scale are interpreted with a better perception of the physical and mental health status and with less difficulties performing everyday tasks. <sup>e</sup> All the cognitive variables are expressed in scaled scores. <sup>f</sup> Main differences are observed in working memory scores pre-/post-EMDR.

thymia [4]. Possibly relevant in this context is default mode network (DMN) dysfunction. First identified in 2001, the DMN is an interconnected series of brain regions, including prominently the medial frontal cortex and also the posterior cingulate cortex/precuneus, which are highly active at rest but deactivate during the performance of attention-demanding tasks [5, 6]. DMN dysfunction is currently implicated in major psychiatric disorders, particularly schizophrenia, but also major depression [7, 8] and bipolar disorder, where it appears to be present in manic [9], depressed [10] and euthymic [11] phases of bipolar disorder. At least 1 study has also found alterations in the DMN in PTSD [12].

We have recently found a positive effect of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) [13], an effective treatment in PTSD [14], in bipolar patients with subsyndromal mood symptoms and a history of traumatic events (unpublished data). Patients were randomly assigned to EMDR therapy or treatment as usual. Subsyndromal mood symptoms were evaluated by a blinded assessor at 5 time points using the Young Mania Rating

Scale (YMRS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). One patient who participated in this study and received active treatment was noted to undergo a marked clinical improvement. Coincidentally, she had also undergone functional imaging before she entered the trial as a part of another project. We therefore rescanned her at the end of the study in order to see whether clinical improvement was associated with changes in brain function. She signed the informed consent and the study was approved by the local ethical committee.

**Case Report**

The patient was a 37-year-old woman with a 16-year history of illness meeting DSM IV criteria for bipolar II disorder. Over the previous 2 years, despite good compliance with treatment (lamotrigine 200 mg/day) she showed affective instability with approximately 3 subsyndromal hypomanic (YMRS >8 and <14) and 4 subdepressive episodes (HDRS >8 and <14). At baseline, she was suffering from a YMRS score of 11 and an HDRS score of 10, which corresponds to a depressive mixed state with mild symp-

toms of irritability, anxiety, depression, restlessness, reduced need for sleep and negative cognitions. Traumatic events in her history included witnessing a suicide attempt by her sister, a conflictive relationship with her mother, the death of her father and an acrimonious divorce, without fulfilling the diagnosis of PTSD (Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS, <65). During the trial the patient received 14 EMDR sessions, 90 min each over 12 weeks, from an EMDR therapist with >10 years' experience. Medication was maintained stable until the end of the active treatment phase and second functional magnetic resonance imaging (fMRI) scanning.

After EMDR treatment, at 12 weeks after baseline, the patient experienced a marked improvement in a set of assessments that included trauma scales (CAPS, Impact of Event Scale (IES), events 1–3), affective scales (YMRS, HDRS, Clinical Global Impression-Bipolar Disorder (CGI-BP)), functioning (Functioning Assessment Short Test, FAST), quality of life (QoL; SF-36 V2), and verbal and spatial working memory (part of a neuropsychological evaluation). Details are shown in table 1.

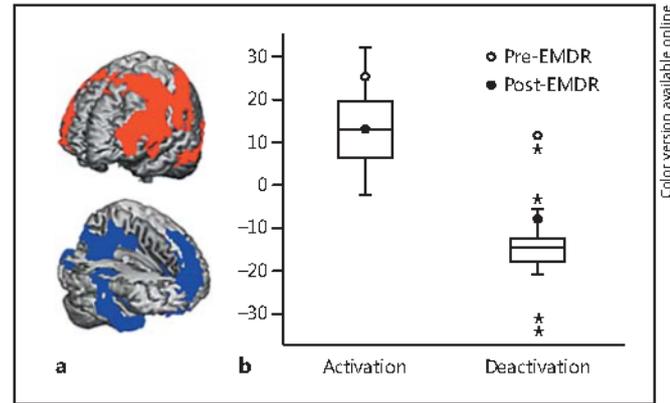
fMRI scanning during performance of a sequential-letter version of the n-back task was carried out before and after EMDR therapy. Two levels of memory load were used (1-back and 2-back) in a blocked design manner. The patient's scanning data were compared with those of 30 healthy women (mean age = 39.43, SD = 29.29, range = 20 years) during the performance of the same task on the same scanner. Statistical thresholding in the comparison group was performed at the cluster level with  $z = 2.3$  and a corrected  $p$  value of 0.05.

Areas of significant activation in the 2-back versus baseline contrast in the controls are shown in figure 1a. Activations were seen in a network of frontal and other regions including the anterior insula bilaterally, basal ganglia, thalamus (extending to the dorsolateral prefrontal cortex), the supplementary motor and the parietal cortex (mean activation value,  $z = 13.10$ ). The controls also showed areas of task-related deactivations in the medial frontal cortex and the posterior cingulate cortex/precuneus. The anterior cluster extended to include the orbitofrontal cortex and the temporal poles bilaterally (mean deactivation value,  $z = -14.73$ ).

As can be seen from figure 1b, the patient's mean score was in the high normal range for activations before treatment ( $z = 25.41$ ) and decreased towards the control group mean following EMDR treatment ( $z = 13.18$ ). Before treatment she was an outlier for deactivations ( $z = 11.6$ ), but afterward she had moved close to the mean ( $z = -7.79$ ).

## Discussion

The bipolar patient we report showed marked improvement after receiving EMDR for subsyndromal mood symptoms. The patient also showed changes on fMRI in the direction of normalization. This suggests that some of the persisting neurofunctional changes which have been found to characterize bipolar disorder may not in fact be immutable but can change alongside with changes in clinical status.



**Fig. 1.** **a** Brain images showing the areas of significant activation (above) and deactivation (below) in the control group ( $n = 30$ ) during the performance of the 2-back task. **b** The box plots are showing the average levels of activation and deactivation in healthy controls across the significant clusters. The white and the black dot represent the patient's pre and post-EMDR mean activation value, respectively, within the significant clusters of the control group.

Our patient improved hereby particularly in deactivation patterns. Before treatment she was an outlier in comparison to the control group with a positive mean activation value indicative of a failure of deactivation. After treatment her mean deactivation value moved closer to the mean of the control group. Failure of deactivation is a typical DMN abnormality in major psychiatric disorders, having been documented in schizophrenia [6, 15], bipolar disorder [9, 10] and major depression [8]. The DMN is believed to have functions related to introspective or self-directed thought, such as recalling of personal experiences, making social and emotional judgments, envisioning the future and performing theory of mind tasks. Parts of the DMN are also involved in the processing of emotionally salient stimuli, and may play a role in emotional processing related to episodic memory [16].

The mechanism by which EMDR exerts its effect in PTSD is poorly understood. One leading model hypothesizes that eye movements reduce the vividness of emotional stimuli taxing the visuospatial sketchpad of working memory [17, 18]. Interestingly, our patient improved her scores in both the spatial and the verbal components of working memory after therapy, possibly providing support for this hypothesis. But whatever the underlying mechanism is, this case report suggests that EMDR is capable of modulating the function of the DMN.

Limitations of our report include those common of a single case. We suggest that the clinical remission derives

most probably from the EMDR intervention as the patient participated in a positive single-blind, controlled, randomized study (unpublished data); however it cannot be completely excluded that the clinical improvement corresponds to the natural course of the disease.

### Acknowledgements

We thank the Spanish EMDR Association (Francisca García) and the European EMDR Association (Isabel Fernández) which supported this study. This work was also supported by the Cen-

tro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental in Spain (CIBERSAM) and by the Instituto de Salud Carlos III, Spain, with a Miguel Servet research contract to B.L. Amann (CP06/0359).

### Disclosure Statement

Francine Shapiro is the originator of EMDR therapy and shareholder in one of the training organizations. None of the other authors declare any conflicts of interest.

### References

- 1 Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J: Subsyndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:118–123.
- 2 Otto MW, Perlman CA, Wernicke R, Reese HE, Bauer MS, Pollack MH: Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disord* 2004;6:470–479.
- 3 Dell'osso L, Carmassi C, Rucci P, Ciapparelli A, Paggini R, Ramacciotti CE, Conversano C, Balestrieri M, Marazziti D: Lifetime sub-threshold mania is related to suicidality in posttraumatic stress disorder. *CNS Spect* 2009;14:262–266.
- 4 Haldane M, Frangou S: New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:943–960.
- 5 Gusnard DA, Raichle ME: Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685–694.
- 6 Buckner RL, Adrews-Hanna JR, Schacter DL: The brain's default mode network; anatomy, function, and relevance to disease. *Ann NY Acad Sci* 2008;1124:1–38.
- 7 Lemogne C, Delaveau P, Freton M, Guionnet S, Fossati P: Medial prefrontal cortex and the self in major depression. *J Affect Disord* 2012;136:e1–e11.
- 8 Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME: The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci* 2009;10:1942–1947.
- 9 Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, Fernandez-Corcuera P, Sans-Sansa B, Monté GC, Capdevila A, McKenna PJ, Salvador R: Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:616–626.
- 10 Fernández-Corcuera P, Salvador R, Sarró S, Goikolea JM, Amann B, Moro N, Sans-Sans B, Ortiz-Gil J, Vieta E, Monté G, Capdevila J, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E: Bipolar depressed patients show both failure to activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *J Affect Disord*, Epub ahead of print.
- 11 Allin MP, Marshall N, Schulze K, Walshe M, Hall MH, Picchioni M, Murray RM, McDonald C: A functional MRI study of verbal fluency in adults with bipolar disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med* 2010;40:2025–2035.
- 12 Lanius RA, Bluhm RL, Coupland NJ, Hegadoren KM, Rowe B, Théberge J, Neufeld RW, Williamson PC, Brimson M: Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:33–40.
- 13 Shapiro F: *Eye Movement Desensitization and Reprocessing: Basic Principles, Protocols, and Procedures*, ed 2. New York, Guilford Press, 2001.
- 14 Bisson JJ, Andrew M: Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007;190:97–104.
- 15 Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ, Salvador R, Sarró S, Gomar JJ, Vila F, Ortiz-Gil J, Iturria-Medina Y, Capdevila A, McKenna PJ: Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol Psychiatry* 2010;15:823–830.
- 16 Maddock RJ: The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends Neurosci* 1999;22:310–316.
- 17 Andrade J, Kavanagh D, Baddeley A: Eye movements and visual imagery: a working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychol* 1997;36:209–223.
- 18 Gunter RW, Bodner GE: How eye movements affect unpleasant memories: support for a working-memory account. *Behav Res Ther* 2008;46:913–931.

**6.3. Tercer trabajo: “No effects of eye movements on the encoding of the visuospatial sketchpad and the phonological loop in healthy participants: Possible implications for eye movement desensitization and reprocessing therapy”**

**Novo Navarro, P.**, Maiche Marini, A., Scott, J., Landin-Romero, R. y Amann, BL. (2013). No effects of eye movements on the encoding of the visuospatial sketchpad and the phonological loop in healthy participants: Possible implications for eye movement desensitization and reprocessing therapy. *Personality and Individual Differences*, 55, 983-988.



Contents lists available at ScienceDirect

## Personality and Individual Differences

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/paid](http://www.elsevier.com/locate/paid)

## No effects of eye movements on the encoding of the visuospatial sketchpad and the phonological loop in healthy participants: Possible implications for eye movement desensitization and reprocessing therapy

Patricia Novo Navarro<sup>a,b</sup>, Alejandro Maiche Marini<sup>c,d</sup>, Jan Scott<sup>e,f</sup>, Ramón Landin-Romero<sup>a</sup>, Benedikt L. Amann<sup>a,g,\*</sup>

<sup>a</sup> FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Spain

<sup>b</sup> Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Doctorat de Psiquiatria i Psicologia Clínica, Universitat Autònoma Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Centro de Investigación en Psicología Básica, Facultad de Psicología, Universidad de la República (UdelaR), Uruguay

<sup>e</sup> Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

<sup>f</sup> Université de Paris Est, Creteil, Paris, France

<sup>g</sup> CIBERSAM, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 22 March 2013

Received in revised form 11 July 2013

Accepted 4 August 2013

Available online 29 August 2013

#### Keywords:

Eye movements

EMDR

Immediate recall

Working memory

Experiment

### ABSTRACT

Horizontal eye movement is an essential component of the psychological intervention “eye movement desensitization and reprocessing” (EMDR) used in posttraumatic stress disorder. A hypothesized mechanism of action is an overload of the visuospatial sketchpad and/or the phonological loop of the working memory.

The aim is to explore how eye movements affect the information encoding of the visuospatial sketchpad and the phonological loop.

Fifty healthy young adults performed two immediate recall tasks from the Wechsler Memory Scale: “Corsi Cubes” and “Digits”. Using a within-participants design, up to 16 repetitions of eight seconds of eye-movement and an eye-rest condition were performed.

There were no statistically significant differences between the eye movement and eye rest conditions for either recall task.

In our sample of healthy participants, eye movements did not improve the immediate auditory and visual consolidation memory, undermining this hypothesized mechanism of action of EMDR. However, these findings might also be explained by our exclusion of tests that would stimulate autobiographical memory and our use of a non-clinical sample.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a debilitating mental disorder, hypothesized to occur following the failure of the process of extraction of episodic memories for negative events, so that these memories cannot be transferred to semantic networks (Elzinga & Bremner, 2002). One therapeutic approach, “eye movement desensitization and reprocessing” (EMDR), is a psychotherapy which enables the individual to process traumatic memories while they are involved in bilateral sensory brain stimulation (normally in the form of horizontal saccadic eye movements). Meta-

analyses of clinical studies have demonstrated that EMDR is an efficacious psychological intervention for PTSD and is of similar benefit to cognitive behavioral therapy (e.g. Ponniah & Hollon, 2009). However, the apparent clinical efficacy of EMDR contrasts with the lack of a coherent understanding of its neurofunctional and/or neuromorphological underpinnings. A number of putative models of the mechanism of action of eye movements have recently been investigated, such as increased inter-hemispheric connectivity, autonomic nervous system effects, or overload of working memory. However, the findings are inconsistent and further exploration is needed to clarify the most likely mode of action.

Increased inter-hemispheric connectivity was proposed to be caused by an enhanced retrieval of episodic memories via bilateral eye movements (Christman, Garvey, Propper, & Phaneuf, 2003; Parker, Relf, & Dagnall, 2008). However, practical studies that employed electroencephalogram (EEG) did not support this model. Propper, Pierce, Geisler, Christman, and Bellorado (2007) examined

\* Corresponding author. Address: FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Benito Menni CASM, CIBERSAM, Dr. Antoni Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat, Spain. Tel.: +34 936529999x1490; fax: +34 936400268.

E-mail address: [benedikt.amann@gmail.com](mailto:benedikt.amann@gmail.com) (B.L. Amann).

the effects of the eye movements on inter-hemispheric EEG coherence. Relative to a non-eye-movement control condition, a decreased and not an increased gamma frequency was found when engaging in 30 s of bilateral eye movements. Using a similar design, Samara, Elzinga, Slagter, and Nieuwenhuis (2011), found no changes in inter-hemispheric coherence; also improvements in recall were not correlated with changes in coherence.

Other authors have argued that bilateral stimulation is associated with important changes in autonomic nervous system activity (e.g. Elofsson, Scheele, Theorell, & Söndergaard, 2007; Sack, Lempa, Steinmetz, Lamprecht, & Hofmann, 2008). Evidence for reflexive pause comes from a study showing greater reductions in vividness of negative autobiographical memories and of electrodermal conductivity measures when patients were engaged in eye movements rather than an eyes stationary control condition (Barrowcliff, Gray, MacCulloch, Freeman, & MacCulloch, 2004). Sack et al. (2008) monitored psycho-physiological arousal (heart rate, heart rate variability, pre-ejection period and respiration rate) during 55 sessions of therapy with 10 PTSD patients; the clients experienced substantial de-arousal over time. Elofsson et al. (2007) also found physiological changes during EMDR, suggesting activation of the cholinergic, and inhibition of the sympathetic nervous systems. These researchers proposed that this physiological reactivity has similarities with the pattern observed during REM-sleep. However, Barrowcliff et al. (2004) argued that the 'investigatory reflex' does not explain why ratings for positive memories was also decreased, raising doubts about the importance of autonomic reactions to eye movements.

Research on working memory gives clues as to how eye movements might affect imagery. The concept of working memory (Baddeley & Hitch, 1994) includes the central executive and two subsystems: the visuo-spatial sketchpad and the phonological loop. It is proposed that the central executive can allocate information to be held 'online' in these sub-systems for later use. Whilst the central executive represents a general processor and is involved in executive functioning, the visuo-spatial sketchpad stores visuo-spatial information and the phonological loop stores verbal and auditory information. Various studies suggest that the visuo-spatial sketchpad is the subsystem where memories are held during EMDR sessions (Andrade, Kavanagh, & Baddeley, 1997; Kavanagh, Freese, Andrade, & May, 2001). The subsystems and processing resources have limited capacity, so if a secondary task such as eye movement is added, resources for recalling an aversive episode will be reduced. It is therefore hypothesized that memories will be less vivid and consequently less emotional and can be shifted to areas of long-term memory. This process, which represents a dual task or divided manipulation, has been replicated in various studies. For example, Andrade et al. (1997) compared the effects on autobiographical memories (ABM) of eight seconds of horizontal eye movements versus tapping, or exposure (the control condition). The active conditions (eye movements or tapping), produced a greater reduction in vividness/emotionality of ABM in comparison to the control condition, and eye movements were more effective than tapping. A similar study with the same design, but with longer durations of 90 s per condition (in comparison to 8 s) also reported reduced vividness/emotionality of BM due to eye movements, but no differences between tapping and the control condition (Van den Hout, Muris, Salemink, & Kindt, 2001). An Australian study confirmed that rapid lateral eye movements reduced the vividness and emotional intensity of predominantly visual images but also noted that auditory images can be reduced by an analogous auditory interference task (Kemps & Tiggeman, 2007). In a study by Gunter and Bodner (2008), participants rated unpleasant autobiographical memories whilst performing horizontal or vertical eye movements, an auditory shadowing task, or a drawing task. Eye movements, but not eyes stationary control, re-

sulted in decreased ratings of the vividness, emotionality, and completeness of those memories in all tasks.

Previous studies have directly examined the effects of eye movements on one of the subsystems of working memory, the visuo-spatial sketchpad (Lawrence, Myerson, & Abrams, 2004; Pearson & Sabraie, 2003; Postle, Idzikowski, Della Sala, Logie, & Baddeley, 2006). Results suggest that all conditions involving concurrent eye movement produced significantly greater reduction in the location span. However, to the best of our knowledge, no study has focused on the effects of eye movements on the encoding process of this material. Furthermore, a verbal presentation has not been investigated, representing the effects of eye movements on the phonological loop.

In this study, we specifically tested both subsystems of working memory, the visuo-spatial sketchpad and phonological loop using corresponding paradigms, the Corsi Cubes and the Digits Test of the Wechsler Scale and we explored how eye movements affect the information encoding.

We hypothesized that participants will improve their immediate visual and/or auditory recall when they perform a series of eye movements prior to the encoding phase.

## 2. Method

### 2.1. Sample

With ethical approval, university students of the Autonomous University of Barcelona, Spain, were invited to participate in the study. A clinical diagnostic assessment interview was undertaken with every potential participant by one of the authors (PN); individuals were excluded if they had a history of neurological or mental disorders, drug abuse or dependency, or had received EMDR within the previous three months.

We then applied the dominance test Manual of Edinburgh, selected from the Test of Barcelona (Peña-Casanova, 1991) to measure handedness. This evaluation was important as studies suggest that strong right-handers benefit more from eye movement than left-handers (e.g. Brunyé, Mahoney, Augustyn, & Taylor, 2009). The assessment of the degree of right-handedness followed the proposals from Christman et al. (2003), where values range from 10 (strong right-handers) to 50 (strong left-handers). Left-handers were excluded from the study, leaving 35 participants rated as strong right-handers and 15 as moderate right-handers.

The final sample comprised 50 healthy, right-handed participants who gave written informed consent to take part in the study and also agreed to the experiments being video-taped. The median age of the 29 females was 25.52 years (SD = 5.11 years, range 18–39 years) and of the 21 males was 27.52 years (SD = 6.25 years, range 20–40 years).

### 2.2. Materials

Experiments were programmed and executed by the DirectRT Empirisoft software, using a PC (Pentium IV 3.2 GHz) with a 19-inch Phillips monitor (Brilliance 109P4) and a resolution of 1024 \* 768 pixels working at 85 Hz. We used the memory tasks from the Wechsler Memory Scale-III, WMS-III, (Wechsler, 2000), both with the two experimental conditions described below.

### 2.3. Procedure

The two experimental tasks were performed at the Perception and Psychophysics Lab at the School of Psychology of the Autonomous University of Barcelona, Spain. All experiments were undertaken by the same researcher and performed in the same

experimental cabin. Lighting and sound conditions were of low intensity and held constant. The total duration of the experimental session was approximately 30 min, with short and controlled breaks in-between tasks. During resting periods, participants remained in the experimental cabin to prevent changes in eye pupil adaptation to light conditions.

Participants were seated in front of the screen at a distance of 35 cm, with their head supported by an adjustable chin-rest and with headphones for auditory commands. The instructions for each of the experiments were standardized and presented on the screen. Participants performed the experiments without recalling autobiographic adverse events.

We followed the experimental design reported in previous experiments (Andrade et al., 1997; Kavanagh et al., 2001; Kemps & Tiggegan, 2007; Lilley, Andrade, Turpin, Sabin-Farrell, & Holmes, 2009). To guide the eye movements of all participants during the eye movement condition, two yellow circles with a fixed diameter of 2.44 cm each, subtending 4° of visual angle, appeared for 200 ms on a black screen at 200 ms interval; the circles were horizontally aligned and separated from each other by 18 cm distance in a 27° visual angle. Participants had to follow the circles with their eyes. The total duration of each series of eye movements was 8 s and this sequence was repeated 16 times. In the static eye condition, an identical yellow circle of 2.44 cm diameter appeared for 200 ms on a black screen at 200 ms intervals flickering in the same position for 8 s. Eye movements were rigorously controlled for. All participants were videotaped and eye movements were checked by the first author, PN, during the experiment. Just in one case eye movement was not correct and the experiment had to be repeated.

The memory tasks consisted of the Corsi Cubes and the Digits Test of the Wechsler Scale-III (Wechsler, 2000), both undertaken in association with two experimental conditions: horizontal eye movement condition (EMC) and the static eye condition (SEC). Tasks and conditions were counterbalanced, so that all participants performed both experiments with both conditions. Eye movements were performed before the working memory tasks (coding phase) followed by the response phase because we aimed to specifically assess the encoding phase of the memory process. Previous research (e.g. Propper & Christman, 2008) has found that saccadic eye movements prior to memory testing improve episodic memory. We decided to follow this specific order also to avoid the interference that eye movements placed between the coding and response phases could cause.

2.4. Experiment 1: Corsi Cubes

The Corsi Cubes task (Wechsler, 2000) evaluates the recall of serial position. Classically, this test is used in clinical assessments of visuo-spatial sketchpad capacity (e.g. Lezak, Howieson, Loring, Hannay, & Fischer, 2004). Participants have to remember a series of localizations of squares which are subsequently illuminated on the screen. The first square of a series appears for one second, followed by 200 ms pause followed by the illumination of a second square, the process is then repeated until this series of the Corsi Cubes task has finished. After the coding phase of the serial positions, the participant hears a male voice saying “Answer” (response phase). The participant then uses the computer mouse to click on the squares on the screen which they recall as being illuminated previously. An auditory “click” occurs when the participant clicks inside the square, whether or not the answer is correct. Once the participant identifies one serial position correctly, the next series begins and a further cube is added. Eight additional cubes can be added, with all levels being repeated twice (maximum of 16 trials in each condition) (Fig. 1). All answers are registered on the same computer. The series was interrupted if the participant committed two errors within the same span. The visuo-spatial or Corsi span is

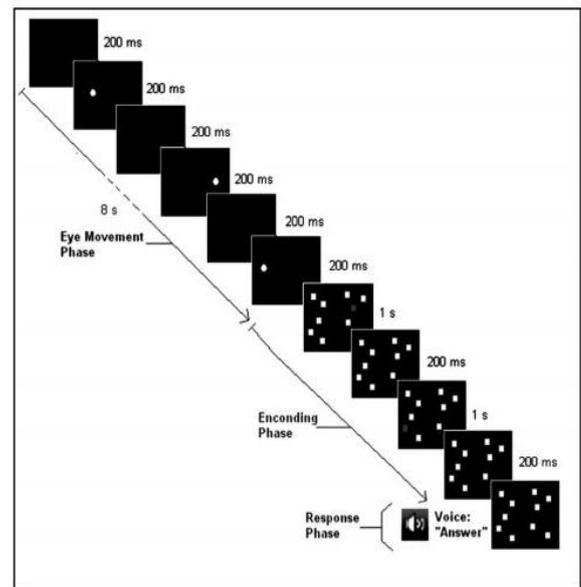


Fig. 1. Experiment of the “Corsi Cubes” in the condition eye movement starting with eye movements condition (EMC) followed by the encoding phase and ending with the response phase.

defined as the highest number of cubes recalled in correct order, with a possible range of 2–8.

In this experiment we closely followed the instructions of the manual of the Wechsler Memory Scale (Wechsler, 2000) which suggest that the transition of the codification phase and the response phase must be immediate whilst performing a memory task using the Corsi Cubes.

2.5. Experiment 2: Digits

The objective of this experiment is to evaluate the effect of horizontal saccadic eye movements on the phonological loop (e.g. Lezak et al., 2004). We used the “Digits” test of the Wechsler Memory Scale (Wechsler, 2000) in a similar manner to that employed in clinical practice.

A number of digits were spoken into stereo headphones by a male voice. Immediately after hearing the digits, a cross appears in the centre of the screen in order to indicate that the participant can start their repetition of the numbers. An external microphone then records the participant’s verbal response.

The “stopping rule” for the experiment is the point at which two consecutive errors occur in the same digit span. The span is defined as the highest number of digits recalled in correct order with a possible range of 2 to 9 (see Fig. 2).

3. Statistical analyses

All statistical analyses were performed using SPSS, version 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS INC., Chicago, IL). Student’s *t*-tests were used to examine statistical differences in the Corsi Cubes and Digits experiments. Multivariate analyses were then applied to examine whether there were order effects for EMC or SEC, and of strength of right-handedness (using mean span scores). Statistical significance was set at *p* = 0.05 for all analyses.

A priori power analysis was undertaken to compute the sample size required to obtain a power (1 - β) of 0.95 in the two-tailed paired *t*-tests (Lenth, 2006–2009). The total sample size required was 54, with a mean difference = 1 and a SD difference = 2 being

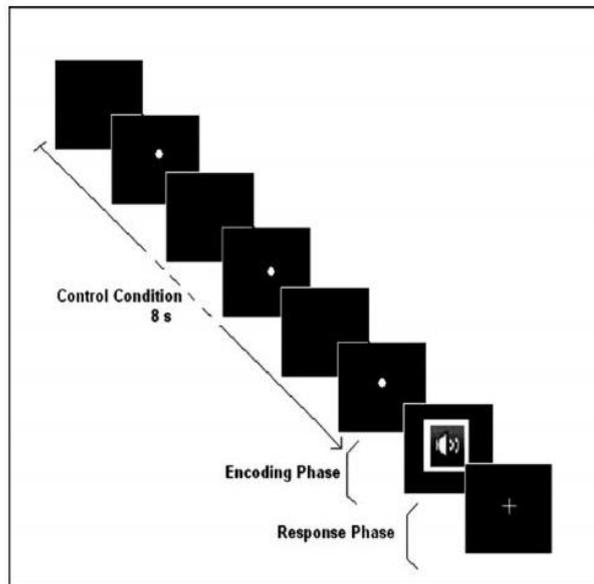


Fig. 2. Experiment "Digits" in the control condition, static eye condition (SEC). SEC condition is followed by the encoding phase and the response phase appears immediately after the encoding phase.

considered as an experimental meaningful difference in the memory span of both the Corsi Cubes and the Digits tasks.

## 4. Results

### 4.1. Experiment 1: Corsi Cubes

As shown in Fig. 3, no statistically significant differences were found in the mean visuospatial span for EMC ( $M = 6.48$ ,  $SD = 0.97$ ) versus SEC ( $M = 6.40$ ,  $SD = 1.16$ ) [ $t = 0.57$ ,  $p = 0.56$ ].

A multivariate contrast analysis between groups defined by order of the EMC and SEC (25 participants undertook "EMC followed by SEC" and 25 "SEC followed by EMC") found no significant effects in either order [ $F(1, 48) = 0$ ,  $p = 1$ ] nor spatial location span [ $F(1, 48) = 2.26$ ,  $p = 0.139$ ].

Multivariate analysis did not demonstrate any significant difference in the mean Corsi span between groups for "strong right handers" ( $N = 35$ ) versus "moderate right handers" ( $N = 15$ ) [ $F = 2.31$ ,  $p = 0.135$ ], nor any differences in the condition EMC versus SEC for these groups [ $F = 0.20$ ,  $p = 0.654$ ].

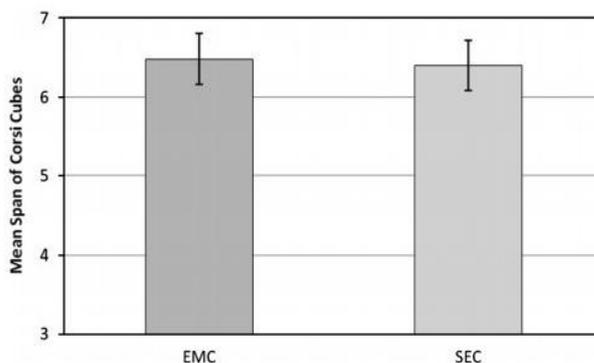


Fig. 3. Comparison of visual recall using Corsi Cubes in the EMC (eye movement condition) versus SEC (static eye condition) in 50 healthy controls.

### 4.2. Experiment 2: Digits

Student's *t*-test for repeated measures did not reveal any significant differences in the mean digit span for the EMC ( $M = 6.50$ ,  $SD = 1.03$ ) or SEC groups ( $M = 6.50$ ,  $SD = 0.90$ ) [ $t = 0$ ,  $p = 1.00$ ] (see Fig. 4).

Again, we tested for possible order effects using a multivariate contrast analysis, but no statistically significant effect was found either [ $F(1, 48) = 0$ ,  $p = 1$ ], which was also true for handedness without any significant differential effect on the digit span [ $F(1, 48) = 0.104$ ,  $p = 0.748$ ].

## 5. Discussion

In the last decade research has attempted to shed light on the possible mechanisms of action of EMDR and the importance of eye movements in the standard EMDR protocol. Various hypotheses have been investigated, such as an increase of inter-hemispheric connectivity (Christman et al., 2003; Parker et al., 2008; Propper et al., 2007; Samara et al., 2011) and the investigatory reflex (Barrowcliff et al., 2004; Eloffsson, Scheèle, Theorell, & Söndergaard, 2007; Sack et al., 2008). Both are valuable approaches but their influence is limited by inconsistent research findings and/or the fact that these models only partially explain the effect of eye movements. A further hypothesis is that eye movements overload working memory, a notion that is supported by a number of laboratory studies (Andrade et al., 1997; Gunter & Bodner, 2008; Kavanagh et al., 2001; Kemps & Tiggeman, 2007; Van den Hout et al., 2001, 2011). Eye movements that tax the working memory account lead to diminution in the vividness and emotionality of aversive memories (Andrade et al., 1997; Gunter & Bodner, 2008; Kavanagh et al., 2001; Kemps & Tiggeman, 2007; Lilley et al., 2009; Van den Hout et al., 2001, 2011). However, published experiments on the 'overload of working memory' concept (proposed as part of this process) have not yet examined the direct effect of eye movements on the encoding phase of the visuospatial sketchpad or the phonological loop.

Contrary to our original hypothesis, the experiments we report were negative with regard to the processes of immediate memory consolidation. Using the Corsi Cubes and Digits tasks, eye movements in healthy participants did not overload either of the working memory sub-systems (i.e. the visuospatial sketchpad or the phonological loop). Furthermore, we excluded the influence of possible confounders by analyzing order effects (EMC v SEC) and differences in handedness; a post hoc calculation also suggested these findings could not be explained by the study being underpowered statistically. As such, our findings challenge some of the

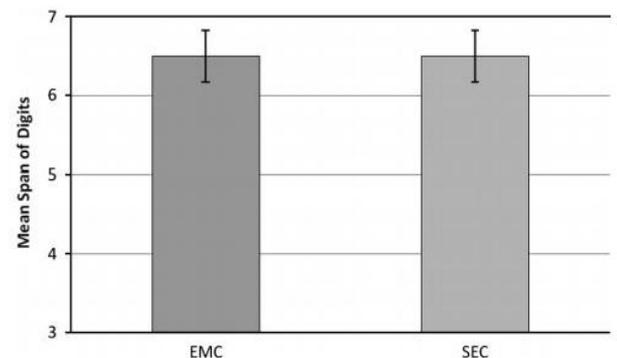


Fig. 4. Comparison of auditory recall using "Digits" in the EMC (eye movement condition) versus SEC (static eye condition) in 50 healthy controls.

previous laboratory studies suggesting eye movements overload the visuospatial sketchpad tasks and that this is a possible mechanism of action of EMDR (Andrade et al., 1997; Gunter & Bodner, 2008; Kavanagh et al., 2001; Kemps & Tiggeman, 2007; Lilley et al., 2009; Van den Hout et al., 2001, 2011). As suggested by Gunter and Bodner (2008) it is possible that the central executive plays a more decisive role in the working memory concept. They reported a profound reduction in vividness/emotionality when an executive task (e.g. the Rey Complex Figure) was undertaken, suggesting an overload of the central executive by eye movements. It is plausible therefore, that a beneficial effect of eye movements on working memory derives more from any effects on the central executive than its two sub-systems. Whether the central executive serves as the main model to explain the effects of eye movements/EMDR is open to question; as Van den Hout et al. (2011) stated in his recent study “EMDR may partly derive its beneficial effects by taxing working memory”.

The methodology employed may play a part in the findings and how they agree or disagree with previous reports. In our study we did not include autobiographical memories as our goal was not to measure changes of vividness and/or emotionality. As such, the selection of a neutral content task after the EMC or SEC conditions was important to ensure we tested only changes in the short-term memory. An aversive event would potentially have activated episodic memories and the limbic system, with subsequent physiological reactions. However, to better capture the effects of EMDR, it might be appropriate to use a paradigm which corresponds to an emotional response as well as activating episodic and working memory. In parallel with a number of other research studies (but in contrast to the standard EMDR therapy protocol), we used short, eight second intervals of eye movements (Andrade et al., 1997; Kavanagh et al., 2001; Kemps & Tiggeman, 2007; Lilley et al., 2009). We acknowledge that we might have found significant differences if larger eye movement frequencies, had been used (as described by e.g. Gunter & Bodner, 2008; Parker et al., 2008; Van den Hout et al., 2001, 2011). Repetition of the tasks might also have demonstrated delayed effects on the working memory account; this has been demonstrated by Parker and colleagues (2008) who found some positive effects on the retrieval of item, associative, and contextual information 30 min after repeating the experiment. Lastly, we used a non-clinical sample of young adults, not a clinical sample with established PTSD, which theoretically may have influenced the dose-response pattern of any effects.

Our study may encourage further research on working memory and EMDR. Similar testing of the visuospatial sketchpad and/or phonological loop could be used in clinical samples of patients with PTSD. In addition to basic psychological research, further research is needed to understand the neurobiological underpinnings of EMDR. Eye movements, for instance, might trigger and facilitate the cortical integration of traumatic memories in semantic networks during sleep. Recent findings suggest that increased exposure to early traumatic life events was associated with increased REM sleep defragmentation (Insana, Kolko, & Germain, 2012). Studies investigating REM sleep before and after EMDR therapy would help answer the question of whether EMDR stabilizes altered REM sleep architecture. Likewise, although fMRI studies are scarce in EMDR, this strategy could help to better understand the brain changes associated with PTSD and the effects of therapy (Daniels et al., 2010; Lanius et al., 2010). For instance, a recently published case report of a bipolar subsyndromal, traumatized patient showed striking improvements in the Default Mode Network after EMDR therapy, suggesting therapy had a modulating effect (Landin-Romero et al., 2013).

## 6. Conclusions

We report a first attempt to examine in healthy participants the effects of eye movement on two subcomponents of working memory: the visuospatial sketchpad and the phonological loop. We did not find any statistically significant effects of eye movements on encoding, but we emphasize the need to replicate or refute our findings and to conduct further psychological experiments using more complex paradigms in both healthy participants and clinical populations of traumatized patients. In addition, an important caveat regarding the mechanism of action of EMDR is that it is unlikely that taxing working memory will be solely responsible for its effectiveness. Also, as with other psychotherapies, various non-specific factors may have beneficial effects for clients with PTSD (Lambert & Ogles, 2009). Therefore, a wide range of measures and research strategies still need to be employed to shed light on the mechanism of action of one of the most complex but promising psychotherapeutic approaches currently available to clinicians.

## Acknowledgements

This work was supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) and by the Instituto de Salud Carlos III, Spain: The senior author BLA receives a Miguel Serret Research Contract (CP06/0359).

## References

- Andrade, J., Kavanagh, D., & Baddeley, A. (1997). Eye-movements and visual imagery: A working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 36, 209–223.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8, 485–493.
- Barrowcliff, A. L., Gray, N. S., MacCulloch, S., Freeman, T. C. A., & MacCulloch, M. J. (2004). Eye-movements reduce the vividness, emotional valence and electrodermal arousal associated with negative autobiographical memories. *The Journal of Forensic Psychiatry and Psychology*, 15, 325–345.
- Brunyé, T. T., Mahoney, C. R., Augustyn, J. S., & Taylor, H. A. (2009). Horizontal saccadic eye movements enhance the retrieval of landmark shape and location information. *Brain and Cognition*, 70, 279–288.
- Christman, S. D., Garvey, K. J., Propper, R. E., & Phaneuf, K. A. (2003). Bilateral eye movements enhance the retrieval of episodic memories. *Neuropsychology*, 17, 221–229.
- Daniels, J. K., McFarlane, A. C., Bluhm, R. L., Moores, K. A., Clark, C. R., Shaw, M. E., et al. (2010). Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: Alterations in functional connectivity. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2, 258–266.
- Elofsson, U. O., Scheele, B., Theorell, T., & Söndergaard, H. P. (2007). Physiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing. *Journal of Anxiety Disorders*, 22, 622–634.
- Elzinga, B. M., & Bremner, J. D. (2002). Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Journal of Affective Disorders*, 70, 1–17.
- Gunter, R. W., & Bodner, G. E. (2008). How eye movements affect unpleasant memories: Support for a working-memory account. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 913–931.
- Insana, S. P., Kolko, D. J., & Germain, A. (2012). Early-life trauma is associated with rapid eye movement sleep fragmentation among military veterans. *Biological Psychology*, 89, 570–579.
- Kavanagh, D. J., Freese, S., Andrade, J., & May, J. (2001). Effects of visuospatial tasks on desensitization to emotive memories. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 267–280.
- Kemps, E., & Tiggeman, M. (2007). Reducing the vividness and emotional impact of distressing autobiographical memories: The importance of modality-specific interference. *Memory*, 15, 412–422.
- Lambert, M. J., & Ogles, B. M. (2009). Using clinical significance in psychotherapy outcome research: The need for a common procedure and validity data. *Psychotherapy Research*, 19, 493–501.
- Landin-Romero, R., Novo, P., Santed, A., Vicens, V., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P., et al. (2013). Clinical and functional remission in a subsyndromal traumatized bipolar patient after EMDR therapy. *Neuropsychology*, 67, 181–184.
- Lanius, R. A., Bluhm, R. L., Coupland, N. J., Hegadoren, K. M., Rowe, B., Théberge, J., et al. (2010). Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized participants. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121, 33–40.

- Lawrence, B. M., Myerson, J., & Abrams, R. A. (2004). Interference with spatial working memory: An eye movement is more than a shift of attention. *Psychonomic Bulletin and Review*, *11*, 488–494.
- Lenth, R. V. (2006–2009). Java applets for power and sample size [Computer software]. Available from: <<http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power>>.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.W., Hannay, H.J., and Fischer, J.S. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4<sup>th</sup> Ed.). New York: Oxford University Press.
- Lilley, S. A., Andrade, J., Turpin, G., Sabin-Farrell, R., & Holmes, E. A. (2009). Visuospatial working memory interference with recollections of trauma. *British Journal of Clinical Psychology*, *48*, 309–321.
- Parker, A., Relph, S., & Dagnall, N. (2008). Effects of bilateral eye movements on the retrieval of item, associative, and contextual information. *Neuropsychology*, *1*, 136–145.
- Pearson, D. G., & Sahraie, A. (2003). Oculomotor control and the maintenance of spatially and temporally distributed events in visuo-spatial working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *56A*, 1089–1111.
- Peña-Casanova, J. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa integrado de exploración neuropsicológica*. Test Barcelona. Barcelona: Masson.
- Ponniiah, K., & Hollon, S. D. (2009). Empirically supported psychological treatments for adult acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: A review. *Depression Anxiety*, *26*, 1086–1109.
- Postle, B. R., Idzikowski, C., Della Sala, S., Logie, R. H., & Baddeley, A. D. (2005). The selective disruption of spatial working memory by eye movements. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *59*, 100–120.
- Propper, R. E., & Christman, S. D. (2008). Interhemispheric interaction and saccadic horizontal eye movements: Implications for episodic memory, EMDR, and PTSD. *Journal of EMDR Practice and Research*, *2*, 269–281.
- Propper, R. E., Pierce, J., Geisler, M. W., Christman, S. D., & Bellorardo, N. (2007). Effect of bilateral eye movements on frontal interhemispheric gamma EEG coherence: Implications for EMDR therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *195*, 785–788.
- Sack, M., Lempa, W., Steinmetz, A., Lamprecht, F., & Hofmann, A. (2008). Alterations in autonomic tone during trauma exposure using eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) – Results of a preliminary study. *Journal of Anxiety Disorders*, *22*, 1264–1271.
- Samara, Z., Elzinga, B., Slagter, H., & Nieuwenhuis, S. (2011). Do horizontal saccadic eye movements increase interhemispheric coherence? Investigation of a hypothesized neural mechanism underlying EMDR. *Frontiers in Psychiatry*, *2*, 1–9.
- Van den Hout, M., Engelhard, I., Marleen, M., Rijkeboer, M., Koekebakker, J., Hornsveld, H., et al. (2011). EMDR: Eye movements superior to beeps in taxing working memory and reducing vividness of recollections. *Behaviour Research and Therapy*, *49*, 92–98.
- Van den Hout, M., Muris, P., Salemink, E., & Kindt, M. (2001). Autobiographical memories become less vivid and emotional after eye movements. *British Journal of Clinical Psychology*, *40*, 121–130.
- Wechsler, D. (2000). *Escala de memoria de Wechsler. WMS-III*. Madrid: TEA.

**6.4. Cuarto trabajo: “25 años de Eye Movement Desensitization and Reprocessing: protocolo de aplicación, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática de su eficacia en el trastorno por estrés postraumático”**

**Novo Navarro, P.**, Landin-Romero, R., Guardiola-Wanden-Berghe, R., Moreno-Alcázar, A., Valiente-Gómez, A., Lupo, W., García, F., Fernández, I., Pérez, V. y Amann, B. L. (2016). 25 años de Eye Movement Desensitization and Reprocessing: protocolo de aplicación, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática de su eficacia en el trastorno por estrés postraumático. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, Feb 11. pii: S1888-9891(16)00019-7. doi: 10.1016/j.rpsm.2015.12.002.



## Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



### REVISIÓN

## 25 años de Eye Movement Desensitization and Reprocessing: protocolo de aplicación, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática de su eficacia en el trastorno por estrés postraumático

Patricia Novo Navarro<sup>a,b,c</sup>, Ramón Landin-Romero<sup>d,e,f,g</sup>, Rocio Guardiola-Wanden-Berghe<sup>b,c</sup>, Ana Moreno-Alcázar<sup>c,d</sup>, Alicia Valiente-Gómez<sup>c,d</sup>, Walter Lupo<sup>h</sup>, Francisca García<sup>i</sup>, Isabel Fernández<sup>j</sup>, Víctor Pérez<sup>b,c</sup> y Benedikt L. Amann<sup>c,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal, Doctorado de Psiquiatría y Psicología Clínica, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD), Consorci Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, España

<sup>d</sup> FIDMAG Research Foundation, Germanes Hospitalàries, Barcelona, España

<sup>e</sup> Neuroscience Research Australia, Sydney, Australia

<sup>f</sup> School of Medical Sciences, University of New South Wales, Sydney, Australia

<sup>g</sup> ARC Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Sydney, Australia

<sup>h</sup> Clínica Logos, Barcelona, España

<sup>i</sup> EMDR España, Madrid, España

<sup>j</sup> Psychotraumatology Research Center, Milán, Italia

Recibido el 9 de octubre de 2015; aceptado el 21 de diciembre de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular;  
Trastorno por estrés postraumático;  
Revisión sistemática;  
Psicoterapia;  
Mecanismo de acción

**Resumen** El tratamiento de desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular (EMDR de sus siglas en inglés: eye movement desensitization and reprocessing) es una terapia relativamente novedosa que de forma progresiva ha ido ganando popularidad en el tratamiento del trastorno por estrés postraumático. El objetivo de este trabajo es introducir el protocolo estándar EMDR, ofrecer una revisión de las hipótesis actuales sobre su mecanismo de acción y analizar la evidencia científica disponible sobre su eficacia clínica en pacientes adultos con diagnóstico de trastorno por estrés postraumático. Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las bases de datos PubMed y PsycINFO con los términos «eye movement desensitization and reprocessing» y «posttraumatic stress disorder» y sus contracciones en inglés «EMDR» y «PTSD». Se obtuvieron como resultado 15 ensayos controlados aleatorizados de elevada calidad metodológica que compararon EMDR con tratamientos no específicos, lista de espera y con

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [benedikt.amann@gmail.com](mailto:benedikt.amann@gmail.com) (B.L. Amann).

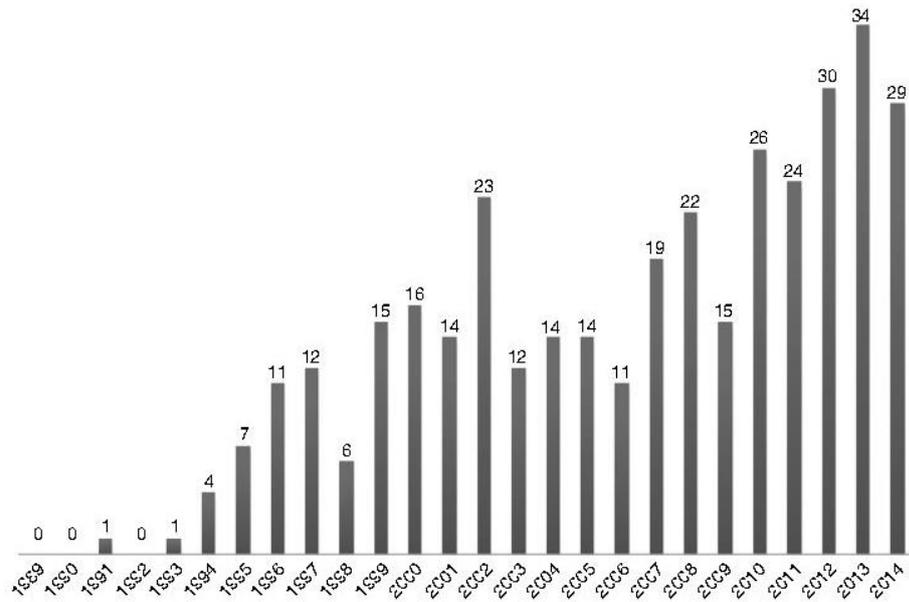


Figura 1 Evolución en el número de publicaciones de desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular indexadas en PubMed en el periodo 1989-2014.

horizontales, para desensibilizar el malestar provocado por los recuerdos traumáticos y consecuentemente lograr el reprocesamiento y la integración de estos dentro de las memorias biográficas normalizadas del paciente<sup>11</sup>.

El protocolo estándar actual incluye 8 fases que se describen brevemente a continuación:

- 1) Historia del paciente: en esta primera fase el terapeuta se centra en evaluar la historia de apego del paciente y en identificar los episodios traumáticos y su relación con la sintomatología actual. También se recogen los antecedentes médicos y los problemas físicos actuales. A continuación, se explican las bases y fundamentos de la terapia y se elabora un plan de tratamiento, seleccionando los recuerdos traumáticos a trabajar siguiendo siempre el esquema temporal pasado-presente-futuro.
- 2) Preparación del paciente: en la segunda fase se ensayan las diferentes modalidades de estimulación bilateral:
  - Movimientos oculares horizontales: el terapeuta mueve los dedos en el plano horizontal dentro del campo visual del paciente para que el sujeto los siga con la mirada, manteniendo la cabeza inmóvil, a un ritmo de 2 movimientos por segundo, con un total de 30-40 movimientos aproximadamente.
  - «Tapping»: consiste en golpear de manera suave y alternante los dorsos de las manos del paciente, que debe tener apoyadas sobre sus rodillas, también a un ritmo de 2 golpes por segundo, aunque el ritmo e intensidad puede variar en función del paciente.
  - Estimulación auditiva bilateral: pueden ser tonos o música bilateralizada proporcionada a través de unos auriculares que se le facilitan al paciente.
- 3) Evaluación de los aspectos primarios del recuerdo: este paso consiste fundamentalmente en acceder al recuerdo traumático e identificar las cogniciones, emociones y sensaciones físicas corporales asociadas a este.

El terapeuta pregunta al paciente cuál es la imagen que representa la peor parte del recuerdo traumático y qué cognición negativa autorreferida, generalizable y enunciada en tiempo presente tiene asociada a esa imagen (por ejemplo, «soy un fracaso»). A continuación se le pide al paciente que identifique la cognición positiva más adecuada para remplazar a la negativa. Esta nueva cognición debe expresar lo que el paciente desearía creer sobre sí mismo al pensar en la imagen (por ejemplo, «soy una persona válida»). El paciente valora en una escala de 1 a 7 (donde 1 es completamente falso y 7 completamente verdadero) en qué grado la cognición positiva es cierta cuando piensa en la imagen traumática del recuerdo. Finalmente, el paciente identifica qué emociones siente cuando trae a la mente la experiencia traumática y la cognición negativa, así como el nivel de alteración en unidades de malestar subjetivo. Para ello se utiliza la escala Subjective Units of Distress (Escala de Unidad Subjetiva de Perturbación) puntuada de 0 a 10, siendo 10 el máximo nivel de malestar y 0 el mínimo.

- 4) Desensibilización del recuerdo: el terapeuta solicita al paciente que traiga a su mente la imagen traumática junto con la cognición negativa, la emoción asociada y el malestar físico que esta le genera en el momento actual, y se inicia la estimulación bilateral (movimiento ocular, «tapping» o estimulación auditiva) de 30-40 s. Por lo general, se aconseja utilizar los movimientos oculares, pero si en algún caso no son bien tolerados por el paciente, puede recurrirse a las otras 2 modalidades de estimulación bilateral. Durante las tandas de estimulación el terapeuta indica al paciente que sea un mero observador de lo que está sucediendo y que no haga ningún tipo de valoración. Tras cada tanda de estimulación se deja un tiempo para que el paciente exprese lo que haya pensado o sentido, sin que el terapeuta haga ningún comentario, valoración o interpretación. Una vez deja

de surgir material nuevo y la imagen traumática ya no produce malestar en el presente (obteniendo una puntuación en la escala Subjective Units of Distress de 0 o 1 como máximo) se pasa a la siguiente fase.

- 5) Instalación de la cognición positiva: en este momento el terapeuta le pide al paciente que traiga a la mente la cognición positiva y la asocie a la experiencia original. A continuación se vuelven a realizar tandas de estimulación bilateral haciendo unir la cognición positiva con el recuerdo original.
- 6) Examen corporal: se solicita al paciente que cierre los ojos y se concentre en la experiencia original, en la cognición positiva, y que observe su cuerpo por si apareciese algún tipo de sensación. En el caso de que el paciente manifieste alguna sensación negativa o desagradable, el terapeuta iniciará la estimulación bilateral hasta que esta desaparezca. Si la sensación es positiva, se reforzará con tandas de estimulación bilateral de 10-12 s.
- 7) Cierre: se explican los posibles efectos que pueden aparecer tras la sesión de EMDR, como, por ejemplo, la aparición de «insights», nuevos pensamientos, recuerdos e incluso sueños o pesadillas, y se ofrecen recomendaciones sobre lo que se debe hacer en cada caso.
- 8) Reevaluación: tiene como objetivo valorar los posibles efectos que el paciente haya podido experimentar desde la última sesión y reevaluar el recuerdo trabajado para comprobar si se ha procesado de forma funcional.

Tanto el número de sesiones dedicadas a cada fase como el número de fases trabajadas en cada sesión pueden variar de un paciente a otro.

### Hipótesis de funcionamiento de EMDR

EMDR es una psicoterapia ecléctica con elementos compatibles con la mayor parte de los enfoques psicológicos<sup>11</sup>. Por ejemplo, la importancia de los recuerdos de la infancia se ajusta claramente al modelo psicodinámico, mientras que el ejercicio de conservar la imagen del trauma en la mente se asemeja a la exposición en imaginación que se utiliza en la TCC centrada en el trauma<sup>12</sup>. Además de ser un método centrado en el cliente con una base experiencial, EMDR se ajusta al concepto de las evaluaciones positivas y negativas de uno mismo, que tiene raíces profundas en el campo de la terapia fenomenológica y humanista<sup>13</sup>. Por todo ello, algunos autores han propuesto que la eficacia de EMDR es debida fundamentalmente a los efectos comunes de las diferentes terapias<sup>14</sup>. Sin embargo, Shapiro y Maxfield<sup>15</sup> proponen un modelo teórico donde muestran datos de que la estimulación bilateral rítmica es un elemento fundamental e imprescindible en el tratamiento con EMDR. El marco teórico propuesto por Shapiro para explicar la eficacia clínica observada con EMDR es el Adaptive Information Processing model, AIP-model o procesamiento de la información hacia un estado adaptativo, que implica recuperar la información de experiencias negativas anteriores para reintegrarla en un esquema emocional y cognitivo positivo<sup>11</sup>. El componente integral del EMDR es mantener la atención en un doble foco, en el recuerdo traumático y en la estimulación bilateral rítmica, siendo este estado atencional fundamental al tener la capacidad de inducir

determinadas condiciones fisiológicas que activan el procesamiento de la información. Hipotéticamente, la estimulación bilateral puede desbloquear los centros de procesamiento de información del cerebro, creando una conexión entre la información adversa anterior y una respuesta a un estímulo corriente no traumático. La estimulación bilateral suscita una respuesta de relajación y una serie de respuestas fisiológicas que al conectarse con la información almacenada sobre experiencias adversas anteriores, generan una nueva información que es reintegrada de forma funcional.

Dado el marco teórico propuesto por Shapiro, el estudio del papel de la estimulación bilateral, y en mayor medida de los movimientos oculares, ha originado la curiosidad de muchos investigadores interesados en el EMDR. Las primeras investigaciones sobre el efecto de los movimientos oculares se llevaron a cabo de la mano de Wilson et al.<sup>16</sup> y Andrade et al.<sup>17</sup>. A partir de los resultados de estos trabajos se han propuesto 3 hipótesis principales para explicar el efecto de los movimientos oculares.

La primera hipótesis postula que los movimientos oculares aumentan la conexión interhemisférica. Según este modelo, los síntomas del TEPT se deben a un fallo en el procesamiento de las memorias episódicas. Los movimientos oculares bilaterales facilitarían la interacción interhemisférica mediante un aumento de la activación y la conectividad neuronal que promovería el procesamiento de la información. Como resultado se mejoraría la capacidad de recordar todos los elementos del evento traumático y se facilitaría la integración de la memoria episódica en la memoria semántica<sup>18-20</sup>. Sin embargo, algunos estudios recientes de electroencefalograma no dan soporte a esta primera teoría al demostrar que los movimientos oculares no facilitan la comunicación entre los 2 hemisferios cerebrales<sup>20,21</sup>. Esto ha dado pie a que se propongan dentro de este modelo otro tipo de mecanismos relacionados con cambios en la conectividad funcional cerebral<sup>22</sup>.

La segunda propuesta que se ha planteado sostiene que los movimientos oculares provocan cambios fisiológicos similares a los que se producen durante la fase del sueño REM (del inglés «rapid eye movement», movimiento ocular rápido)<sup>23</sup>. Este modelo sostiene que la integración de la memoria episódica a la memoria semántica se produce mientras dormimos. Los movimientos oculares bilaterales repetidos activarían mecanismos neurológicos similares a los de la fase REM a través de una respuesta de orientación, permitiendo así la integración de las memorias traumáticas. Existe un primer estudio controlado que muestra una mejoría de alteraciones del sueño en pacientes con TEPT que reciben EMDR en comparación con un grupo control<sup>24</sup>. Dentro del modelo fisiológico, algunos autores también han propuesto que la estimulación bilateral activaría un reflejo exploratorio que pone al organismo en estado de alerta; en el contexto de la terapia, al no existir un estímulo peligroso real, se produciría una respuesta de relajación que conllevaría una disminución del «arousal», facilitando así el reprocesamiento y la integración de la memoria traumática<sup>25-28</sup>.

La tercera y última hipótesis promulga que los movimientos oculares inducen una tarea atencional dual exigente que tiene un efecto «agotador» sobre la memoria de trabajo<sup>29</sup>. Ya que la memoria de trabajo tiene una capacidad limitada, la tarea atencional dual de (i) mantener «online» el

contenido traumático y sus características asociadas y, al mismo tiempo, (ii) la concentración en los movimientos oculares bilaterales, podría alterar la calidad del almacenamiento de las memorias traumáticas, disminuyendo la intensidad de la memoria episódica y, con ello, los síntomas del TEPT<sup>30</sup>. Algunos autores, como Gunter y Bodner<sup>29</sup>, evidencian que los recuerdos desagradables que se trabajan durante las sesiones de EMDR se mantienen en la agenda visoespacial, uno de los componentes de la memoria de trabajo que se encarga de sostener y manipular información visual o espacial. Según los autores, a medida que progresa la terapia, el contenido almacenado va perdiendo su vivacidad y emocionalidad debido a que los movimientos oculares agotan los recursos del procesamiento.

### Recomendación por parte de asociaciones clínicas internacionales

La evidencia científica con respecto a la eficacia de EMDR en el tratamiento del TEPT ha sido reconocida por distintas asociaciones internacionales. La Asociación Americana de Psiquiatría le ha concedido un nivel de confianza II, equivalente a «recomendación con fiabilidad clínica moderada»<sup>31</sup>. La Asociación Americana de Psicología considera este tratamiento con «un fuerte soporte investigador»<sup>32</sup>. Según el National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica)<sup>33</sup>, el EMDR se puede recomendar con un grado de evidencia A para el tratamiento de TEPT en adultos con el respaldo de 11 estudios controlados y aleatorizados. Además, en 2013, el EMDR ha sido integrado en la guía de la Organización Mundial de la Salud como primera opción en el tratamiento del TEPT en adultos, niños y adolescentes<sup>34</sup>.

### Revisión sistemática de estudios sobre la eficacia clínica de EMDR en el TEPT

La evidencia científica sobre el tratamiento con EMDR ha sido recogida en distintas revisiones y metaanálisis. El primer metaanálisis sobre la eficacia de EMDR fue publicado por Davidson y Parker en 2001<sup>14</sup> e incluyó 34 estudios. Los resultados mostraron que la terapia EMDR era igual de efectiva que otras técnicas de exposición. En otro metaanálisis conducido en 2006, Seidler y Wagner<sup>35</sup> reportaron que el EMDR y la TCC centrada en el trauma tendían a ser igualmente eficaces en el tratamiento del TEPT. En la misma línea, la revisión sistemática de Bisson et al.<sup>4</sup> en 2013 concluyó que el EMDR y la TCC centrada en el trauma tenían efectos muy similares e indicaron que ambos tratamientos tenían un mayor respaldo empírico que los programas de manejo de estrés. Finalmente, un metaanálisis publicado en 2014 que incluyó 26 ensayos controlados y aleatorizados ha encontrado que la terapia con EMDR reduce significativamente los síntomas de TEPT, la depresión y la ansiedad<sup>36</sup>.

### Objetivos

Esta revisión tiene como objetivo identificar, sintetizar y evaluar críticamente la investigación sobre el tratamiento EMDR en adultos con TPEP según diagnóstico del DSM-IV.

La creciente popularidad de EMDR, el aumento del número de estudios disponibles en bases de datos y la reciente publicación de protocolos adaptados a otras enfermedades mentales (por ejemplo, Amann et al.<sup>37</sup>) evidencian que dicha revisión es oportuna. Si bien existen revisiones anteriores en esta área<sup>4,35</sup>, estas incluyeron estudios de dudosa calidad metodológica y adoptaron un enfoque predominantemente narrativo. La revisión actual ofrece un avance al identificar e incluir 15 estudios controlados y aleatorizados que fueron evaluados según la escala de Jadad<sup>38</sup> para determinar su calidad metodológica. Esta escala considera los sesgos referidos a la aleatorización, el enmascaramiento y las pérdidas de seguimiento, pudiéndose obtener una puntuación en una escala que va de 0 a 5 puntos, considerando 5 puntos como un ensayo clínico aleatorizado riguroso y menos de 3 puntos un ensayo clínico de pobre calidad. En este trabajo se seleccionaron aquellas investigaciones que obtuvieron una puntuación igual o mayor a 3.

Por último, este trabajo se ha conducido usando una metodología de revisión sistemática que establece una evaluación crítica de los métodos de investigación y de los resultados de los estudios incluidos, la adaptación al castellano de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses<sup>39,40</sup>, que es un conjunto de 27 ítems basados en la evidencia que establecen los criterios mínimos para la presentación de informes en revisiones sistemáticas y metaanálisis.

### Método

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los artículos científicos que han evaluado la eficacia de EMDR para el tratamiento del TEPT. Estos artículos se han identificado a través de la búsqueda bibliográfica utilizando técnicas de revisión sistemática. Siguiendo el Tesoro de la Biblioteca Nacional de Medicina (Medical Subject Heading Terms, MeSH) y el de la Asociación Americana de Psicología (Psychological Index Terms) se decidió utilizar como términos de búsqueda más apropiados «eye movement desensitization and reprocessing» y «posttraumatic stress disorder», al igual que sus contracciones en inglés «EMDR» y «PTSD». La ecuación de búsqueda final fue definida utilizando la unión booleana con el conector OR en cada una de las 2 ecuaciones. Las bases de datos consultadas fueron Medline (vía PubMed) y PsycINFO. La búsqueda fue acotada desde el 1/1/1984 a 31/12/2014, se limitó a humanos y no se utilizó ningún «subheading» ni «tags», siendo los campos de búsqueda todos los campos («all field»). Así mismo, se llevó a cabo una búsqueda de literatura secundaria con el fin de acotar otras vías de publicación. De esta forma, se examinaron la bibliografía de los artículos seleccionados de la búsqueda principal con el objetivo de detectar estudios que no habían sido identificados en la búsqueda computarizada.

La selección final de los artículos se llevó a cabo siguiendo los siguientes criterios de inclusión: (i) artículos originales publicados en revistas sometidas a revisión por pares; (ii) población adulta (mayor de 16 años); (iii) pacientes con diagnóstico de TEPT según criterios DSM, siendo la versión utilizada la correspondiente al año de publicación del trabajo original: DSM-III-R (APA, 1987), DSM-IV (APA, 1994) o DSM-IV-TR (APA, 2000), y (iv) un diseño de ensayo controlado.

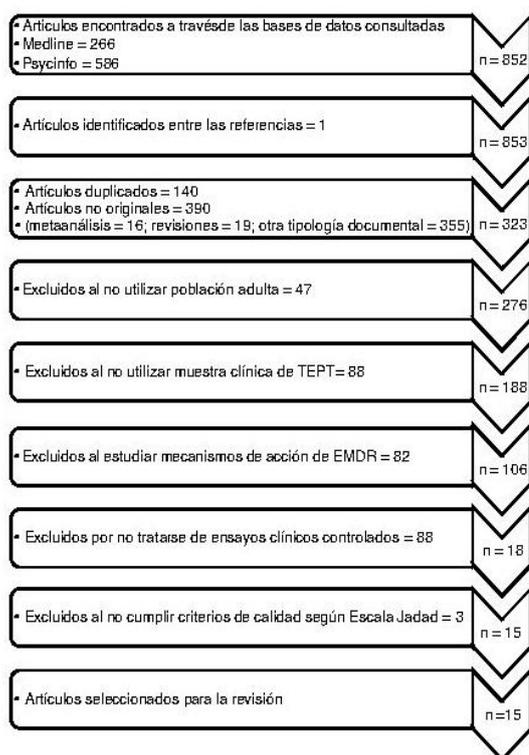


Figura 2 Metodología de búsqueda (diagrama de flujo).

Los criterios de exclusión fueron: (i) estudios no originales (revisiones, metaanálisis, otra tipología experimental); (ii) estudios de los mecanismos básicos de acción de EMDR, y (iii) estudios cuasiexperimentales (de un solo grupo o de caso único). Los estudios fueron seleccionados por los autores PNN y BLA. Las divergencias fueron resueltas por RGWB.

Tras la selección de los 18 artículos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos se administró la escala de Jadad para evaluar la calidad metodológica de cada ensayo clínico<sup>38</sup>. Para el análisis estadístico se calcularon frecuencias absolutas y relativas a través del software para Windows SPSS 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

## Resultados

La figura 2 representa un diagrama de flujo detallando la selección de los estudios. Se identificaron un total de 852 trabajos originales, de los cuales 266 fueron encontrados en Medline y 586 en PsycINFO. Al revisar las listas bibliográficas de los artículos encontrados se seleccionó un trabajo que no había sido recuperado en la búsqueda primaria. Comparando ambas búsquedas se encontraron 140 trabajos duplicados y 390 artículos no originales que fueron eliminados, obteniendo 323 artículos originales. De los 323 artículos obtenidos, 305 fueron excluidos al no utilizar población adulta ( $n=47$ ), al no utilizar muestra clínica de TEPT ( $n=88$ ), al estudiar un mecanismo de acción de EMDR ( $n=82$ ) y por no tratarse de ensayos clínicos controlados ni aleatorizados ( $n=88$ ). Tras la administración del cuestionario de Jadad, se excluyeron 3 trabajos debido a su escasa calidad técnica, resultando en la selección final de los 15 artículos incluidos en esta revisión con una

calidad metodológica media de 4 puntos (Jadad). En líneas generales, se observó que la calidad metodológica de los ensayos clínicos es adecuada, así como que ha mejorado con el paso de los años. Además de los criterios de Jadad, se revisaron el número de sesiones, la replicabilidad de los tratamientos y/o si estuvieron manualizados, la capacitación de los terapeutas y la supervisión de la terapia por parte de un evaluador independiente. El trabajo cumple también con la mayoría de los criterios Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (19 de 27 criterios), exceptuando los referidos al estudio cuantitativo de los resultados.

El análisis de la producción científica actual representa las siguientes estadísticas: la media de edad de los artículos fue  $11,73 \pm 1,37$  años (IC 95% 8,79-14,67), con un mínimo de 2 y un máximo de 20 años. La obsolescencia de los artículos analizada mediante la mediana (índice de Burton-Kebler) fue de 12 años y el índice de Price de 13,33 (porcentaje de artículos de menos de 5 años).

## Ensayos clínicos de EMDR en el trastorno por estrés postraumático

### EMDR versus grupo en lista de espera y/o tratamientos no específicos

De los 15 ensayos clínicos incluidos (tabla 1), 4 estudios compararon la eficacia de EMDR con tratamientos no específicos<sup>41-44</sup>. Todos estos estudios mostraron una mejoría clínica significativa en EMDR en relación con otros tratamientos. La calidad metodológica media de estos trabajos fue de 4,5 puntos (Jadad).

Específicamente, EMDR ha sido comparado con lista de espera<sup>41,44</sup>, con escucha activa siguiendo el modelo de Rogers<sup>43</sup> y con «counseling»<sup>42</sup>. En aquellos estudios que evaluaron la sintomatología del TEPT mediante autoinformes y entrevistas clínicas estandarizadas, EMDR mostró una disminución significativa de los síntomas de TEPT, además de los síntomas de depresión y ansiedad con respecto al grupo de tratamiento no específico. Algunos estudios también mostraron una disminución significativa de los síntomas disociativos<sup>41</sup> y la mejora del autoconcepto<sup>43</sup> en la intervención con EMDR en comparación con pacientes en listas de espera o que no recibieron tratamiento específico alguno.

En 3 de los 4 estudios incluidos el efecto terapéutico de EMDR se mantuvo a los 3 meses<sup>42</sup>, a los 6 meses<sup>41</sup>, y a los 35 meses<sup>44</sup> de seguimiento. En algunos estudios se observó una relación entre la mejoría de la sintomatología debida al aumento de la fidelización del tratamiento<sup>41,44</sup> y la mejora del nivel de formación de los terapeutas<sup>42-44</sup>.

### EMDR versus tratamientos específicos

Se encontraron 11 ensayos clínicos en los que se comparó la eficacia de EMDR con otros tratamientos específicos<sup>45-55</sup>. EMDR ha sido comparado con respecto a la exposición en imaginación prolongada<sup>45,49,51</sup>, relajación muscular<sup>45,51</sup>, relajación muscular asistida por biofeedback<sup>46</sup>, TCC centrada en el trauma<sup>50</sup>, exposición prolongada con reestructuración cognitiva<sup>48</sup>, programa de inoculación de estrés<sup>50</sup>, tratamiento farmacológico<sup>53</sup>, técnicas de expresión emocional<sup>54</sup> y terapia ecléctica breve<sup>55</sup>.

**Tabla 1** Estudios de eficacia de desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular en trastorno por estrés postraumático en adultos (n = 15)

Nombre del estudio	Jedad: 3-5	N	Intervenciones comparadas	Población tratada (n)	Número de sesiones, experiencia EMDR, evaluador/fidelidad	Seguimiento	Resultados	Conclusiones principales
1 Vaughan et al. (1994) <sup>45</sup>	3	36	EMDR Exposición en imaginación Relajación muscular aplicada Lista de espera	12 13 11 17 fase inicial (posteriormente se aleatorizaron entre las intervenciones)	EMDR: 3-5 sesiones Exposición en imaginación: 3-5 sesiones Relajación muscular aplicada: 3-5 sesiones Lista de espera: 2-3 semanas Experiencia: NI Evaluador/fidelidad: NI	3 meses	Escalas heteroadministradas: SI-PTSD Escalas autoadministradas: IES, STAI, BDI, HRSD	Todos los grupos mejoraron significativamente en comparación a lista de espera y los beneficios se mantuvieron en el seguimiento a 3 meses. Los resultados indican que EMDR es más eficaz para imágenes intrusivas tras la finalización del tratamiento
2 Rothbaum (1997) <sup>41</sup>	3	18	EMDR Lista de espera	10 8	EMDR: 3 sesiones. Lista de espera: NI. Experiencia: NI. Evaluador/fidelidad: sí	3 meses	Escalas autoadministradas: PSS-SR, IES, BDI, STAI	EMDR mejoró significativamente la sintomatología TEPT y en síntomas depresivos tras el tratamiento
3 Marcus et al. (1997) <sup>42</sup>	5	67	EMDR Cuidado convencional	33 34	EMDR: 3 sesiones. Cuidado convencional: 3 sesiones. Experiencia: nivel i y ii (3-5 años). Evaluador/fidelidad: no	Trabajo de seguimiento; Marcus et al. (2004). 3 y 6 meses.	Escalas heteroadministradas: GAF. Escalas autoadministradas: M-PTSD, PSS-SR, IES, STAI, SLC-90, SUD	EMDR mostró una mejoría significativa y con mayor rapidez que el grupo control en las medidas de TEPT, depresión, ansiedad y síntomas generales. En el seguimiento los resultados se mantienen estables
4 Scheck et al. (1998) <sup>43</sup>	5	60	EMDR Escucha activa	30 30	EMDR: 2 sesiones. Escucha activa: 2 sesiones. Experiencia: nivel i y ii. Evaluador/fidelidad: no	3 meses	Escalas heteroadministradas: PTSD-I. Escalas autoadministradas: BDI, STAI, PENN, IES, TSCS	EMDR mostró una mejoría significativa en ansiedad, depresión, autoconcepto y sintomatología TEPT. En el seguimiento a los 3 meses la diferencia entre grupos disminuye

25 años de EMDR: protocolo de aplicación, hipótesis de funcionamiento y revisión sistemática

Tabla 1 (continuación)

Nombre del estudio	Jadad: 3-5	N	Intervenciones comparadas	Población tratada (n)	Número de sesiones, experiencia EMDR, evaluador/fidelidad	Seguimiento	Resultados	Conclusiones principales
5 Carlson et al. (1998) <sup>46</sup>	3	35	EMDR Relajación biofeedback asistida Lista de espera	10 13 12	EMDR: 12 sesiones. Relajación biofeedback asistida: 12 sesiones. Tratamiento habitual: 6 semanas. Experiencia: NI. Evaluador/fidelidad: sí	3 meses	Escalas heteroadministradas: CAPS Escalas autoadministradas: SI-PTSD-SR, Mississippi, IES, STAI, BDI	EMDR mostró mejora significativa con respecto a las otras 2 condiciones en ansiedad, depresión y sintomatología TEPT tras el tratamiento y en el seguimiento
6 Devilly y Spence (1999) <sup>47</sup>	3	23	EMDR TCC centrado en trauma	12 11	EMDR: 8 sesiones. TCC centrado en trauma: 9 sesiones. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	3 meses	Escalas heteroadministradas: PTSD-I. Escalas autoadministradas: STAI, BDI, SLC-90, SUD, PPD, CMS, IES, PSS-SR, CEQ, DEVS-T	TCC centrado en trauma es superior a EMDR en ansiedad y sintomatología TEPT tras el tratamiento y en el seguimiento
7 Power et al. (2002) <sup>48</sup>	4	72	EMDR Exposición prolongada con reestructuración cognitiva Lista de espera	27 21 24	EMDR: 10 sesiones. Exposición prolongada con reestructuración cognitiva: 10 sesiones. Lista de espera: 10 semanas. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	15 meses	Escalas heteroadministradas: CAPS, MADRS, HAM-A Escalas autoadministradas: SI-PTSD-SR, IES, BDI, STAI, HADS	EMDR y exposición prolongada se mostraron más eficaces que la lista de espera. EMDR con mayor reducción en depresión y mejor funcionamiento social tras el tratamiento. Tras seguimiento: leve ganancia en síntomas depresivos
8 Ironson et al. (2002) <sup>49</sup>	3	22	EMDR Exposición prolongada	10 12	EMDR: 6 sesiones. Exposición prolongada (12): 6 sesiones. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	3 meses	Escalas autoadministradas: PSS-SR, BDI, SUD, DES	Ambos igual de eficaces en síntomas TEPT y depresión tras el tratamiento y en seguimiento. EMDR más rápido y menos tasa de abandonos

**Tabla 1** (continuación)

	Nombre del estudio	Jadad: 3-5	N	Intervenciones comparadas	Población tratada (n)	Número de sesiones, experiencia EMDR, evaluador/fidelidad	Seguimiento	Resultados	Conclusiones principales
9	Lee et al. (2002) <sup>50</sup>	3	24	EMDR Programa de inoculación al estrés con exposición prolongada	12 12	EMDR: 7 sesiones. Programa de inoculación al estrés: 7 sesiones. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	3 meses	Escalas heteroadministradas: SI-PTSD Escalas autoadministradas: MMPI-K, IES, BDI	EMDR se mostró más eficaz en síntomas intrusivos tras el tratamiento y mayor ganancia en síntomas depresivos y TEPT en el seguimiento
10	Taylor et al. (2003) <sup>51</sup>	4	60	EMDR Exposición prolongada Entrenamiento en relajación	19 22 19	EMDR: 8 sesiones. Exposición prolongada: 8 sesiones. Entrenamiento en relajación: 8 sesiones. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	No hay seguimiento.	Escalas heteroadministradas: SCID-IV, CAPS Escalas autoadministradas: PSS-SR, BDI	La exposición prolongada produce mejoras significativas en síntomas evitativos y reexperimentación. EMDR y la relajación no difieren ni en eficacia ni en velocidad
11	Rothbaum et al. (2005) <sup>52</sup>	4	60	EMDR Exposición prolongada Lista de espera	20 20 20	EMDR: 9 sesiones. Exposición prolongada: 9 sesiones. Lista de espera: 4-5 semanas. Experiencia: NI. Evaluador/fidelidad: NI	6 meses	Escalas heteroadministradas: CAPS All, SLESQ, SCID-NP. Escalas autoadministradas: PSS-SR, IES, BDI, DES, STAI	EMDR y exposición prolongada se muestran igual de eficaces en depresión, disociación y ansiedad tras el tratamiento y en el seguimiento. Ambos son superiores a lista de espera
12	Van der Kolk et al. (2007) <sup>53</sup>	5	88	EMDR Fluoxetina Placebo	29 19 29	EMDR: 8 sesiones. Fluoxetina: 8 sesiones. Placebo: 8 semanas. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	6 meses	Escalas heteroadministradas: CAPS, SCID-I, SCID-II. Escalas autoadministradas: BDI	Se encuentran datos de la superioridad de EMDR tras tratamiento y en seguimiento en la reducción de la sintomatología TEPT y la depresión

Tabla 1 (continuación)

Nombre del estudio	Jadad: 3-5	N	Intervenciones comparadas	Población tratada (n)	Número de sesiones, experiencia EMDR, evaluador/fidelidad	Seguimiento	Resultados	Conclusiones principales
13 Hogberg et al. (2007) <sup>44</sup>	5	24	EMDR Lista de espera	13 11	EMDR: 5 sesiones. Lista de espera: 8 semanas. Experiencia: nivel I y II. Evaluador/fidelidad: sí	Trabajo de seguimiento; Hogberg et al. (2008) <sup>72</sup> , 35 meses	Escalas heteroadministradas: SCID-I, GAF, HAMA-A, HAMA-D. Escalas autoadministradas: IES, BAI, SDI, WHO-10	EMDR muestra mejoría significativa en criterios de TEPT tras el tratamiento, así como en ansiedad y depresión. En Hogberg et al. (2008), los resultados se mantienen estables a los 35 meses
14 Karatzias et al. (2011) <sup>54</sup>	5	46	EMDR Técnicas de expresión emocional	23 23	EMDR: 8 sesiones. Técnicas de expresión emocional: 8 sesiones. Lista de espera: 8 semanas. Experiencia: NI. Evaluador/fidelidad: sí	3 meses.	Escalas heteroadministradas: CAPS. Escalas autoadministradas: PCL-C, HADS-D, HADS-A, SWLS	Las 2 intervenciones con beneficios terapéuticos significativos postintervención y en el seguimiento, pero una parte de los pacientes con EMDR experimentaron cambios clínicos más pronunciados
15 Nijdam et al. (2012) <sup>55</sup>	5	140	EMDR Terapia ecléctica breve	70 70	EMDR: 15 sesiones. Terapia ecléctica breve: 15 sesiones. Experiencia: nivel I. Evaluador/fidelidad: sí	No hay seguimiento	Escalas heteroadministradas: SI-PTSD, SCID-I. Escalas autoadministradas: IES, HADS	Ambos tratamientos son igual de eficaces para reducir síntomas TEPT, indicándose que los efectos de EMDR son más rápidos

All: Assault Information Interview (Entrevista de Información de Asalto); BAI: Beck Anxiety Inventory (Inventario de Ansiedad de Beck); BDI: Beck Depression Inventory (Inventario de Depresión de Beck); CAPS: Clinician-Administered PTSD Scale (Entrevista Clínica Estructurada para TEPT); CEQ: Credibility/Expectancy Questionnaire (Cuestionario de Expectativa/Credibilidad); CMS: Mississippi Scale for Civilian PTSD (Escala de Misipipi para civiles con TEPT); DES: Dissociative Experiences Scale (Escala de Experiencias Disociativas); DEVS-T: Distress Evaluation Scale for Treatment (Escala de Evaluación de Estrés por el Tratamiento); EMDR: eye movement desensitization and reprocessing (desensibilización y reprocesamiento por movimiento ocular); GAF: Global Assessment of Functioning (Escala de Evaluación de Actividad Global); HADS-A: The Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (Inventario Hospitalario de Ansiedad y Depresión-Escala de Ansiedad); HADS-D: The Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression (Inventario Hospitalario de Ansiedad y Depresión-Escala de Depresión); HAMA-A: Hamilton Anxiety Rating Scale-Anxiety (Inventario Hospitalario de Hamilton de Ansiedad-Escala de Ansiedad); HAMA-D: Hamilton Anxiety Rating Scale-Depression (Inventario Hospitalario de Hamilton de Ansiedad-Escala de Depresión); HRSD: Hamilton Rating Scale for Depression (Escala de Hamilton para Depresión); IES: Impact of Event Scale (Escala del Impacto del Evento); Jadad: escala que mide la calidad metodológica de los estudios; MADRS: The Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Escala de Montgomery-Absberg de Depresión); Mississippi: Mississippi Scale for Combat-Related PTSD (Escala de Misipipi para TEPT relacionada con el combate); MMPI-K: Minnesota Multiphasic Personality Inventory K-Scale (Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota Escala K); M-PTSD: Modified PTSD Scale (Escala Modificada para TEPT); NI: no se informa; PCL-C: Posttraumatic Stress Disorder Checklist, civilians version (Lista de Síntomas de Estrés Posttraumático, versión para civiles); PENN: Penn Inventory for Posttraumatic Stress Disorder (Inventario de Penn para Trastorno por Estrés Posttraumático); PPD: Personal Problem Definition Questionnaire (Cuestionario de Problemas Personales); PSS-SR: PTSD Symptom Scale Self-Report (Escala de Síntomas de TEPT autoadministrada); PTSD: post-traumatic stress disorder; PTSD-I: PTSD Interview (Entrevista TEPT); SCID-I: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (Entrevista Estructurada para los diagnósticos del Eje I según DSM-IV); SCID-II: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (Entrevista Estructurada para los diagnósticos del Eje II según DSM-IV); SCID-IV: Structured Clinical Interview for DSM Disorders IV; SCID-NP: Structured Clinical Interview for DSM-IV Non-Patients Version (Entrevista Estructurada para No Pacientes, según DSM-IV); SDI: Social Disability Index (Índice de dificultad social); SI-PTSD: Davidson's Structured Interview for PTSD (Entrevista Estructurada de Davidson para TEPT); SLC-90: Symptom Checklist-90 (Test de los 90 síntomas); SLESQ: Stressful Life Events Screening Questionnaire (Cuestionario de Cribado de Eventos Vitales Estresantes); SR: self-report; STAI: State-Trait Anxiety Inventory (Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado); SUD: Subjective Units of Distress (Unidades Subjetivas de Estrés); SWLS: Satisfaction with Life Scale (Escala de Satisfacción Vital); TCC: terapia cognitivo-conductual; TEPT: trastorno por estrés posttraumático; TSCS: Tennessee Self-Concept Scale (Escala de Autoconcepto de Tennessee); WHO-10: World Health Organization Ten Well-Being Scale (Escala de Bienestar de la Organización Mundial de la Salud).

EMDR se mostró igual de eficaz que otras técnicas específicas en 5 estudios (Jadad 3,8 puntos). El primero comparó EMDR con relajación muscular y la exposición en imaginación, no encontrándose diferencias significativas entre grupos<sup>45</sup>. En la misma línea, 2 ensayos clínicos observaron que no hubo diferencias significativas cuando se comparó EMDR con la exposición prolongada<sup>49,52</sup>, mostrándose ambas intervenciones igual de útiles a la hora de abordar el tratamiento de TEPT. Sin embargo, en el estudio de Ironson et al.<sup>49</sup> se observó que EMDR fue más rápido a la hora de disminuir los síntomas y fue mejor tolerado por los pacientes, ya que se registró una menor tasa de abandonos. Karatzias et al.<sup>54</sup> mostraron que EMDR y las técnicas de liberación emocional produjeron beneficios terapéuticos significativos, aunque señalaron que existió una proporción ligeramente mayor en relación con la mejoría clínica en el grupo que recibió EMDR. Los autores plantean que estos resultados fueron debidos a que ambas terapias comparten elementos fundamentales, como por ejemplo, la desensibilización, la distracción y la exposición. Por último, Nijdam et al.<sup>55</sup> compararon el EMDR con terapia ecléctica breve y encontraron que ambos tratamientos fueron igual de eficaces para reducir los síntomas de TEPT, con la indicación de que los efectos de EMDR fueron más rápidos.

Cuatro ensayos clínicos con una calidad media de 3,8 puntos (Jadad) obtuvieron resultados favorables en EMDR en comparación a técnicas específicas. La comparación de EMDR vs. el entrenamiento en relajación asistida por biofeedback<sup>46</sup> mostró resultados a favor de EMDR en la reducción de los síntomas de ansiedad, depresión y TEPT tras el tratamiento y en el seguimiento a los 3 meses. En el trabajo de Power et al.<sup>48</sup> se encontró que EMDR fue superior a la exposición prolongada con reestructuración cognitiva en la reducción de los síntomas depresivos y en la mejoría del funcionamiento social tras el tratamiento, con un mantenimiento de estos efectos a los 15 meses de seguimiento. En la misma línea, EMDR mostró una mayor eficacia respecto al programa de inoculación de estrés con exposición progresiva<sup>50</sup> en los síntomas de evitación y reexperimentación de TEPT tras el tratamiento y en el seguimiento a los 3 meses. Solo un estudio ha comparado la eficacia de EMDR con el tratamiento farmacológico. Van der Kolk et al.<sup>53</sup> compararon a un grupo de pacientes con TEPT que recibieron tratamiento EMDR con respecto a un grupo de pacientes que recibieron tratamiento placebo y otro grupo que recibió tratamiento con antidepresivos. Los resultados indicaron que la intervención con EMDR fue más efectiva que la farmacoterapia en lograr una reducción sustancial y sostenida a los 6 meses, tanto de los síntomas del TEPT como de depresión en la mayoría de los pacientes.

Por último, se encontraron 2 ensayos con resultados desfavorables en EMDR con una calidad metodológica media de 3,5 puntos (Jadad). Devilly y Spence (1999) compararon la eficacia de EMDR respecto a la TCC centrada en el trauma. Los resultados indicaron que la TCC fue más eficaz y mejor tolerada que EMDR tras el tratamiento y en el seguimiento a los 3 meses. En el segundo estudio, Taylor et al.<sup>51</sup> mostraron que la exposición prolongada fue más efectiva que EMDR para disminuir síntomas evitativos y de reexperimentación, así como más rápida en disminuir los síntomas evitativos.

## Discusión

Con motivo del 25 aniversario desde la introducción del EMDR, el presente trabajo pretende ilustrar de forma breve la historia y el desarrollo de este tratamiento, revisando su protocolo básico de administración, mostrando los resultados de estudios emergentes sobre su mecanismo de acción y revisando su eficacia clínica. Se ha realizado una revisión sistemática de ensayos controlados y aleatorizados de adecuada calidad metodológica en población adulta con diagnóstico de TEPT según criterios DSM-IV. La revisión se ha conducido de acuerdo con los criterios de calidad metodológica estandarizados para la conducción de revisiones sistemáticas.

Desde su introducción, el EMDR ha generado un debate considerable en la comunidad clínica y científica debido principalmente al papel de la estimulación bilateral como componente activo de tratamiento (y más concretamente de los movimientos oculares) y a la incertidumbre acerca de que su eficacia sea debida al solapamiento de elementos con otras técnicas psicoterapéuticas. Los movimientos oculares fueron descritos originalmente como el componente «crucial» de EMDR<sup>6</sup>. Este argumento fue posteriormente revisado<sup>9</sup>, concluyendo que la atención dual es el mecanismo responsable del efecto de EMDR. Algunos estudios han evidenciado una contribución única de los movimientos oculares en el éxito de la intervención<sup>13,17,56,57</sup>, mientras que otros no han encontrado diferencias en el resultado al comparar el mismo procedimiento con y sin movimientos oculares<sup>14,58</sup>. Estos estudios son difíciles de comparar al diferir considerablemente en términos metodológicos. Un metaanálisis reciente, de todas formas, encontró una contribución significativa de los movimientos oculares en procesamiento de recuerdos emocionales<sup>59</sup>. Los resultados de este estudio no estuvieron exentos de controversia al surgir acusaciones de mala praxis en el desarrollo de la investigación<sup>60</sup> y una refutación posterior<sup>61</sup>.

Por otro lado, el debate de hasta qué punto los mecanismos responsables de su efecto difieren o no sustancialmente de aquellos que operan en la TCC centrada en el trauma o en la exposición estándar es estéril desde el punto de vista metodológico, debido a la falta de conocimiento y de consenso sobre cuáles son los mecanismos biológicos que operan en general en todas las psicoterapias. La TCC centrada en el trauma consiste en una combinación de técnicas de exposición e intervenciones cognitivas, mientras que el EMDR es una psicoterapia ecléctica que incorpora un conjunto de procedimientos y protocolos estructurados. Aunque muchos de los procedimientos parecen solaparse con la TCC centrada en el trauma, el National Institute for Health and Care Excellence ha afirmado que los 2 enfoques son diferentes al requerir programas de formación específicos<sup>33</sup>. En un artículo publicado en 2002, Rogers y Silver<sup>62</sup> describen en detalle las diferencias entre cómo se emplean protocolos de EMDR y de exposición, un componente clave de la TCC centrada en el trauma.

El protocolo básico de administración de EMDR es un procedimiento parsimonioso y minuciosamente detallado, lo que facilita tanto su uso clínico como el escrutinio científico. La mayoría de los estudios que han explorado el mecanismo de acción de EMDR se han centrado en el estudio de

una parte de la terapia EMDR, la estimulación bilateral, y más en concreto en el estudio del movimiento ocular. De estos trabajos han surgido fundamentalmente 3 propuestas del posible efecto que pueda ejercer la estimulación bilateral: la sobrecarga de los recursos de memoria, el descenso del «arousal» fisiológico o la mejora de la conectividad de los hemisferios cerebrales. Estos modelos teóricos, que a menudo se solapan entre sí, muestran direcciones para futuras investigaciones que aboguen por una mayor claridad conceptual y coherencia.

En los últimos años el nivel de sofisticación de los estudios sobre el mecanismo de acción de EMDR ha crecido exponencialmente. Cabe destacar un estudio llevado a cabo por Landin-Romero et al.<sup>63</sup> mediante técnicas de neuroimagen funcional, en el que demostraron por primera vez que EMDR tiene la capacidad de modular los patrones de activación y desactivación de la red neuronal por defecto, un sistema cerebral que se ha vinculado principalmente con el pensamiento autobiográfico e introspectivo de la persona. Sin embargo, con muy pocas excepciones, la mayoría de estos estudios tienen importantes limitaciones metodológicas y, en consecuencia, sus resultados deben ser considerados preliminares, por lo que las hipótesis sobre los efectos biológicos subyacentes a EMDR son, de momento, predominantemente especulativas.

Finalmente, en este trabajo se ha presentado una revisión sistemática de 15 estudios aleatorizados y controlados que han comparado la eficacia de EMDR en el tratamiento del TEPT en relación con otras intervenciones psicoterapéuticas. De acuerdo con las recomendaciones de diferentes asociaciones internacionales de psicología y psiquiatría, y pese a que este trabajo no presenta un análisis cuantitativo de los resultados, se puede señalar que existen suficientes estudios de elevada calidad metodológica que indican que EMDR tiene al menos la misma eficacia terapéutica que la TCC centrada en el trauma. Además, algunos estudios parecen indicar que EMDR se muestra más eficaz a la hora de disminuir los síntomas en un menor periodo de tiempo y que es una terapia mejor tolerada por los pacientes<sup>5,49,51</sup>.

Cabe destacar que los primeros estudios conducidos en EMDR fueron criticados por aspectos relacionados con la metodología utilizada<sup>64</sup>, principalmente la ausencia de un grupo de control que permitiese aislar el posible efecto placebo de la intervención<sup>25,65</sup>, la ausencia de evaluaciones a doble ciego<sup>45</sup>, la confianza exclusiva en las medidas proporcionadas por autoinformes y la ambigüedad en cuanto a la gravedad y el diagnóstico de TEPT. Desde el punto de vista de los clínicos especialistas en EMDR<sup>11</sup>, también se señalan algunos factores que han podido interferir a la hora de no observar efectos positivos del tratamiento, como el número insuficiente de sesiones de EMDR<sup>25,43,66</sup> y/o la administración de la psicoterapia por profesionales poco entrenados<sup>41</sup> o que no han seguido el protocolo debidamente. Se puede observar cómo estos problemas metodológicos se han tratado de ir solventando en estudios más recientes, objetivándose cómo la calidad metodológica en general aumenta, así como la mejora de los criterios propuestos del ámbito más clínico de EMDR. Se observa la inclusión de ramas de comparación con técnicas específicas, entrevistas clínicas y autoinformes estandarizados para la evaluación de la sintomatología<sup>51,53</sup>, evaluadores ciegos a las condiciones de intervención<sup>49,50</sup> y

profesionales cualificados con formación y años de experiencia aplicando EMDR<sup>44</sup>.

Es importante mencionar que EMDR se está abriendo camino en el tratamiento de otras enfermedades psiquiátricas comórbidas al TEPT o eventos traumáticos como las adicciones<sup>67</sup>, el trastorno bipolar<sup>37,68</sup>, la depresión unipolar<sup>69</sup> o la psicosis<sup>70,71</sup>, y que actualmente ya se cuenta con evidencia científica preliminar en estudios controlados aleatorizados con resultados prometedores.

En conclusión, cada vez hay más estudios clínicos, revisiones y metaanálisis que aportan datos sobre la efectividad y la seguridad de EMDR para tratar el TEPT, situándola al mismo nivel que otros tratamientos de elección como la TCC centrada en el trauma. Sin embargo, la investigación en EMDR está todavía en sus inicios. Aún son necesarios más estudios para comprender mejor su mecanismo de acción y las bases neurobiológicas subyacentes a la terapia. Finalmente, también son necesarios un mayor número de ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada para reforzar los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la efectividad de EMDR en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de TEPT y confirmar los primeros resultados positivos en otras enfermedades mentales con trauma como comorbilidad.

### Conflicto de intereses

Francisca García es la presidenta de la Asociación de EMDR de España e Isabel Fernández la presidenta de la Asociación de EMDR europea. Benedikt L. Amann, Ramón Landin-Romero y Walter Lupo han sido invitados como ponentes a varios congresos nacionales e internacionales de EMDR.

### Agradecimientos

Esta revisión ha sido apoyada por la Asociación Europea y Española de EMDR, el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), con varias becas del Plan Nacional de I+D+i, por el Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Plan Nacional 2008-2011 y 2013-2016, y The European Regional Development Fund (FEDER): contrato de estabilización (CES 12/024) y becas FIS (PI07/1278, PI10/02622 and PI/15/02242) para Benedikt L. Amann.

### Bibliografía

1. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Post-traumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:1048-60.
2. Vieweg WV, Julius DA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hettner JM, Pandurangi AK. Posttraumatic stress disorder: Clinical features, pathophysiology, and treatment. *Am J Med*. 2006;119:383-90.
3. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV). 4th ed. Barcelona: Masson; 1995.
4. Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12:CD003388.
5. McGuire TM, Lee CW, Drummond PD. Potential of eye movement desensitization and reprocessing therapy in the treatment

- of post-traumatic stress disorder. *Psychol Res Behav Manag.* 2014;7:273–83.
6. Shapiro F. Eye movement desensitization: A new treatment for post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1989;20:211–7.
  7. Shapiro F. EMDR: In the eye of a paradigm shift. *Behavior Therapist.* 1994;17:153–7.
  8. Shapiro F. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Evaluation of controlled PTSD research. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1996;27:209–18.
  9. Shapiro F. *Desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols and procedures.* 2nd ed. New York: Guilford Press; 2001.
  10. Shapiro F. EMDR 12 years after its introduction: Past and future research. *J Clin Psychol.* 2002;58:1–22.
  11. Shapiro F. *Desensibilización y procesamiento por movimiento ocular.* 2.ª ed. México: Pax México; 2005.
  12. Cusack K, Spates CR. The cognitive dismantling of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD). *J Anxiety Disord.* 1999;13:87–99.
  13. Van den Hout M, Muris P, Salemink E, Kindt M. Autobiographical memories become less vivid and emotional after eye movements. *Br J Clin Psychol.* 2001;40:121–30.
  14. Davidson PR, Parker KC. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): A meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 2001;69:305–16.
  15. Shapiro F, Maxfield L. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Information processing in the treatment of trauma. *J Clin Psychol.* 2002;58:933–46.
  16. Wilson DL, Silver SM, Covi WG, Foster S. Eye movement desensitization and reprocessing: Effectiveness and autonomic correlates. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1996;27:219–29.
  17. Andrade J, Kavanagh D, Baddeley A. Eye-movements and visual imagery: A working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *Br J Clin Psychol.* 1997;36 Pt 2:209–23.
  18. Christman SD, Garvey KJ, Propper RE, Phaneuf KA. Bilateral eye movements enhance the retrieval of episodic memories. *Neuropsychology.* 2003;17:221–9.
  19. Parker A, Relph S, Dagnall N. Effects of bilateral eye movements on the retrieval of item, associative, and contextual information. *Neuropsychology.* 2008;22:136–45.
  20. Propper RE, Pierce J, Geisler MW, Christman SD, Bellowado N. Effect of bilateral eye movements on frontal interhemispheric gamma EEG coherence: Implications for EMDR therapy. *J Nerv Ment Dis.* 2007;195:785–8.
  21. Samara Z, Elzinga BM, Slagter HA, Nieuwenhuis S. Do horizontal saccadic eye movements increase interhemispheric coherence? Investigation of a hypothesized neural mechanism underlying EMDR. *Front Psychiatry.* 2011;2:4.
  22. Nieuwenhuis S, Elzinga BM, Ras PH, Berends F, Duijs P, Samara Z, et al. Bilateral saccadic eye movements and tactile stimulation, but not auditory stimulation, enhance memory retrieval. *Brain Cogn.* 2013;81:52–6.
  23. Stickgold R. EMDR: A putative neurobiological mechanism of action. *J Clin Psychol.* 2002;58:61–75.
  24. Raboni MR, Alonso FF, Tufik S, Suchecki D. Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:209.
  25. Wilson SA, Becker LA, Tinker RH. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for psychologically traumatized individuals. *J Consult Clin Psychol.* 1995;63:928–37.
  26. Barrowcliff ALGN, MacCulloch S, Freeman TCA, MacCulloch MJ. Eye-movements reduce the vividness, emotional valence and electrodermal arousal associated with negative autobiographical memories. *J Forens Psychiatry Psychol.* 2004;15:325–45.
  27. MacCulloch MJ, Feldman P. Eye movement desensitization treatment utilises the positive visceral element of the investigatory reflex to inhibit the memories of post-traumatic stress disorder: A theoretical analysis. *Br J Psychiatry.* 1996;169:571–9.
  28. Sack M, Lempa W, Steinmetz A, Lamprecht F, Hofmann A. Alterations in autonomic tone during trauma exposure using eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)—Results of a preliminary investigation. *J Anxiety Disord.* 2008;22:1264–71.
  29. Gunter RW, Bodner GE. How eye movements affect unpleasant memories: Support for a working-memory account. *Behav Res Ther.* 2008;46:913–31.
  30. Smeets MA, Dijs MW, Pervan I, Engelhard IM, van den Hout MA. Time-course of eye movement-related decrease in vividness and emotionality of unpleasant autobiographical memories. *Memory.* 2012;20:346–57.
  31. *Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder.* Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2004.
  32. APA Presidential Task Force on Evidence-Based Practice. *Evidence-based practice in psychology.* *Am Psychol.* 2006;61:271–85.
  33. National Institute for Clinical Excellence. *Posttraumatic stress disorder (PTSD): The management of adults and children in primary and secondary care.* London: NHS; 2005.
  34. World Health Organization. *Guidelines for the management of conditions specifically related to stress.* Geneva: WHO; 2013.
  35. Seidler GH, Wagner FE. Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: A meta-analytic study. *Psychol Med.* 2006;36:1515–22.
  36. Chen YR, Hung KW, Tsai JC, Chu H, Chung MH, Chen SR, et al. Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014;9:e103676.
  37. Amann BL, Batalla R, Blanch V, Capellades D, Carvajal MJ, Fernández I, et al. The EMDR therapy protocol for bipolar disorder. In: Luber M, editor. *Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) scripted protocols and summary sheets: Treating trauma, anxiety and mood-related conditions.* New York: Springer; 2015. p. 223–87.
  38. Jadad AR, Enkin M, editores. *Randomized controlled trials: Questions, answers and musings* Oxford. Blackwell; 2007.
  39. Urrútia G, Bonfill X. [PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses] *Spanish. Med Clin (Barc).* 2010;135:507–11.
  40. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Open Med.* 2009;3:e123–30.
  41. Rothbaum BO. A controlled study of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of posttraumatic stress disorder sexual assault victims. *Bull Menninger Clin.* 1997;61:317–34.
  42. Marcus SV, Marquis P, Sakai C. Controlled study of treatment of PTSD using EMDR in an HMO setting. *Psychother Theor Res Pract Train.* 1997;34:307–15.
  43. Scheck MM, Schaeffer JA, Gillette C. Brief psychological intervention with traumatized young women: The efficacy of eye movement desensitization and reprocessing. *J Trauma Stress.* 1998;11:25–44.
  44. Hogberg G, Pagani M, Sundin O, Soares J, Aberg-Wistedt A, Tärnell B, et al. On treatment with eye movement desensitization and reprocessing of chronic post-traumatic stress disorder in public transportation workers—A randomized controlled trial. *Nord J Psychiatry.* 2007;61:54–61.
  45. Vaughan K, Armstrong MS, Gold R, O'Connor N, Jenneke W, Tarrier N. A trial of eye movement desensitization compared to image habituation training and applied muscle relaxation in post-traumatic stress disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 1994;25:283–91.

46. Carlson JG, Chemtob CA, Rusnak K, Hedlund NL, Muraoka MY. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 1998;11:3–24.
47. Devilly GJ, Spence SH. The relative efficacy and treatment distress of EMDR and a cognitive-behavior trauma treatment protocol in the amelioration of posttraumatic stress disorder. *J Anxiety Disord*. 1999;13:131–57.
48. Power KG, McGoldrick T, Brown K, Buchanan R, Sharp D, Swanson V, et al. A controlled comparison of eye movement desensitization and reprocessing versus exposure plus cognitive restructuring versus waiting list in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Psychol Psychother*. 2002;9:299–318.
49. Ironson G, Freund B, Strauss JL, Williams J. Comparison of two treatments for traumatic stress: A community-based study of EMDR and prolonged exposure. *J Clin Psychol*. 2002;58:113–28.
50. Lee C, Gavriel H, Drummond P, Richards J, Greenwald R. Treatment of PTSD: Stress inoculation training with prolonged exposure compared to EMDR. *J Clin Psychol*. 2002;58:1071–89.
51. Taylor S, Thordarson DS, Maxfield L, Fedoroff IC, Lovell K, Ogradniczuk J. Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: Exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *J Consult Clin Psychol*. 2003;71:330–8.
52. Rothbaum BO, Astin MC, Marsteller F. Prolonged exposure versus eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for PTSD rape victims. *J Trauma Stress*. 2005;18:607–16.
53. Van der Kolk BA, Spinazzola J, Blaustein ME, Hopper JW, Hopper EK, Korn DL, et al. A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: Treatment effects and long-term maintenance. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:37–46.
54. Karatzias T, Power K, Brown K, McGoldrick T, Begum M, Young J, et al. A controlled comparison of the effectiveness and efficiency of two psychological therapies for posttraumatic stress disorder: Eye movement desensitization and reprocessing vs. emotional freedom techniques. *J Nerv Ment Dis*. 2011;199:372–8.
55. Nijdam MJ, Gersons BP, Reitsma JB, de Jongh A, Olff M. Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitization and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2012;200:224–31.
56. Kavanagh DJ, Freese S, Andrade J, May J. Effects of visuospatial tasks on desensitization to emotive memories. *Br J Clin Psychol*. 2001;40:267–80.
57. Lee CW, Drummond PD. Effects of eye movement versus therapist instructions on the processing of distressing memories. *J Anxiety Disord*. 2008;22:801–8.
58. Cahill SP, Carrigan MH, Frueh BC. Does EMDR work? And if so, why? A critical review of controlled outcome and dismantling research. *J Anxiety Disord*. 1999;13:5–33.
59. Lee CW, Cuijpers P. A meta-analysis of the contribution of eye movements in processing emotional memories. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2013;44:231–9.
60. Devilly GJ, Ono M, Lohr JM. The use of meta-analytic software to derive hypotheses for EMDR. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2014;45:223–5.
61. Lee CW, Cuijpers P. What does the data say about the importance of eye movement in EMDR? *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2014;45:226–8.
62. Rogers S, Silver SM. Is EMDR an exposure therapy? A review of trauma protocols. *J Clin Psychol*. 2002;58:43–59.
63. Landin-Romero R, Novo P, Vicens V, McKenna PJ, Santés A, Pomarol-Clotet E. EMDR therapy modulates the default mode network in a subsyndromal, traumatized bipolar patient. *Neuropsychobiology*. 2013;67:181–4.
64. Lohr JM, Kleinknecht RA, Tolin DF, Barrett RH. The empirical status of the clinical application of eye movement desensitization and reprocessing. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1995;26:285–302.
65. Grainger RD, Levin C, Allen-Byrd L, Doctor RM, Lee H. An empirical evaluation of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) with survivors of a natural disaster. *J Trauma Stress*. 1997;10:665–71.
66. Lytle RA, Hazlett-Stevens H, Borkovec TD. Efficacy of eye movement desensitization in the treatment of cognitive intrusions related to a past stressful event. *J Anxiety Disord*. 2002;16:273–88.
67. Perez-Dandieu B, Tapia G. Treating trauma in addiction with EMDR: A pilot study. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46:303–9.
68. Novo P, Landin-Romero R, Radua J, Vicens V, Fernandez I, Garcia F, et al. Eye movement desensitization and reprocessing therapy in subsyndromal bipolar patients with a history of traumatic events: A randomized, controlled pilot-study. *Psychiatry Res*. 2014;219:122–8.
69. Hase M, Balmaceda UM, Hase A, Lehnung M, Tumani V, Huchzermeyer C, et al. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in the treatment of depression: A matched pairs study in an inpatient setting. *Brain Behav*. 2015;5:e00342.
70. Van den Berg DP, De Bont FA, Van der Meugel BM, De Roos C, De Jongh A, Van Minnen A, et al. Prolonged exposure vs eye movement desensitization and reprocessing vs waiting list for posttraumatic stress disorder in patients with a psychotic disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:259–67.
71. Van den Berg DP, De Bont FA, Van der Meugel BM, De Roos C, De Jongh A, Van Minnen A, et al. Trauma-focused treatment in PTSD patients with psychosis: Symptom exacerbation, adverse events, and revictimization. *Schizophr Bull*. 2015. pii: sbv172.
72. Hogberg G, Pagani M, Sundin O, Soares J, Aberg-Wistedt A, Tärnell B, et al. Treatment of post-traumatic stress disorder with eye movement desensitization and reprocessing: outcome is stable in 35-month follow-up. *Psychiatry Res*. 2008;159:101–8.

## **7. DISCUSIÓN**

El presente trabajo de tesis expone los beneficios en sintomatología afectiva y traumática del primer ensayo clínico de EMDR en una muestra de pacientes con diagnóstico de TB con síntomas subsindrómicos que refieren haber sufrido eventos traumáticos. Acompañando a este trabajo, se engloba la mejoría clínica y el inesperado hallazgo de la normalización en la red por defecto en la RMf de una paciente con TB-II. El resultado obtenido abre posiblemente otro camino de investigación en cuanto al mecanismo de acción de EMDR, la modulación de la red por defecto, que requiere estudios adicionales y con muestras más grandes de RMf. Ambos estudios son estudios pilotos y se debe interpretar los resultados con prudencia. Además, aumentando la literatura sobre el mecanismo de acción de EMDR, se incluye un trabajo experimental que encuentra que los movimientos oculares no tienen un efecto directo sobre la memoria de trabajo. Por último, se complementa la tesis con un abordaje global del desarrollo clínico y científico del tratamiento EMDR. Lo que se realiza a través de un artículo de revisión donde se presenta el protocolo básico de administración, los posibles mecanismos de acción de los movimientos oculares y una revisión sistemática de EMDR en el TEPT como herramienta segura, útil y basada en la evidencia científica.

### **7.1. Primer trabajo**

El ensayo clínico piloto de EMDR en pacientes con TB subsindrómicos encontró un efecto estadísticamente significativo de EMDR en la sintomatología hipomaníaca y subdepresiva tras la finalización de la terapia EMDR con respecto al grupo TAU. Durante el seguimiento a los 6 meses se mantenía la mejoría en síntomas afectivos pero se perdió la significancia. La disminución significativa de la sintomatología de trauma se obtuvo tras el tratamiento y se mantenía en el recuerdo más aversivo hasta la visita de

seguimiento de los 6 meses. Este estudio proporciona la primera prueba de que el paciente con diagnóstico de TB con síntomas subsindrómicos e historia de eventos traumáticos es susceptible a una terapia dirigida al trauma, de forma congruente con los resultados de pacientes con psicosis y TEPT (de Bont y cols., 2013; van den Berg y cols., 2015; van den Berg y van der Gaag, 2012; Van Der Vleugel y cols., 2012). Son los primeros indicios que se puede tratar de forma segura pacientes con enfermedad mental grave y antecedentes traumáticas con EMDR y no excluir a priori estas personas de los tratamientos dirigidos al trauma.

La discusión de la mejoría de los síntomas subsindrómicos es de relevancia clínica ya que como se ha introducido, estos síntomas además de ser frecuentes (Judd y Akiskal, 2003; Merikangas y cols., 2011), están asociados con un curso clínico más tórpido en el TB: pacientes con síntomas subsindrómicos sufren de mayor número de recaídas (Judd y cols., 2008; Eugene S Paykel, Abbott, Morriss, Hayhurst, y Scott, 2006; Perlis y cols., 2006; Radua y cols., 2016), mayor riesgo suicida (Merikangas y cols., 2011; Novick y cols., 2010), mayor afectación funcional (Marangell y cols., 2009) y mayor comorbilidad (Kessler y cols., 2006; Marangell y cols., 2009; Nusslock y Frank, 2011). Además, es relevante destacar que el tamaño de efecto encontrado en este ensayo, de moderado a fuerte, obtiene mayor consideración clínica si tenemos en cuenta que partimos de una sintomatología afectiva leve (aunque clínicamente importante) y donde encontrar cambios significativos es de mayor dificultad que en estados de mayor gravedad clínica. Las terapias dirigidas a mejorar síntomas subsindrómicos son de alta importancia pero la evidencia hasta la fecha es limitada. A nivel farmacológico hay cierta evidencia de un efecto positivo de litio (Keller y cols., 1992), lamotrigina (Frye y cols., 2006) o olanzapina (Janenawasin y cols., 2002). Además, hay indicios de intervenciones psicosociales como nuestro estudio de EMDR o un nuevo programa para

mejorar el funcionamiento de los pacientes bipolares (Solé y cols., 2015; Torrent y cols., 2013) o mindfulness (Lahera y cols., 2014). Es posible que en el futuro el abordaje con más potencial de los síntomas subsindrómicos sea más en forma de intervenciones psicoterapéuticas y menos con tratamientos psicofarmacológicos. Existe por ejemplo el riesgo por prescripción de antidepresivos o antipsicóticos (típicos) de empeorar el equilibrio anímico a largo plazo.

La discusión de la disminución significativa de la sintomatología depresiva, hipomaniaca y trauma tras el tratamiento con EMDR es de relevancia clínica. Es intuitivo que el tratamiento de los síntomas del trauma comórbidos podría producir una reducción (en parte) de los síntomas depresivos en pacientes con TB, el hecho de que los síntomas hipomaniacos también mejoraran (y de manera más sólida) es más difícil de explicar. En este sentido es importante tener en cuenta los estudios epidemiológicos sobre las características clínicas de TB (Hayes y cols., 2015; Merikangas y cols., 2011; World Health Organisation, 2016) y las elevadas tasas de correlación entre TB y TEPT, al alrededor de 20% (Hernández y cols., 2013). También llama la atención que pacientes con TEPT tienen un riesgo alto de desarrollar una depresión unipolar pero curiosamente aún dicho riesgo es más elevado para síntomas maníacos, o sea, un TB (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes y Nelson, 1995). En esta línea, otra visión de la comorbilidad de TB y TEPT se publicó en una revisión del tema en la revista “Molecular Psychiatry” (Rakofsky, Ressler y Dunlop, 2012). Los autores proponen un modelo neurobiológico de un complejo “TB-TEPT” que subraya el papel de la reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro (en inglés, “brain derived neurotrophic factor”, BDNF, en adelante). El BDNF no solamente contribuye al inicio de las dos enfermedades dentro de la misma persona sino también a un curso más tórpido a largo plazo por cambios

epigenéticos y más reducciones de BDNF en el contexto de retraumatizaciones a lo largo de la enfermedad.

Otro dato interesante son las severas consecuencias clínicas que supone la comorbilidad del TEPT (Hernández y cols., 2013; Passos y cols., 2016; Quarantini y cols., 2010) y cuando existe la presencia de eventos traumáticos (Aas y cols., 2016; Daruy-Filho y cols., 2011; Etain y cols., 2013) o eventos vitales (Aldinger y Schulze, 2016; Simhandl y cols., 2015) en el curso vital del paciente con enfermedad bipolar. Por ejemplo, en un trabajo se describe que las peores consecuencias clínicas en el TB se relacionaba con aumento de la exposición a los experiencias adversas de la infancia y se relacionó con comportamientos de alto riesgo, diagnóstico de un trastorno por uso de sustancias, exposición a trauma en la edad adulta, problemas psiquiátricos (menor edad en la primera hospitalización, mayor número de intentos de suicidio y diagnóstico de TEPT), la utilización de servicios médicos y la falta de vivienda (Lu y cols., 2008).

Secundariamente y de manera esperada por los datos de eficacia de EMDR en pacientes con TEPT (Bisson y cols., 2013; Chen y cols., 2014; Seidler y Wagner, 2006; Watts y cols., 2013) se encontró que los pacientes bipolares con síntomas subsindrómicos tratados con EMDR mejoraron significativamente en sintomatología relacionada con el trauma, según la “Escala para el Trastorno por Estrés Posttraumático Administrada por el Clínico” (Clinician-Administered PTSD Scale, CAPS) (Blake y cols., 1995) y “Escala del impacto de un evento” (Impact of Event Scale, IES) (Horowitz, 1979), siendo este efecto perdurable en la visita de seguimiento de los 6 meses en el recuerdo más aversivo del paciente. Desde un punto de vista clínico y científico, es un importante hallazgo ya que, aunque era esperable que EMDR fuera eficaz en la reducción de los síntomas del trauma, lo ha hecho sin causar nuevos

episodios afectivos. Por tanto, en este contexto, se puede pensar que los pacientes con TB expuestos a acontecimientos traumáticos responderían de manera similar a la de los pacientes con TEPT al tratamiento EMDR. Este resultado en la sintomatología traumática está en línea con el único trabajo y coetáneo al nuestro, que también ensaya 10 sesiones de EMDR en dos pacientes con TB y han encontrado resultados positivos en la valoración del trauma (Oh y Kim, 2014).

Con nuestro ensayo clínico, aparte de corroborar la presentación conjunta de TB y acontecimientos vitales estresantes, se puede discutir que la interacción entre estos dos trastornos se da en sentido determinado. Al tratar la sintomatología traumática hemos encontrado la mejora de la sintomatología afectiva, no existiendo datos en el sentido contrario. Hemos hallado que la mejora el procesamiento e integración de recuerdos traumáticos a una manera más funcional ha tenido un efecto clínico significativo en la sintomatología afectiva del TB. Sin embargo, el efecto de otras intervenciones psicoterapéuticas, como terapia de exposición o TCC centrado en el trauma, es limitado hasta la fecha. Solamente un estudio con diseño aleatorizado y controlado de Mueser y cols (2008) encontró un efecto positivo de TCC en el trauma de 108 pacientes con trastorno mental grave, incluyendo 25 pacientes bipolares. Una limitación del estudio es que no se evaluó el efecto de TCC en síntomas afectivos o psicóticos.

El porqué la terapia EMDR ha sido beneficiosa para los pacientes bipolares se puede debatir desde el modelo teórico del tratamiento EMDR, el modelo AIP (Shapiro y Maxfield, 2002) y desde las hipótesis etiológicas más relevantes del TB (Post, 1992, 2007; Post, Speer, Hough y Xing, 2003). Como se señaló en la introducción, el modelo AIP (Shapiro y Maxfield, 2002) propone que el origen de la patología son los recuerdos no procesados funcionalmente, sin por ello descartar la influencia de los aspectos

biológicos de la enfermedad (Shapiro, 2005). Por tanto, desde el modelo AIP se entiende que el TB es fruto de una compleja interacción entre factores biológicos y psicosociales y que, por tanto, el tratamiento de dichos recuerdos traumáticos habrá que encajarlo con el entendimiento biológico del trastorno. En este punto, es interesante tener en cuenta la influyente teoría de la “Kindling Hypothesis” (Post, Rubinow y Ballenger, 1986), lo que podría traducirse como hipótesis de ignición o incendio. Estos autores (Post y cols., 1986) con revisiones posteriores (Post, 2007; Post, Speer y cols., 2003) sugieren que los primeros episodios de la enfermedad estarían más vinculados a los acontecimientos vitales estresantes, en comparación con las recaídas posteriores. Los cambios cerebrales producidos durante los primeros episodios podrían dejar “trazas residuales” que aumentarían progresivamente la vulnerabilidad a sufrir nuevos episodios sin mediación de estresores ambientales, es decir, sería como una respuesta aprendida que se activa de forma sutil y/o automática sin desencadenante externo (Post, 2007; Post y cols., 1986; Post, Speer y cols., 2003). Esta propuesta no dista mucho desde la propuesta de Shapiro donde se propone que los síntomas actuales de una patología son “huella impresa del recuerdo no procesado”, o bien, el aprendizaje de un patrón cognitivo-conductual-emocional realizado en ese momento del acontecimiento vital estresante (Shapiro y Maxfield, 2002).

Yendo un paso más allá, numerosos trabajos sobre los tratamientos farmacológicos informan sobre la importancia de tratar los primeros episodios afectivos dado el potencial neurotóxico del curso de la propia enfermedad bipolar (p.e. Drancourt y cols., 2013). Se podría reflexionar sobre si el tratamiento EMDR, además de estar disponible lo antes posible, de cara a prevenir los eventuales cambios cerebrales y sus perniciosas consecuencias clínicas en el TB, puede ser dirigido al tratamiento de esos primeros episodios afectivos para mitigar sus relevantes efectos. Lo que lleva también a

pensar en futuras líneas de investigación que tuvieran en cuenta el número de episodios afectivos previos para valorar la diferencia existente entre una intervención temprana en pacientes con TB y EMDR. Así, p.e. en nuestra investigación ha ocurrido que la muestra está bien pareada en un amplio número de variables como sexo, edad, coeficiente intelectual, años de enfermedad o número de ingresos hospitalarios. De todas formas, en nuestro trabajo se ha encontrado una diferencia significativa en el número de recaídas afectivas previas, siendo menor en el grupo de EMDR. Esto puede representar un factor de confusión relevante y debe ser controlado en futuras investigaciones para discernir claramente el efecto de la terapia.

Como se ha descrito antes, se mantenía la mejoría de síntomas traumáticos y afectivos durante el seguimiento, pero se perdió la significancia en síntomas subsindrómicos. Hay varias causas posibles de este resultado. Una limitación principal del estudio ha sido una muestra pequeña; de todas formas, el ensayo fue diseñado como un estudio piloto para encontrar una señal en una u otra dirección. También, la muestra pequeña puede explicar por un lado la falta de resultados más robustos durante la terapia EMDR en síntomas subsindrómicos y por otro lado la mejoría de síntomas subdepresivos en el grupo TAU como efecto placebo en el grupo TAU de más visitas y atención hacia los pacientes. No se puede descartar tampoco que hay diferencias en nuestra muestra en cuanto a síntomas afectivos y efecto EMDR de corto y medio plazo si los pacientes han tenido un diagnóstico comórbido de TEPT o únicamente eventos adversos. Otra limitación del estudio es que la forma de aleatorización fue de mediante asignación alterna y por un investigador no independiente que aumenta el riesgo de sesgo. Además, usamos el protocolo estándar de EMDR para procesar eventos adversos y obtener una primera señal de su efecto en cuanto a síntomas afectivos y asociados al trauma. El protocolo ha sido diseñado para pacientes con TEPT por lo cual implica una

falta de especificidad para pacientes bipolares. En base a los resultados y la experiencia clínica reportada por terapeutas que trataron con pacientes con TB, se ha desarrollado un protocolo específico de EMDR para sujetos bipolares para fortalecer el efecto de la terapia (Amann y cols., 2015). Este protocolo consiste en un cuestionario exhaustivo de eventos traumáticos, el procesamiento de estos eventos y de cinco subprotocolos específicos para el TB que incluyen (1) protocolos dirigidos hacia la adherencia al tratamiento, (2) insight, (3) síntomas prodrómicos, (4) des-idealización de síntomas maníacos y (5) la estabilización anímica. Fruto de este debate es el protocolo de EMDR para el TB actualmente puesto en marcha en un nuevo ensayo clínico multicéntrico, más amplio y con un mayor seguimiento (Moreno-Alcázar y cols., 2017). Este ensayo más grande también incluye una intervención psicoterapéutica adicional de comparación, terapia de apoyo. Otra área prometedora para la investigación podría ser en aquellos pacientes con TB en los que hay una falta de respuesta al tratamiento farmacológico. De hecho, el trauma infantil se ha asociado con una peor respuesta al tratamiento farmacológico en la depresión (Shamseddeen y cols., 2011) y la esquizofrenia (Hassan y De Luca, 2015). Por tanto, los estudios del tratamiento en pacientes con TB también deberían incluir trauma infantil como un potencial predictor de falta de respuesta (Aas y cols., 2016).

En conclusión, aunque de forma preliminar, nuestros resultados clínicos indican la utilidad del tratamiento EMDR y se sugiere que podría ser una estrategia terapéutica segura y prometedora para reducir los síntomas de trauma y estabilizar el estado de ánimo en pacientes con TB en fase subsindrómica de la enfermedad. El reto para los próximos años será ir disminuyendo la brecha entre la investigación clínica y la práctica de rutina ya que las recomendaciones para el manejo de esta población específica son insuficientes.

## **7.2. Segundo trabajo**

De forma paralela a los resultados clínicos, se plantea la cuestión de cómo EMDR podría ejercer los efectos estabilizadores del ánimo en pacientes con TB a nivel neurobiológico. Nuestro ensayo clínico de EMDR en el TB junto con el segundo trabajo de la tesis, un caso único de TB-II evaluado con RMf, son indicativos de que las características neurofuncionales del TB son mutables y pueden cambiar junto con cambios en el estado clínico tras el tratamiento EMDR.

La comprensión de la neurobiología de la enfermedad TB se han incrementado en las últimas décadas en gran medida por el desarrollo del uso de las nuevas técnicas de neuroradiología como resonancia magnética (RM), la tomografía de emisiones de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). Las principales alteraciones en el cerebro de los pacientes con TB se encuentran sobre todo a nivel estructural en el cortex cingulado anterior e ínsulas bilaterales (Ellison-Wright y Bullmore, 2010) y a nivel funcional con hipoactivaciones en el cortex parietal y dorsolateral prefrontal y un fallo en desactivar en el cortex medial frontal (Pomarol-Clotet y cols., 2015). Un trabajo de revisión sobre el trauma en la infancia y consecuencias en el TB encuentra que varias vías biológicas, incluyendo la neuroplasticidad, la inflamación, los sistemas circadianos y el eje hipotálamo hipofisario probablemente desempeñen un papel fundamental (Aas y cols., 2016). Más especulativamente, otra revisión (Rakofsky y cols., 2012) antes mencionada ha argumentado que existe una relación específica entre el TB y TEPT que está mediado por BDNF.

Existen escasas evidencias de los cambios a nivel biológico que se puede detectar tras el tratamiento de EMDR. En una investigación con RM se sugiere que

EMDR se correlaciona con un aumento significativo del volumen del hipocampo (Bossini y cols., 2012). En otro trabajo mediante SPECT, se encontró que aquellos pacientes que había respondido exitosamente al tratamiento EMDR existía una tendencia hacia la normalización de la distribución del marcador principalmente en la corteza paralímbica (Pagani y cols., 2007). Por último, un trabajo con RM ha encontrado sólo un aumento significativo del volumen en la amígdala izquierda tras terapia con EMDR (Laugharne y cols., 2016).

Aunque, estos métodos se están empezando a utilizar para entender los efectos del tratamiento, el segundo trabajo de esta tesis, es la única publicación donde se evalúa con RMf previa y posteriormente al tratamiento con EMDR. Se trata de un caso de TB-II con síntomas subsindrómicos y tratamiento farmacológico estable (lamotrigina) que respondió de forma positiva en las variables clínicas al tratamiento. Además, la mejoría en síntomas clínicos tras intervención ha sido acompañado de una normalización del valor de activación medio y de desactivación en el cortex medial frontal, en comparación con 30 personas sanas. El fallo de desactivación en esta región es una anomalía típica en los principales trastornos psiquiátricos que ha sido documentado en esquizofrenia (Pomarol-Clotet y cols., 2012), depresión mayor (Sheline y cols., 2009) y trastorno bipolar (Fernández-Corcuera y cols., 2013; Pomarol-Clotet y cols., 2012) dentro de lo que se ha denominado La Red por Defecto (“Default Mode Network”, DMN, en adelante,). La DMN es un sistema cerebral que se ha vinculado principalmente con el pensamiento autobiográfico e introspectivo, como por ejemplo, con la recuperación de experiencias personales, con la valoración de juicios emocionales y sociales, con la previsión del futuro y la teoría de la realización de las tareas mentales (Maddock, 1999). Además, también ha sido una red en la que se han

reportado alteraciones en muestras con pacientes TEPT (Daniels y cols., 2010; Lanius y cols., 2010).

En conclusión el trabajo de caso único, aún con las limitaciones inherentes a la propia metodología, ha mostrado que EMDR es capaz de modular el funcionamiento de dos áreas cerebrales que forman parte de la DMN, anomalías previamente documentadas en el TB (Fernández-Corcuera y cols., 2013; Pomarol-Clotet y cols., 2015) y hacerlo en la dirección de normalización; (1) la activación en la corteza prefrontal dorsolateral y (2) patrón de fracaso de la desactivación en la corteza frontal medial de forma más marcada.

Las líneas de futuras investigaciones para la replicación de nuestros resultados de la posible modulación del DMN vía EMDR y la profundización del conocimiento del valor de acción de EMDR en general deben ser dirigidas a estudios con muestras más amplias de RM, incluyendo la investigación de cambios del cerebro entero a nivel estructural y funcional tras terapia con EMDR.

### **7.3. Tercer trabajo**

Desde su presentación en 1989 (Shapiro, 1989) hasta hoy en día, EMDR ha sido popularmente conocido por ser una terapia psicológica donde se utiliza la estimulación bilateral y, más en concreto, los movimientos oculares. El debate de si los movimientos oculares son esenciales o no dentro de la terapia EMDR ha conllevado a la comunidad científica a un intenso trabajo, intentando responder las críticas sobre el desconocimiento de su mecanismo de acción de los movimientos oculares (p.e Muris y Merckelbach, 1999), con ideas creativas, a la vez que rigurosas.

Los movimientos oculares fueron descritos originalmente como el componente cardinal de EMDR (Shapiro, 1989), lo que fue posteriormente revisado y proponiendo

que era la atención dual o la estimulación bilateral, el mecanismo responsable del efecto de EMDR (Shapiro, 2001). La mayoría de los estudios se han centrado en el estudio de esta parte de la terapia EMDR, la estimulación bilateral y más en concreto, en el movimiento ocular para entender los posibles mecanismos de acción diferenciadores de esta terapia. De estos trabajos, han surgido fundamentalmente tres propuestas de sobre el efecto subyacente que el movimiento ocular pueda ejercer: (1) Mejora de la conectividad de los hemisferios cerebrales (Brunyé y cols., 2009; Christman y cols., 2003; Christman y Propper, 2001; Parker y cols., 2009, 2008; Propper y cols., 2007; Samara y cols., 2011), (2) Descenso del arousal fisiológico (Barrowcliff y cols., 2004; Elofsson y cols., 2008; Lamprecht y cols., 2004; MacCulloch y Feldman, 1996; Sack y cols., 2008; Schubert y cols., 2011; Wilson y cols., 1996) y (3) Sobrecarga de los recursos de memoria (Andrade y cols., 1997; Gunter y Bodner, 2008; Kavanagh y cols., 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley y cols., 2009; van den Hout y cols., 2011, 2001).

Una serie de estudios de laboratorio proponen que los movimientos oculares, que encontraron que disminuían la intensidad y la emotividad de las memorias aversivas, lo hacen a través de la sobrecarga la memoria de trabajo (Andrade y cols., 1997; Gunter y Bodner, 2008; Kavanagh y cols., 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley y cols., 2009; van den Hout y cols., 2011, 2001); sin embargo, no existía ningún trabajo que examinara el efecto de la "sobrecarga" de forma objetiva en la memoria de trabajo, en concreto en la agenda visoespacial o en el bucle fonológico (Baddeley, 2000; Baddeley y Hitch, 1994). Contrariamente a nuestra hipótesis original, los resultados de nuestro trabajo de investigación señalan que los movimientos oculares ni mejoran, ni empeoran el rendimiento en dos tareas de memoria de trabajo "Cubos de Corsi" y "Digitos"(Lezak y cols., 2004; Tirapu-Ustárróz y cols., 2005). Los movimientos

oculares no sobrecargaron ninguno de los subsistemas de memoria de trabajo (es decir, ni el bucle fonológico, ni la agenda visoespacial) en los participantes sanos. Nuestros hallazgos cuestionan los estudios de laboratorio previos que sugieren movimientos oculares sobrecargan la agenda visoespacial y que este sea un posible mecanismo de acción de EMDR (Andrade y cols., 1997; Gunter y Bodner, 2008; Kavanagh y cols., 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley y cols., 2009; van den Hout y cols., 2011, 2001).

Para discutir esta ausencia del efecto del movimiento ocular en la memoria de trabajo, se pueden plantear varios argumentos: por un lado, que sea el ejecutivo central el que juegue un papel más decisivo ya que se ha informado de una profunda reducción de la intensidad e intensidad emocional cuando se lleve a cabo una tarea ejecutiva. Por ejemplo, la “Figura Compleja de Rey” de forma concurrente con la imagen desagradable, sugiere que es la sobrecarga del ejecutivo central más relevante que la de los subsistemas esclavos a este, bucle fonológico y agenda visoespacial y lo que desencadena el proceso de desensibilización (Gunter y Bodner, 2008). Por otro lado, señalar que en nuestro estudio se estudió el efecto del movimiento ocular en tareas de contenido neutral y no en recuerdos autobiográficos ya que nuestro objetivo era medir cambios objetivos en la capacidad de memoria de trabajo. Dada la ausencia de resultados, se puede plantear que los movimientos oculares son inocuos en dos puntos: (1) en la memoria de trabajo o inmediata, pudiendo los movimientos oculares afectar a memorias a largo plazo y (2) por otro lado, en tareas sin contenido emocional, pudiendo afectar sólo a tareas donde estén en juego factores emocionales. Por tanto, quedaría pendiente la evaluación objetiva de los movimientos oculares en recuerdos a largo plazo y emocionales y, además, con ello se tendría un diseño más ecológico con respecto a la consulta de EMDR. En la evaluación objetiva de la memoria a largo plazo se ha

encontrado que los movimientos oculares horizontales aumentaron los aciertos y disminuyeron los errores en el reconocimiento de tarea narrativa neutra evaluada a los 30 minutos de su presentación (Parker y cols., 2009). En esta línea nos parece muy sugerente y ecológica, una investigación de hace más de una década que no ha sido replicado (Christman y cols., 2003). Los participantes llevaban un diario para registrar eventos personales durante 6 días que podían ser desde hechos sin carga emocional a tener una mayor connotación emocional. Dos semanas más tarde se les hizo una prueba de memoria de los eventos registrados. La mitad de los participantes realizaron movimientos oculares horizontales inmediatamente antes de la recuperación y la otra mitad observó un punto que cambiaba de color en el centro de un monitor. El grupo que realizó los movimientos oculares duplicó la sensibilidad, aumentando las tasas de aciertos y disminuyó los errores en la prueba de memoria (Christman y cols., 2003). Hasta donde sabemos este estudio no ha sido replicado, ni mejorado con p.e. evaluar si los movimientos oculares tuvieron un efecto diferente en función de la carga emocional del recuerdo evaluado.

Otros factores de la metodología que puede haber desempeñado un papel relevante en los resultados del trabajo ha sido el orden de los elementos en nuestros experimentos. Las tandas de movimiento ocular fueron inmediatamente previas a la tarea de recuerdo, condición muy importante para asegurar que sólo evaluamos los cambios en la memoria de corto plazo. Además, puede pensarse que los movimientos oculares sólo afectan a la memoria cuando preceden a la recuperación y no a la codificación de la memoria. En este sentido un trabajo encontró un efecto beneficioso de los movimientos oculares en tareas de reconocimiento a la largo plazo sólo cuando los movimientos oculares preceden a la recuperación (Brunyé y cols., 2009). Por otro lado, en nuestro estudio en paralelo con las investigaciones de las sobrecarga de la

agenda visuoespacial, pero en contraste con el protocolo de tratamiento estándar EMDR, se utilizaron tandas de movimiento ocular de 8 segundos (Andrade y cols., 1997; Kavanagh y cols., 2001; Kemps y Tiggemann, 2007; Lilley y cols., 2009). Lo que pudiera indicar que hubiéramos encontrado diferencias significativas si la duración del movimiento ocular hubiera sido más grande (p.e Gunter y Bodner, 2008; van den Hout y cols., 2001). Por último, se utilizó una muestra sana de los adultos jóvenes y no una muestra clínica con TEPT, lo que también puede influir en el patrón de respuesta.

Entre los puntos fuertes de la investigación se pueden señalar 1) el control de los factores de confusión orden y aprendizaje a través del contrabalanceo en la presentación de las condiciones experimentales, 2) el control de los efectos de lateralidad, encontrándose que la muestra de este estudio tenía tendencia claramente diestra y siguiéndose trabajos previos (Brunyé y cols., 2009; Lyle, McCabe y cols., 2008; Parker y cols., 2009) y la ausencia de efecto no puede explicarse por haber tenido una muestra zurda. La limitación fundamental del trabajo es baja validez externa, es decir, la dificultad de generalización al contexto de terapia ya que ha sido un trabajo enmarcado en el desarrollo de una línea de investigación experimental más que en un estudio de los movimientos oculares dentro del marco de la terapia.

Pese a ello, nuestro trabajo de investigación experimental puede fomentar otros estudios sobre la memoria de trabajo y EMDR, p.e. pruebas similares en el ejecutivo central, o bien, en la agenda visuoespacial y/o bucle fonológico en muestras clínicas de pacientes con TEPT. Sin embargo, se considera de mayor utilidad el avance en líneas de investigación de la memoria a largo plazo, con y sin contenido emocional, evaluándolo con medidas objetivas. También teniendo en consideración el diferente efecto que pueda tener los movimientos oculares entre la fase de consolidación con respecto a la fase de

recuperación. Lo que además sería interesante, sería compaginar estas líneas de investigación con técnicas de registro psicofisiológico y/o neuroimagen, propuestas en el segundo trabajo de esta tesis, para entender las bases neurobiológicas del efecto del movimiento ocular en la memoria de trabajo. Como por ejemplo los recientes hallazgos en un estudio de la memoria de trabajo en pacientes con TEPT evaluados con RMf. Se ha encontrado que durante la realización de una tarea de memoria de trabajo, el grupo de control mostró una conectividad significativamente más fuerte en áreas implicadas en las redes ejecutivas, mientras que el grupo de TEPT mostró mayor conectividad con las áreas implicadas en la DMN (Daniels y cols., 2010)

En resumen, se puede observar que la mayoría de los estudios sobre los efectos de los movimientos oculares tienen importantes limitaciones metodológicas para su generalización al contexto terapéutico y, en consecuencia, sus resultados deben ser considerados limitados al efecto del movimiento ocular en la memoria. Además, ocurre que estas hipótesis de investigaciones pueden solaparse entre sí y necesitan de futuras investigaciones que aboguen por una mayor claridad conceptual y coherencia. En nuestro trabajo se ha obtenido que el movimiento ocular no afecta a los procesos de consolidación de la memoria inmediata y tras la discusión de estos resultados, se propone más adecuado aproximarse al estudio del efecto de los movimientos oculares desde líneas alternativas a la propuesta de la sobrecarga de la agenda visoespacial (Barrowcliff y cols, 2004; Brunyé y cols, 2009; Christman y cols, 2003; Elofsson y cols, 2007; Parker y cols, 2008; Propper y cols, 2007, Stickgold, 2002). También podría ser más apropiado utilizar un paradigma que utilizara memorias a largo plazo y emocional. Creemos que sería muy interesante, la idea de que los movimientos oculares provocan una respuesta de disminución del arousal, a la vez, que una mejora en la sensibilidad del recuerdo. En este contexto serían mecanismos simultáneos y complementarios para

llevar un recuerdo traumático hacia un estado de mayor funcionalidad, además de ser plenamente compatible con el modelo modelo AIP (Shapiro y Maxfield, 2002). Pese a ello, se considera importante no descartar ninguna hipótesis y seguir valorando la posibilidad de un efecto de sobrecarga directo de los movimientos oculares en la memoria de trabajo, teniendo en consideración los procesos atencionales ejecutivos.

#### **7.4. Cuarto trabajo**

El cuarto trabajo revisa del protocolo estándar, la eficacia de EMDR en patologías mentales y sus posibles mecanismos de acción con aproximadamente 360 publicaciones indexadas en el intervalo de 25 años desde su presentación hasta 2014.

Por lo que respecta a la eficacia clínica, los resultados de la revisión sistemática de EMDR en el tratamiento del TEPT ha encontrado 15 estudios aleatorizados y controlados de elevada calidad metodológica, donde 13 trabajos muestran datos de que EMDR es, al menos, igual de eficaz con respecto a otras intervenciones en TEPT. Más detalladamente, 4 estudios compararon la eficacia de EMDR con tratamientos no específicos encontrándose en todos ellos una mejoría clínica significativa en el grupo de EMDR (Högberg y cols., 2007; Marcus, Marquis y Sakai, 1997; Rothbaum, 1997; Scheck, Schaeffer y Gillette, 1998). Once ensayos clínicos compararon EMDR con otros tratamientos específicos y encontraron que EMDR es igual de eficaz en 5 estudios (Ironson, Freund, Strauss y Williams, 2002; Karatzias y cols., 2011; Nijdam, Gersons, Reitsma, De Jongh y Olf, 2012; Rothbaum, Astin y Marsteller, 2005; Vaughan y cols., 1994), es superior a otras técnicas específicas en 4 ensayos (Carlson, Chemtob, Rusnak, Hedlund y Muraoka, 1998; Lee, Gavriel, Drummond, Richards y Greenwald, 2002; Power y cols., 2002; van der Kolk y cols., 2007) y en 2 trabajos se obtiene resultados desfavorables para EMDR (Deville y Spence, 1999; Taylor y cols., 2003).

Nuestros resultados exigían una mayor calidad metodológica a los ensayos clínicos admitidos con respecto a trabajos previos (Bisson y cols., 2013; Seidler y Wagner, 2006; Watts y cols., 2013), siendo por tanto el número de trabajos aceptados en nuestra revisión menor. En línea con otras revisiones y meta-análisis donde muestran datos de estudios de EMDR realizados en pacientes con TEPT, nuestros resultados sugieren que la eficacia aguda de EMDR, tras el tratamiento, es al menos tan buena como otras intervenciones psicoterapéuticas, en particular, la TCC centrada en el trauma (Bisson y cols., 2013; Seidler y Wagner, 2006; Watts y cols., 2013), encontrando datos de eficacia en el seguimiento de hasta 35 meses (Högberg y cols., 2008).

De igual manera y de acuerdo con las recomendaciones de diferentes asociaciones internacionales de psicología y psiquiatría (American Psychological Association Presidential Task Force on Evidence-Based Practice, 2006; National Institute for Clinical Excellence, 2005; Ursano y cols., 2004; World Health Organisation, 2013) se encuentra que existen suficientes ensayos clínicos de elevada calidad metodológica que indican que EMDR tiene al menos la misma eficacia terapéutica que la TCC centrada en el trauma. Diferentes estudios señalan mejoras de EMDR, al mostrar que es más eficaz a la hora de disminuir los síntomas en un menor período de tiempo (Nijdam y cols., 2012) y con una mejor tolerancia por parte de los pacientes ya que se encuentra una menor tasa de abandonos (Ironson y cols., 2002; McGuire, Lee y Drummond, 2014). Por otro lado, en nuestra revisión se incluye dos ensayos clínicos con datos desfavorables respecto a EMDR con respecto a TCC, teniendo en cuenta una menor calidad científica que al resto de los admitidos (Deville y Spence, 1999; Taylor y cols., 2003). En un ensayo los evaluadores no eran ciegos al tratamiento (Deville y Spence, 1999) y en el otro no se ha especificado el tipo de aleatorización utilizada (Taylor y cols., 2003).

A través de la revisión se observa que la metodología de investigación de los primeros estudios conducidos en EMDR fue criticada (Cahill y cols., 1999; Lohr y cols., 1995), principalmente por la ausencia de un grupo de control que permitiese aislar el posible efecto placebo de la intervención (Rogers y Silver, 2002; Wilson y cols., 1995), la ausencia de evaluaciones a doble ciego (p.e. Vaughan y cols., 1994), la confianza exclusiva en las medidas proporcionadas por autoinformes (Rothbaum, 1997) y la ambigüedad en cuanto a la gravedad y el diagnóstico de TEPT. Desde el punto de vista de los clínicos especialistas en EMDR (Shapiro, 2005), también se señalan algunos factores que han podido interferir a la hora de no observar efectos positivos del tratamiento, como el número insuficiente de sesiones de EMDR (Lytle, Hazlett-Stevens y Borkovec, 2002; Scheck y cols., 1998; S. Wilson y cols., 1995) y/o la administración de la psicoterapia por profesionales poco entrenados (Rothbaum, 1997) o que no han seguido el protocolo debidamente (Vaughan y cols., 1994). Se puede observar cómo estos problemas metodológicos se han tratado de ir solventando en estudios más recientes, objetivándose cómo la calidad metodológica, en general, aumenta con el paso de los años, así como, la mejora de los criterios propuestos del ámbito clínico de EMDR. Se observa la inclusión de ramas de comparación con técnicas específicas, entrevistas clínicas junto con autoinformes estandarizados para la evaluación de la sintomatología (Taylor y cols., 2003; van der Kolk y cols., 2007), evaluadores ciegos a las condiciones de intervención (Ironson y cols., 2002; Lee y cols., 2002) y profesionales cualificados con formación y años de experiencia aplicando EMDR (Högberg y cols., 2007).

Por todo ello, se puede concluir que se encuentra con evidencia clínica que avala a EMDR como herramienta terapéutica como efectiva y segura para pacientes con diagnóstico de TEPT, situándola al mismo nivel que otros tratamientos de elección

como la TCC centrada en el trauma. Limitación de nuestra revisión sistemática es que este trabajo no presenta un análisis cuantitativo de los resultados debido al número reducido de estudios elegibles y el hecho de que no existe una única estrategia comparativa. De todas formas, son necesarios un mayor número de ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada para reforzar y diferenciar los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la efectividad de EMDR en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de TEPT. Futuras líneas de investigación deben continuar con la replicación de los primeros resultados positivos en otras enfermedades mentales con trauma como comorbilidad.

### ***7.5. Reflexión final***

EMDR es una terapia segura y eficaz en el tratamiento del TEPT. Existen varias hipótesis sobre su mecanismo de acción a los cuales hemos contribuido con dos ensayos. Uno es más experimental poniendo en duda la sobrecarga de los movimientos oculares en la memoria de trabajo y otro trabajo más clínico que abre el camino de estudios más amplios con RMf sobre la modulación del DMN vía EMDR.

A nivel clínico, existe una gran brecha entre la observación clínica del papel de de los TEPT y los acontecimientos traumáticos en la vida de paciente con TB y la casi ausencia de guías de tratamiento para esta comorbilidad. En la práctica clínica del TB (clásicamente) no se ha tenido en cuenta el trauma y que además en la literatura científica la investigación del tratamiento del trauma en TB está totalmente ausente. Dada la importancia del TEPT, los eventos traumáticos y los eventos vitales en el pronóstico y la evolución en pacientes con TB, no sólo debemos contentarnos con extrapolar simplemente la literatura del TEPT al paciente con TB sino que se deberán investigar y proporcionar las intervenciones basadas en la evidencia del trauma en el

TB. Por otro lado, EMDR se ha mostrado como una herramienta segura, útil y efectiva, siendo avalada por la evidencia científica para el tratamiento del TEPT. En nuestra revisión sistemática se resume estos estudios y todo el conocimiento sobre el protocolo estándar de EMDR, las hipótesis más importantes del mecanismo de acción de los movimientos oculares y la eficacia en TEPT y en otras indicaciones. De todas formas, son necesarios más estudios para comprender mejor su eficacia clínica, su mecanismo de acción y las bases neurobiológicas subyacentes a EMDR. Los resultados positivos del primer ensayo clínico de EMDR como terapia adyuvante en pacientes bipolares y síntomas subsindrómicas deberían fomentar que clínicos e investigadores se reunieran para la reflexión sobre los planes de atención e intervención más personalizada para las personas con TB expuestas traumas.

## **8. CONCLUSIONES Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN**

En esta tesis se han presentado y discutido el efecto de EMDR en pacientes con TB subsindrómicos e historia de eventos traumáticos junto con el hallazgo en RMf de un paciente con TB tratada exitosamente con EMDR. Además, se ha realizado un estudio experimental de un posible mecanismo de acción de los movimientos oculares y una aproximación general a la terapia EMDR a través de la revisión sistemática de su eficacia clínica en TEPT. De acuerdo con los resultados obtenidos en los distintos trabajos y los objetivos planteados, se enumeran las siguientes conclusiones finales y futuras líneas de investigación.

### **8.1. Primer trabajo**

#### **Conclusiones:**

1. Mejora significativa en la sintomatología depresiva e hipomaniaca tras la finalización de la terapia EMDR con respecto al grupo TAU.
2. Disminución significativa de la sintomatología de trauma tras el tratamiento y mantenida en el recuerdo más aversivo hasta el seguimiento de los 6 meses.
3. Primera prueba de que los pacientes con diagnóstico de pacientes bipolares con síntomas subsindrómicos e historia de eventos traumáticos son susceptibles de mejora mediante una forma de terapia dirigida al trauma.

**Futuras líneas de investigación:** Como consecuencia de los resultados positivos del estudio piloto, el desarrollo del protocolo de EMDR específicos para el TB y de la idea propuesta de que EMDR posiblemente modula la DMN, actualmente se encuentra en marcha el estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado, con una muestra más

amplia y con terapia de apoyo como rama de comparación para confirmar o rechazar nuestros resultados preliminares (Moreno-Alcázar y cols., 2017)

## **8.2. Segundo trabajo**

### **Conclusiones:**

1. Cambios en RMf en dirección de normalización en anomalías encontradas en la DMN en un caso de TB tras una marcada respuesta de mejoría clínica con tratamiento con EMDR. Siendo los cambios encontrados, la activación en la corteza prefrontal dorsolateral y la desactivación en la corteza frontal medial, siendo este último cambio más acentuado.

2. Primer dato neurobiológico de que EMDR es capaz de modular la función de la DMN en un caso de TB con síntomas subsindrómicos.

**Futuras de investigación:** Profundización del conocimiento sobre el efecto de EMDR en pacientes con TEPT usando RMf en una muestra más amplia.

## **8.3. Tercer trabajo**

### **Conclusiones:**

1. Los movimientos oculares no afectan (ni favorecen, ni empeoran) al proceso de la consolidación de la memoria inmediata.

2. El mecanismo de acción subyacente a los movimientos oculares propuesto en la hipótesis de trabajo “sobrecarga de la agenda visoespacial” no se considera el más adecuado para la aproximación al estudio del movimiento ocular en la memoria.

**Futuras de investigación:** Replicación y mejora de la objetivación del efecto del movimiento ocular en memorias a largo plazo, emocionales y no emocionales, teniendo

en cuenta el efecto diferencial de los movimientos oculares en los procesos de consolidación y recuperación. Además, se considera de elevada utilidad la integración de las técnicas de neuroimagen en el estudio de los movimientos oculares.

#### **8.4. Cuarto trabajo**

##### **Conclusiones:**

1. Existe evidencia clínica de elevada calidad metodológica que avala a EMDR como herramienta terapéutica efectiva y segura para pacientes con diagnóstico de TEPT, situándola al mismo nivel que la TCC centrada en el trauma.

2. Existe un número creciente de estudios aleatorizados y controlados de EMDR en otras enfermedades mentales.

3. Existe evidencia científica de los efectos de los movimientos oculares en la terapia y avance científico en el estudio de las tres hipótesis más importantes de su posible mecanismo de acción.

**Futuras de investigación:** Mayor número de ensayos clínicos de calidad metodológica elevada para reforzar y diferenciar los resultados obtenidos hasta la fecha sobre la efectividad de EMDR en TEPT, siendo necesarios aquellos que comparen su acción vs. TCC centrada en el trauma.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O. A., Bellivier, F., Melle, I. y Etain, B. (2016). The role of childhood trauma in bipolar disorders. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(2). <http://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>
- Acarturk, C., Konuk, E., Cetinkaya, M., Senay, I., Sijbrandij, M., Gulen, B. y Cuijpers, P. (2016). The efficacy of eye movement desensitization and reprocessing for post-traumatic stress disorder and depression among Syrian refugees: results of a randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 46(12), 2583–2593. <http://doi.org/10.1017/S0033291716001070>
- Ahmad, A. y Sundelin-Wahlsten, V. (2008). Applying EMDR on children with PTSD. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17(3), 127–132. <http://doi.org/10.1007/s00787-007-0646-8>
- Aldinger, F. y Schulze, T. G. (2016). Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 1–12. <http://doi.org/10.1111/pcn.12433>
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Urosevic, S., Walshaw, P. D., Nusslock, R. y Neeren, A. M. (2005). The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1043–1075. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.006>
- Altshuler, L. L., Post, R. M., Black, D. O., Keck, P. E., Nolen, W. A., Frye, M. A., ... Kupka, R. W. (2006). Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: Results of a large, multisite study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(10), 1551–1560.
- Amann, B. L., Batalla, R., Blanch, V., Capellades, D., Carvajal, M., Fernández, I., ... Santed, A. (2015). EMDR and Patients with Bipolar Disorder. In M. Luber (Ed.), *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Scripted Protocols and Summary Sheets: Treating trauma, anxiety and mood-related conditions*. (pp. 223–287). New York: Springer.
- Amann, B. L., Radua, J., Wunsch, G., König, B. y Simhandl, C. (2017). Comorbidities and their impact on the Course of Bipolar Disorder: a Prospective, Naturalistic 4 Year Follow-up Study. *Bipolar Disorders*, under review.
- Amann, B. L., Stampfer, R., Schmidt, F., Mikhael, P., Hummel, B., Sterr, A., ... Grunze, H. (2001). Klinische relevanz und behandlungsmöglichkeiten von rapid cycling bei patienten mit bipolarer affektiver störung. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 69(12), 569–580. <http://doi.org/10.1055/s-2001-19181>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Text revision*. (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.

- American Psychological Association Presidential Task Force on Evidence-Based Practice. (2006). Evidence-based practice in psychology. *American Psychologist*, 61(4), 271–285.
- Andrade, J., Kavanagh, D. y Baddeley, A. (1997). Eye-movements and visual imagery: A working memory approach to the treatment of post-traumatic stress disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 36, 209–223.
- Angst, J., Gamma, A. y Lewinsohn, P. (2002). The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association*, 1(3), 146–148.
- Angst, J., Gamma, A., Sellaro, R., Lavori, P. W. y Zhang, H. (2003). Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(5), 236–240. <http://doi.org/10.1007/s00406-003-0437-2>
- Assion, H. J., Brune, N., Schmidt, N., Aubel, T., Edel, M.-A., Basilowski, M., ... Frommberger, U. (2009). Trauma exposure and post-traumatic stress disorder in bipolar disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 44(12), 1041–1049. <http://doi.org/10.1007/s00127-009-0029-1>
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01538-2](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01538-2)
- Baddeley, A. D. y Hitch, G. J. (1974). Working memory. In Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation* (pp. 47–89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. D. y Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485–493.
- Baldessarini, R. J., Bolzani, L., Cruz, N., Jones, P. B., Lai, M., Lepri, B., ... Vieta, E. (2010). Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), 143–146. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.030>
- Barrowcliff, A. L., Gray, N. S., Freeman, T. C. A. y MacCulloch, M. J. (2004). Eye-movements reduce the vividness, emotional valence and electrodermal arousal associated with negative autobiographical memories. *The Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*, 15(2), 325–345. <http://doi.org/10.1080/14789940410001673042>
- Barrowcliff, A. L., Gray, N. S., MacCulloch, S., Freeman, T. C. A. y MacCulloch, M. J. (2003). Horizontal rhythmical eye movements consistently diminish the arousal provoked by auditory stimuli. *British Journal of Clinical Psychology*, 42(3), 289–302. <http://doi.org/10.1348/01446650360703393>
- Bauer, M. y Pfennig, A. (2005). Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia*, 46(4), 8–13.
- Bender, R. E. y Alloy, L. B. (2011). Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clinical Psychology Review*, 31(3), 383–398. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.01.004>
- Bisson, J., Roberts, N., Andrew, M., Cooper, R. y Lewis, C. (2013). Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults (Review). In *The Cochrane database of systematic reviews*.

- Blake, D. D., Weathers, F. W., Nagy, L. M., Kaloupek, D. G., Gusman, F. D., Charney, D. S. y Keane, T. M. (1995). The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *Journal of Traumatic Stress, 8*(1), 75–90.
- Blore, D. (1996). Use of eye movement to reduce stress after trauma. *Nursing Times, 92*(18), 43–45.
- Blore, D. (1997). Use of EMDR to treat morbid jealousy: a case study. *British Journal of Nursing, 6*(17), 984–988. <http://doi.org/10.12968/bjon.1997.6.17.984>
- Bonanno, G. A. (2004). Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *American Psychologist, 59*(1), 20–28. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.59.1.20>
- Bonnín, C. M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A. R., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders, 121*(1-2), 156–160. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.014>
- Bossini, L., Casolaro, I., Santarnecchi, E., Caterini, C., Koukouna, D., Fernandez, I. y Fagiolini, A. (2012). Evaluation study of clinical and neurobiological efficacy of EMDR in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Rivista Di Psichiatria, 47*(2), 12–15. <http://doi.org/10.1708/1071.11733>
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L. y Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry, 162*(February), 214–227.
- Brown, G. R., McBride, L., Bauer, M. S. y Williford, W. O. (2005). Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. *Journal of Affective Disorders, 89*(1-3), 57–67. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2005.06.012>
- Brown, K., McGoldrick, T. y Buchanan, R. (1997). Body dysmorphic disorder. Seven cases treated with eye movement desensitization and reprocessing. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 25*, 203–207.
- Brunyé, T. T., Mahoney, C. R., Augustyn, J. S. y Taylor, H. a. (2009). Horizontal saccadic eye movements enhance the retrieval of landmark shape and location information. *Brain and Cognition, 70*(3), 279–288. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.03.003>
- Cade, J. F. J. (1949). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The Medical Journal of Australia, 2*(10), 349–52.
- Cahill, S. P., Carrigan, M. H. y Frueh, B. C. (1999). Does EMDR work? And if so, why?: a critical review of controlled outcome and dismantling research. *Journal of Anxiety Disorders, 13*(1-2), 5–33.
- Carletto, S., Borghi, M., Bertino, G., Oliva, F., Cavallo, M., Hofmann, A., ... Ostacoli, L. (2016). Treating post-traumatic stress disorder in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled trial comparing the efficacy of eye movement desensitization and reprocessing and relaxation therapy. *Frontiers in Psychology, 7*(526). <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00526>

- Carlson, J. G., Chemtob, C. M., Rusnak, K., Hedlund, N. L. y Muraoka, M. Y. (1998). Eye movement desensitization and reprocessing (EDMR) treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress, 11*(1), 3–24. <http://doi.org/10.1023/A:1024448814268>
- Carvalho, A. F., Dimellis, D., Gonda, X., Vieta, E., McIntyre, R. S. y Fountoulakis, K. N. (2014). Rapid cycling in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry, 75*(06), e578–e586. <http://doi.org/10.4088/JCP.13r08905>
- Carvalho, A. F., McIntyre, R. S., Dimelis, D., Gonda, X., Berk, M., Nunes-Neto, P. R., ... Fountoulakis, K. N. (2014). Predominant polarity as a course specifier for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 163*, 56–64. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.035>
- Chen, Y. R., Hung, K. W., Tsai, J. C., Chu, H., Chung, M. H., Chen, S. R., ... Chou, K. R. (2014). Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE, 9*(8), e103676. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0103676>
- Christensen, E. M., Gjerris, A., Larsen, J. K., Bendtsen, B. B., Larsen, B. H., Rolff, H., ... Schaumburg, E. (2003). Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *Bipolar Disorders, 5*(5), 356–361.
- Christman, S. D., Garvey, K. J., Propper, R. E. y Phaneuf, K. a. (2003). Bilateral eye movements enhance the retrieval of episodic memories. *Neuropsychology, 17*(2), 221–229. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.17.2.221>
- Christman, S. D. y Propper, R. E. (2001). Superior episodic memory is associated with interhemispheric processing. *Neuropsychology, 15*(4), 607–616. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.15.4.607>
- Christman, S. D., Propper, R. E. y Dion, A. (2004). Increased interhemispheric interaction is associated with decreased false memories in a verbal converging semantic associates paradigm. *Brain and Cognition, 56*(3), 313–9. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.08.005>
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., ... Corominas, J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry, 60*, 402–407. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.60.4.402>
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Popova, E., Bonnin, C. M. y Scott, J. (2009). Psychoeducation for bipolar II disorder: an exploratory, 5-year outcome subanalysis. *Journal of Affective Disorders, 112*(1-3), 30–35. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.023>
- Colom, F., Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Palomino-Otiniano, R., Reinares, M., Goikolea, J. M., ... Martínez-Arán, A. (2009). Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry, 194*(3), 260–265. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.040485>
- Conus, P., Cotton, S., Schimmelmann, B. G., Berk, M., Daglas, R., McGorry, P. D. y Lambert, M. (2010). Pretreatment and outcome correlates of past sexual and physical trauma in 118

- bipolar I disorder patients with a first episode of psychotic mania. *Bipolar Disorders*, 12(3), 244–52. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00813.x>
- Copeland, W. E., Keeler, G., Angold, A. y Costello, E. J. (2007). Traumatic Events and Posttraumatic Stress in Childhood. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 577–584. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.577>
- Crump, C., Sundquist, K., Winkleby, M. A. y Sundquist, J. (2013). Comorbidities and mortality in bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 931–939. <http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
- Cusack, K. y Spates, C. R. (1999). The cognitive dismantling of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Anxiety Disorders*, 13(1-2), 87–99.
- Daniels, J. K., McFarlane, A. C., Bluhm, R. L., Moores, K. A., Clark, C. R., Shaw, M. E., ... Lanius, R. A. (2010). Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* : JPN, 35(4), 258–66.
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B. y Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6), 427–34. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x>
- Darves-Bornoz, J. M., Lempérière, T., Degiovanni, A. y Gaillard, P. (1995). Sexual victimization in women with schizophrenia and bipolar disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 30(2), 78–84.
- Davidson, P. R. y Parker, K. C. (2001). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta-analysis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(2), 305–16.
- De Bont, P. A. J. M., van den Berg, D. P. G., van der Vleugel, B. M., de Roos, C., de Jongh, A., van der Gaag, M. y van Minnen, A. M. (2016). Prolonged exposure and EMDR for PTSD v. a PTSD waiting-list condition: effects on symptoms of psychosis, depression and social functioning in patients with chronic psychotic disorders. *Psychological Medicine*, 46(11), 2411–2421. <http://doi.org/10.1017/S0033291716001094>
- De Bont, P. A. J. M., van den Berg, D. P. G., van der Vleugel, B. M., de Roos, C., Mulder, C. L., Becker, E. S., ... van Minnen, A. (2013). A multi-site single blind clinical study to compare the effects of prolonged exposure, eye movement desensitization and reprocessing and waiting list on patients with a current diagnosis of psychosis and co morbid post traumatic stress disorder: study pro. *Trials*, 14(151). <http://doi.org/10.1186/1745-6215-14-151>
- De Dios, C., Ezquiaga, E., Agud, J. L., Vieta, E., Soler, B. y García-López, A. (2012). Subthreshold symptoms and time to relapse/recurrence in a community cohort of bipolar disorder outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 143(1-3), 160–165. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.047>
- De Dios, C., Goikolea, J. M., Colom, F., Moreno, C. y Vieta, E. (2014). Los trastornos bipolares en las nuevas clasificaciones: DSM-5 y CIE-11. *Revista de Psiquiatría Y Salud Mental.*, 7(4), 179–185.

- De Dios, C., González-Pinto, A., Montes, J. M., Goikolea, J. M., Saiz-Ruiz, J., Prieto, E. y Vieta, E. (2012). Predictors of recurrence in bipolar disorders in Spain (PREBIS study data). *Journal of Affective Disorders*, *141*(2-3), 406–414. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.03.009>
- De Roos, C., Greenwald, R., den Hollander-Gijsman, M., Noorthoorn, E., van Buuren, S. y de Jongh, A. (2011). A randomised comparison of cognitive behavioural therapy (CBT) and eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) in disaster-exposed children. *European Journal of Psychotraumatology*, *2*(5694). <http://doi.org/10.3402/ejpt.v2i0.5694>
- Dell'Osso, B., Holtzman, J. N., Goffin, K. C., Portillo, N., Hooshmand, F., Miller, S., ... Ketter, T. A. (2015). American tertiary clinic-referred bipolar II disorder compared to bipolar I disorder: More severe in multiple ways, but less severe in a few other ways. *Journal of Affective Disorders*, *188*, 257–62. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.001>
- Devilly, G. J. y Spence, S. H. (1999). The relative efficacy and treatment distress of EMDR and a cognitive-behavior trauma treatment protocol in the amelioration of posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, *13*(1), 131–157. [http://doi.org/10.1016/S0887-6185\(98\)00044-9](http://doi.org/10.1016/S0887-6185(98)00044-9)
- Diehle, J., Opmeer, B. C., Boer, F., Mannarino, A. P. y Lindauer, R. J. L. (2015). Trauma-focused cognitive behavioral therapy or eye movement desensitization and reprocessing: what works in children with posttraumatic stress symptoms? A randomized controlled trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *24*(2), 227–36. <http://doi.org/10.1007/s00787-014-0572-5>
- Drancourt, N., Etain, B., Lajnef, M., Henry, C., Raust, A., Cochet, B., ... Bellivier, F. (2013). Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *127*(2), 136–44. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01917.x>
- Ellicott, A., Hammen, C., Gitlin, M., Brown, G. y Jamison, K. (1990). Life events and the course of bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *147*(9), 1194–1198. <http://doi.org/10.1176/ajp.147.9.1194>
- Ellison-Wright, I. y Bullmore, E. (2010). Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *117*(1), 1–12. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.022>
- Elofsson, U. O. E., von Schèele, B., Theorell, T. y Söndergaard, H. P. (2008). Physiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing. *Journal of Anxiety Disorders*, *22*, 622–634. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.05.012>
- Etain, B., Aas, M., Andreassen, O. A., Lorentzen, S., Dieset, I., Gard, S., ... Henry, C. (2013). Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(10), 991–8. <http://doi.org/10.4088/JCP.13m08353>
- Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., ... Bellivier, F. (2010). Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *Journal of Traumatic Stress*, *23*(3), 376–383. <http://doi.org/10.1002/jts.20532>
- Fernández-Corcuera, P., Salvador, R., Monté, G. C., Salvador Sarró, S., Goikolea, J. M., Amann, B., ... Pomarol-Clotet, E. (2013). Bipolar depressed patients show both failure to

- activate and failure to de-activate during performance of a working memory task. *Journal of Affective Disorders*, 148(2-3), 170–178. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.04.009>
- Feske, U. y Goldstein, A. J. (1997). Eye movement desensitization and reprocessing treatment for panic disorder: a controlled outcome and partial dismantling study. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 65(6), 1026–1035.
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J. y Cohen, J. A. (2008). *Effective treatments for PTSD: practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies* (2th ed). New York: Guilford Press.
- Foa, E. B. y Meadows, E. A. (1997). Psychosocial treatments for posttraumatic stress disorder: a critical review. *Annual Review of Psychology*, 48, 449–80. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.48.1.449>
- Fornaro, M., Orsolini, L., Marini, S., De Berardis, D., Perna, G., Valchera, A., ... Stubbs, B. (2016). The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 195, 105–118. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.040>
- Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-Smith, K., Fraser, C., ... Craddock, N. (2014). Comorbid medical illness in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 205(6), 465–472.
- Fountoulakis, K. N., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Young, A., Blier, P., ... Moeller, H. J. (2016). The international college of neuro-psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 2: review, grading of the evidence, and a precise algorithm. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 00(00), 1–59. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyw100>
- Frye, M. A., Yatham, L. N., Calabrese, J. R., Bowden, C. L., Ketter, T. A., Suppes, T., ... Thompson, T. R. (2006). Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1721–1728.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M. y Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 121–5. <http://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
- Gilderthorp, R. C. (2015). Is EMDR an effective treatment for people diagnosed with both intellectual disability and post-traumatic stress disorder? *Journal of Intellectual Disabilities*, 19(1), 58–68. <http://doi.org/10.1177/1744629514560638>
- Goodwin, G. M. (2009). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 23(4), 346–88. <http://doi.org/10.1177/0269881109102919>
- Goodwin, G. M., Haddad, P. M., Ferrier, I. N., Aronson, J. K., Barnes, T., Cipriani, A., ... Young, A. H. (2016). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 30(6), 495–553. <http://doi.org/10.1177/0269881116636545>

- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B. y Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*.  
[http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Grunze, H., Amann, B. L., Dittmann, S. y Walden, J. (2002). Clinical relevance and treatment possibilities of bipolar rapid cycling. *Neuropsychobiology*, *45*, 20–26.
- Gunter, R. W. y Bodner, G. E. (2008). How eye movements affect unpleasant memories: support for a working-memory account. *Behaviour Research and Therapy*, *46*, 913–931.  
<http://doi.org/10.1016/j.brat.2008.04.006>
- Hammersley, P., Dias, A., Todd, G., Bowen-Jones, K., Reilly, B. y Bentall, R. P. (2003). Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation. *The British Journal of Psychiatry*, *182*, 543–547.
- Hase, M., Balmaceda, U. M., Hase, A., Lehnung, M., Tumani, V., Huchzermeier, C. y Hofmann, A. (2015). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) therapy in the treatment of depression: a matched pairs study in an inpatient setting. *Brain and Behavior*, *5*(6). <http://doi.org/10.1002/brb3.342>
- Hassan, A. N. y De Luca, V. (2015). The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *161*(2-3), 496–500. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2014.10.048>
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M. y Osborn, D. P. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(6), 417–425. <http://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Hernández, J. M., Cordova, M. J., Ruzek, J., Reiser, R., Gwizdowski, I. S., Suppes, T. y Ostacher, M. J. (2013). Presentation and prevalence of PTSD in a bipolar disorder population: a STEP-BD examination. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 450–455.  
<http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.038>
- Hlastala, S. A., Frank, E., Kowalski, J., Sherrill, J. T., Tu, X. M., Anderson, B. y Kupfer, D. J. (2000). Stressful life events, bipolar disorder, and “the kindling model.” *Journal of Abnormal Psychology*, *109*(4), 777–786.
- Högberg, G., Pagani, M., Sundin, O., Soares, J., Aberg-Wistedt, A., Tärnell, B. y Hällström, T. (2007). On treatment with eye movement desensitization and reprocessing of chronic post-traumatic stress disorder in public transportation workers-a randomized controlled trial. *Nordic Journal of Psychiatry*, *61*(4), 54–61. <http://doi.org/10.1080/08039480601129408>
- Högberg, G., Pagani, M., Sundin, Ö., Soares, J., Åberg-Wistedt, A., Tärnell, B. y Hällström, T. (2008). Treatment of post-traumatic stress disorder with eye movement desensitization and reprocessing: outcome is stable in 35-month follow-up. *Psychiatry Research*, *159*(1-2), 101–108. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.10.019>
- Horowitz, M. J. (1979). Psychological response to serious life events. In V. Hamilton & D.M. Warburton (Ed.), *Human stress and cognition* (pp. 235–263). Chichester, England: Wiley.
- Hosang, G. M., Korszun, A., Jones, L., Jones, I., Gray, J. M., Gunasinghe, C. M., ... Farmer, A. E. (2010). Adverse life event reporting and worst illness episodes in unipolar and bipolar affective disorders: measuring environmental risk for genetic research. *Psychological Medicine*, *40*(11), 1829–1837. <http://doi.org/10.1017/S003329170999225X>

- Inder, M. L., Crowe, M. T., Luty, S. E., Carter, J. D., Moor, S., Frampton, C. M. y Joyce, P. R. (2015). Randomized, controlled trial of interpersonal and social rhythm therapy for young people with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 17(2), 128–138. <http://doi.org/10.1111/bdi.12273>
- Ironson, G., Freund, B., Strauss, J. L. y Williams, J. (2002). Comparison of two treatments for traumatic stress: a community-based study of EMDR and prolonged exposure. *Journal of Clinical Psychology*, 58(1), 113–128. <http://doi.org/10.1002/jclp.1132>
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J., Gavaghan, D. J. y McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17(1), 1–12.
- Janenawasin, S., Wang, P. W., Lembke, A., Schumacher, M., Das, B., Santosa, C. M., ... Ketter, T. A. (2002). Olanzapine in diverse syndromal and subsyndromal exacerbations of bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 4(5), 328–334.
- Johnson, S. L. (2005). Life events in bipolar disorder: towards more specific models. *Clinical Psychology Review*, 25(8), 1008–1027. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.06.004>
- Johnson, S. L., Cueller, A. K., Ruggero, C., Winett-Perlman, C., Goodnick, P., White, R., ... Miller, I. (2008). Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(2), 268–277. <http://doi.org/10.1037/0021-843X.117.2.268>
- Judd, L. L. y Akiskal, H. S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders*, 73(1-2), 123–31.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., ... Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6), 530. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H. S., Coryell, W., Leon, A. C., Maser, J. D. y Solomon, D. A. (2008). Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 65(4), 386–394. <http://doi.org/10.1001/archpsyc.65.4.386>
- Karatzias, T., Power, K., Brown, K., McGoldrick, T., Begum, M., Young, J., ... Adams, S. (2011). A controlled comparison of the effectiveness and efficiency of two psychological therapies for posttraumatic stress disorder: eye movement desensitization and reprocessing vs. emotional freedom techniques. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(6), 372–378. <http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31821cd262>
- Kavanagh, D. J., Freese, S., Andrade, J. y May, J. (2001). Effects of visuospatial tasks on desensitization to emotive memories. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 267–280. <http://doi.org/10.1348/014466501163689>
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Kane, J. M., Gelenberg, A. J., Rosenbaum, J. F., Walzer, E. A. y Baker, L. A. (1992). Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Archives of General Psychiatry*, 49(5), 371–376.

- Kemp, D. E., Sylvia, L. G., Calabrese, J. R., Nierenberg, A. A., Thase, M. E., Reilly-Harrington, N. A., ... LiTMUS Study Group. (2014). General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *129*(1), 24–34. <http://doi.org/10.1111/acps.12101>
- Kemp, M., Drummond, P. y McDermott, B. (2010). A wait-list controlled pilot study of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for children with post-traumatic stress disorder (PTSD) symptoms from motor vehicle accidents. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, *15*(1), 5–25. <http://doi.org/10.1177/1359104509339086>
- Kemps, E. y Tiggemann, M. (2007). Reducing the vividness and emotional impact of distressing autobiographical memories: the importance of modality-specific interference. *Memory*, *15*(4), 412–422. <http://doi.org/10.1080/09658210701262017>
- Kennedy, B. L., Dhaliwal, N., Pedley, L., Sahner, C., Greenberg, R. y Manshadi, M. S. (2002). Post-traumatic stress disorder in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *The Journal of the Kentucky Medical Association*, *100*(9), 395–9.
- Kessing, L. V. y Andersen, P. K. (2005). Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports*, *7*(6), 413–420.
- Kessler, R. C., Akiskal, H. S., Angst, J., Guyer, M., Hirschfeld, R. M. A., Merikangas, K. R. y Stang, P. E. (2006). Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *Journal of Affective Disorders*, *96*(3), 259–69. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.018>
- Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M. y Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, *52*(12), 1048–60.
- Kim, E. Y., Miklowitz, D. J., Biuckians, A. y Mullen, K. (2007). Life stress and the course of early-onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *99*(1-3), 37–44. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2006.08.022>
- Kim, S. W., Berk, L., Kulkarni, J., Dodd, S., De Castella, A., Fitzgerald, P. B., ... Berk, M. (2014). Impact of comorbid anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder on 24-month clinical outcomes of bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, *166*, 243–248. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.017>
- Koenders, M. A., Giltay, E. J., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Spinhoven, P. y Elzinga, B. M. (2014). Stressful life events in bipolar I and II disorder: Cause or consequence of mood symptoms? *Journal of Affective Disorders*, *161*, 55–64. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.036>
- Kulkarni, J., Filia, S., Berk, L., Filia, K., Dodd, S., de Castella, A., ... Berk, M. (2012). Treatment and outcomes of an Australian cohort of outpatients with bipolar I or schizoaffective disorder over twenty-four months: implications for clinical practice. *BMC Psychiatry*, *12*(1), 228. <http://doi.org/10.1186/1471-244X-12-228>
- Lahera, G., Bayón, C., Bravo-Ortiz, M. F., Rodríguez-Vega, B., Barbeito, S., Sáenz, M., ... Perez, V. (2014). Mindfulness-based cognitive therapy versus psychoeducational intervention in bipolar outpatients with sub-threshold depressive symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, *14*(215). <http://doi.org/10.1186/s12888-014-0215-x>

- Lam, D. H., Hayward, P., Watkins, E. R., Wright, K. y Sham, P. (2005). Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(2), 324–9. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.324>
- Lam, D. H., McCrone, P., Wright, K. y Kerr, N. (2005). Cost-effectiveness of relapse-prevention cognitive therapy for bipolar disorder: 30-month study. *The British Journal of Psychiatry*, *186*, 500–506. <http://doi.org/10.1192/bjp.186.6.500>
- Lam, D. H., Watkins, E. R., Hayward, P., Bright, J., Wright, K., Kerr, N., ... Sham, P. (2003). A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Archives of General Psychiatry*, *60*(2), 145–152.
- Lamprecht, F., Köhnke, C., Lempa, W., Sack, M., Matzke, M. y Münte, T. F. (2004). Event-related potentials and EMDR treatment of post-traumatic stress disorder. *Neuroscience Research*, *49*, 267–272. <http://doi.org/10.1016/j.neures.2004.02.013>
- Landin-Romero, R., Pagani, M. y Amann, B. (2016). How does eye movement desensitization and reprocessing therapy work? A systematic review on proposed mechanisms of action. *Frontiers in Psychology*, under review.
- Lanius, R. A., Bluhm, R. L., Coupland, N. J., Hegadoren, K. M., Rowe, B., Théberge, J., ... Brimson, M. (2010). Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *121*(1), 33–40. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01391.x>
- Laugharne, J., Kullack, C., Lee, C. W., McGuire, T., Brockman, S., Drummond, P. D. y Starkstein, S. (2016). Amygdala volumetric change following psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *28*(4), 312–318. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16010006>
- Lee, C., Gavriel, H., Drummond, P., Richards, J. y Greenwald, R. (2002). Treatment of PTSD: stress inoculation training with prolonged exposure compared to EMDR. *Journal of Clinical Psychology*, *58*(9), 1071–1089. <http://doi.org/10.1002/jclp.10039>
- Lee, C. W. y Cuijpers, P. (2014). What does the data say about the importance of eye movement in EMDR? *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *45*(1), 226–8. <http://doi.org/10.1016/j.jbtep.2013.10.002>
- Leverich, G. S., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E., Denicoff, K. D., Nolen, W. A., ... Post, R. M. (2002). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biological Psychiatry*, *51*(4), 288–297.
- Leverich, G. S. y Post, R. M. (2006). Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*, *367*(9516), 1040–1042. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68450-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68450-X)
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., Keshavan, M. S., Sperry, S. H. y Ongür, D. (2013). Neuropsychological functioning predicts community outcomes in affective and non-affective psychoses: a 6-month follow-up. *Schizophrenia Research*, *148*(1-3), 34–7. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.012>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J. y Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.

- Lilley, S. a, Andrade, J., Turpin, G., Sabin-Farrell, R. y Holmes, E. a. (2009). Visuospatial working memory interference with recollections of trauma. *British Journal of Clinical Psychology*, 48, 309–321. <http://doi.org/10.1348/014466508X398943>
- Lohr, J. M., Kleinknecht, R. A., Tolin, D. F. y Barrett, R. H. (1995). The empirical status of the clinical application of eye movement desensitization and reprocessing. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 26(4), 285–302.
- Lu, W., Mueser, K. T., Rosenberg, S. D. y Jankowski, M. K. (2008). Correlates of adverse childhood experiences among adults with severe mood disorders. *Psychiatric Services*, 59(9), 1018–1026.
- Lyle, K. B., Logan, J. M. y Roediger, H. L. (2008). Eye movements enhance memory for individuals who are strongly right-handed and harm it for individuals who are not. *Psychonomic Bulletin & Review*, 15(3), 515–520. <http://doi.org/10.3758/PBR.15.3.515>
- Lyle, K. B., McCabe, D. P. y Roediger, H. L. (2008). Handedness is related to memory via hemispheric interaction: evidence from paired associate recall and source memory tasks. *Neuropsychology*, 22(4), 523–530. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.22.4.523>
- Lytle, R. A., Hazlett-Stevens, H. y Borkovec, T. D. (2002). Efficacy of eye movement desensitization in the treatment of cognitive intrusions related to a past stressful event. *Journal of Anxiety Disorders*, 16(3), 273–288.
- MacCulloch, M. J. y Feldman, P. (1996). Eye movement desensitisation treatment utilises the positive visceral element of the investigatory reflex to inhibit the memories of post-traumatic stress disorder: a theoretical analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 169(5), 571–9.
- Maddock, R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in Neurosciences*, 22(7), 310–316. [http://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01374-5](http://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01374-5)
- Maguire, C., McCusker, C. G., Meenagh, C., Mulholland, C. y Shannon, C. (2008). Effects of trauma on bipolar disorder: the mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *Bipolar Disorders*, 10(2), 293–302. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00504.x>
- Mantere, O., Isometsä, E., Ketokivi, M., Kiviruusu, O., Suominen, K., Valtonen, H. M., ... Leppämäki, S. (2010). A prospective latent analyses study of psychiatric comorbidity of DSM-IV bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*, 12(3), 271–284. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00810.x>
- Marangell, L. B., Dennehy, E. B., Miyahara, S., Wisniewski, S. R., Bauer, M. S., Rapaport, M. H. y Allen, M. H. (2009). The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *Journal of Affective Disorders*, 114(1-3), 58–67. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.006>
- Marcus, S. V, Marquis, P. y Sakai, C. (1997). Controlled study of treatment of PTSD using EMDR in an HMO setting. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 34(3), 307–315. <http://doi.org/10.1037/h0087791>

- Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., ... Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 103–113. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
- Martino, D. J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E. D., Perinot, L. y Strejilevich, S. A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 37–42. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.023>
- Maxfield, L. y Hyer, L. (2002). The relationship between efficacy and methodology in studies investigating EMDR treatment of PTSD. *Journal of Clinical Psychology*, 58(1), 23–41. <http://doi.org/10.1002/jclp.1127>
- Maxfield y Melnyk. (2000). Single session treatment of test anxiety with eye movement desensitization and reprocessing. *International Journal of Stress Management*, 7, 87–100.
- McElroy, S. L. (2004). Diagnosing and treating comorbid (complicated) bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 65(1), 35–44.
- McGuire, T. M., Lee, C. W. y Drummond, P. D. (2014). Potential of eye movement desensitization and reprocessing therapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Psychology Research and Behavior Management*, 7, 273–83. <http://doi.org/10.2147/PRBM.S52268>
- Mellman, T. A., Kulick-Bell, R., Ashlock, L. E. y Nolan, B. (1995). Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 152(1), 110–115. <http://doi.org/10.1176/ajp.152.1.110>
- Merikangas, K. R., Jin, R., He, J.-P., Kessler, R. C., Lee, S., Sampson, N. A., ... Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Archives of General Psychiatry*, 68(3), 241–251. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
- Meyer, T. D. y Hautzinger, M. (2012). Cognitive behaviour therapy and supportive therapy for bipolar disorders: relapse rates for treatment period and 2-year follow-up. *Psychological Medicine*, 42(7), 1429–39. <http://doi.org/10.1017/S0033291711002522>
- Miklowitz, D. J. (2006). A review of evidence-based psychosocial interventions for bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(1), 28–33.
- Miklowitz, D. J., Simoneau, T. L., George, E. L., Richards, J. A., Kalbag, A., Sachs-Ericsson, N. y Suddath, R. (2000). Family-focused treatment of bipolar disorder: 1-year effects of a psychoeducational program in conjunction with pharmacotherapy. *Biological Psychiatry*, 48(6), 582–92.
- Moreno-Alcázar, A., Radua, J., Landín-Romero, R., Reinares, M., Comes, M., Jimenez, E., ... Amann, B. L. (2017). Study protocol of a single-blind, randomized controlled comparison of eye movement desensitization and reprocessing therapy versus supportive therapy in affective relapse prevention in bipolar patients with a history of trauma. *Frontiers Psychology*, under review.

- Mosquera, D. y González-Vázquez, A. (2012). Borderline Personality Disorder, trauma and EMDR. *Rivista Di Psichiatria*, 47(2), 26–32. <http://doi.org/10.1708/1071.11736>
- Mowlds, W., Shannon, C., McCusker, C. G., Meenagh, C., Robinson, D., Wilson, A. y Mulholland, C. (2010). Autobiographical memory specificity, depression, and trauma in bipolar disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, 49(2), 217–233. <http://doi.org/10.1348/014466509X454868>
- Mueser, K. T., Rosenberg, S. D., Xie, H., Jankowski, M. K., Bolton, E. E., Lu, W., ... Wolfe, R. (2008). A randomized controlled trial of cognitive-behavioral treatment for posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76(2), 259–271. <http://doi.org/10.1037/0022-006X.76.2.259>
- Muris, P. y Merckelbach, H. (1999). Traumatic memories, eye movements, phobia, and panic: a critical note on the proliferation of EMDR. *Journal of Anxiety Disorders*, 13(1-2), 209–223.
- Nabavi, B., Mitchell, A. J. y Nutt, D. (2015). A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: a meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*, 2(10), 1405–1419. <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.006>
- National Institute for Clinical Excellence. (2005). *Posttraumatic stress disorder (PTSD): The management of adults and children in primary and secondary care*. London: NICE Guidelines.
- Neria, Y., Olfson, M., Gameroff, M. J., Wickramaratne, P., Pilowsky, D., Verdelli, H., ... Weissman, M. M. (2008). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder among primary care patients with bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disorders*, 10(4), 503–10. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00589.x>
- Nijdam, M. J., Gersons, B. P. R., Reitsma, J. B., De Jongh, A. y Olf, M. (2012). Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 200(3), 224–231. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.099234>
- Novick, D. M., Swartz, H. A. y Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disorders*, 12(1), 1–9. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x>
- Nusslock, R. y Frank, E. (2011). Subthreshold bipolarity: Diagnostic issues and challenges. *Bipolar Disorders*, 13, 587–603. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00957.x>
- Oh, D. y Kim, D. (2014). Eye movement desensitization and reprocessing for posttraumatic stress disorder in bipolar disorder. *Psychiatry Investigation*, 11(3), 340–341. <http://doi.org/10.4306/pi.2014.11.3.340>
- Otto, M. W., Perlman, C. A., Wernicke, R., Reese, H. E., Bauer, M. S. y Pollack, M. H. (2004). Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disorders*, 6(6), 470–479. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00151.x>

- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. y Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <http://doi.org/10.1002/hbm.20131>
- Pagani, M., Högberg, G., Salmaso, D., Nardo, D., Sundin, O., Jonsson, C., ... Hällström, T. (2007). Effects of EMDR psychotherapy on 99mTc-HMPAO distribution in occupation-related post-traumatic stress disorder. *Nuclear Medicine Communications*, 28(10), 757–765. <http://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282742035>
- Panic, N., Leoncini, E., de Belvis, G., Ricciardi, W. y Boccia, S. (2013). Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*, 8(12), e83138. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0083138>
- Parikh, S. V., Zaretsky, A., Beaulieu, S., Yatham, L. N., Young, L. T., Patelis-Siotis, I., ... Streiner, D. L. (2012). A randomized controlled trial of psychoeducation or cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: a Canadian Network for Mood and Anxiety treatments (CANMAT) study [CME]. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(6), 803–10. <http://doi.org/10.4088/JCP.11m07343>
- Parker, A., Buckley, S. y Dagnall, N. (2009). Reduced misinformation effects following saccadic bilateral eye movements. *Brain and Cognition*, 69(1), 89–97. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.05.009>
- Parker, A. y Dagnall, N. (2007). Effects of bilateral eye movements on gist based false recognition in the DRM paradigm. *Brain and Cognition*, 63(3), 221–5. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.08.005>
- Parker, A., Relph, S. y Dagnall, N. (2008). Effects of bilateral eye movements on the retrieval of item, associative, and contextual information. *Neuropsychology*, 22(1), 136–45. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.22.1.136>
- Passos, I. C., Jansen, K., Cardoso, T. de A., Colpo, G. D., Zeni, C. P., Quevedo, J., ... Kapczinski, F. (2016). Clinical outcomes associated with comorbid posttraumatic stress disorder among patients with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(5), e555–e560. <http://doi.org/10.4088/JCP.15m09935>
- Pawlyk, A. C., Jha, S. K., Brennan, F. X., Morrison, A. R. y Ross, R. J. (2005). A rodent model of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: the role of context after fear conditioning. *Biological Psychiatry*, 57(3), 268–277. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.008>
- Paykel, E. S. (2003). Life events and affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108, 61–66.
- Paykel, E. S., Abbott, R., Morriss, R., Hayhurst, H. y Scott, J. (2006). Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 189(2), 118–123. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.013870>
- Perez-Dandieu, B. y Tapia, G. (2014). Treating Trauma in Addiction with EMDR: A Pilot Study. *Journal of Psychoactive Drugs*, 46(4), 303–309. <http://doi.org/10.1080/02791072.2014.921744>

- Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Marangell, L. B., Hongwei, Z., Wisniewski, S. R., Ketter, Terrence, A., ... Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary program for bipolar disorder(STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, *163*(4), 217–224.
- Pini, S., de Queiroz, V., Pagnin, D., Pezawas, L., Angst, J., Cassano, G. B. y Wittchen, H.-U. (2005). Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *European Neuropsychopharmacology*, *15*(4), 425–434.  
<http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.011>
- Pomarol-Clotet, E., Alonso-Lana, S., Moro, N., Sarro, S., Bonnin, M. C., Goikolea, J. M., ... Salvador, R. (2015). Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *206*(2), 136–144.  
<http://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152033>
- Pomarol-Clotet, E., Moro, N., Sarró, S., Goikolea, J. M., Vieta, E., Amann, B., ... Salvador, R. (2012). Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *13*(8), 616–626. <http://doi.org/10.3109/15622975.2011.573808>
- Post, R. M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *149*(8), 999–1010.  
<http://doi.org/10.1176/ajp.149.8.999>
- Post, R. M. (2007). Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *31*(6), 858–873. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.003>
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T., Keck, P. E., McElroy, S. L., ... Nolen, W. A. (2010). Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(9), 1176–86; quiz 1252–3. <http://doi.org/10.4088/JCP.08m04811yel>
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Kupka, R., McElroy, S. L., Frye, M. A., Rowe, M., ... Nolen, W. A. (2015). Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(3), 323–330. <http://doi.org/10.1111/bdi.12268>
- Post, R. M., Altshuler, L., Leverich, G. S., Frye, M. A., Suppes, T., McElroy, S. L., ... Rowe, M. (2015). Relationship of clinical course of illness variables to medical comorbidities in 900 adult outpatients with bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *56*, 21–28.  
<http://doi.org/10.1016/j.comppsy.2014.08.050>
- Post, R. M., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T. M., Keck, P. E., ... Walden, J. (2003). An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disorders*, *5*(5), 310–9.
- Post, R. M., Rubinow, D. R. y Ballenger, J. C. (1986). Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *The British Journal of Psychiatry*, *149*, 191–201.
- Post, R. M., Speer, A. M., Hough, C. J. y Xing, G. (2003). Neurobiology of bipolar illness: implications for future study and therapeutics. *Annals of Clinical Psychiatry*, *15*(2), 85–94.

- Power, K., McGoldrick, T., Brown, K., Buchanan, R., Sharp, D., Swanson, V. y Karatzias, A. (2002). A controlled comparison of eye movement desensitization and reprocessing versus exposure plus cognitive restructuring versus waiting list in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 9, 299–318.
- Preti, A., Vrublevska, J., Veroniki, A. A., Huedo-Medina, T. B. y Fountoulakis, K. N. (2016). Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health*, 19(3), 73–81. <http://doi.org/10.1136/eb-2016-102412>
- Propper, R. E., Pierce, J., Geisler, M. W., Christman, S. D. y Bellorado, N. (2007). Effect of bilateral eye movements on frontal interhemispheric gamma EEG coherence: implications for EMDR therapy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(9), 785–788. <http://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318142cf73>
- Quarantini, L. C., Miranda-Scippa, A., Nery-Fernandes, F., Andrade-Nascimento, M., Galvão-de-Almeida, A., Guimarães, J. L., ... Koenen, K. C. (2010). The impact of comorbid posttraumatic stress disorder on bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 71–6. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.08.005>
- Raboni, M. R., Alonso, F. F. D., Tufik, S. y Suchecki, D. (2014). Improvement of mood and sleep alterations in posttraumatic stress disorder patients by eye movement desensitization and reprocessing. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(209). <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00209>
- Radua, J., Grunze, H. y Amann, B. L. (2016). Meta-analysis of the risk of relapse in bipolar disorder. *Psychotherapy and Psychosomatics*, under review.
- Rakofsky, J. J., Ressler, K. J. y Dunlop, B. W. (2012). BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Molecular Psychiatry*, 17(1), 22–35. <http://doi.org/10.1038/mp.2011.121>
- Reinares, M., Bonnín, C. M., Hidalgo-Mazzei, D., Sánchez-Moreno, J., Colom, F. y Vieta, E. (2016). The role of family interventions in bipolar disorder: A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 43, 47–57. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.010>
- Reinares, M., Colom, F., Rosa, A., Bonnín, C., Franco, C., Solé, B., ... Vieta, E. (2010). The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *Journal of Affective Disorders*, 123(1-3), 81–86. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2009.09.009>
- Reinares, M., Sánchez-Moreno, J. y Fountoulakis, K. N. (2014). Psychosocial interventions in bipolar disorder: what, for whom, and when. *Journal of Affective Disorders*, 156, 46–55. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.017>
- Rodenburg, R., Benjamin, A., de Roos, C., Meijer, A. M. y Stams, G. J. (2009). Efficacy of EMDR in children: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 29(7), 599–606. <http://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.06.008>
- Rogers, S. y Silver, S. M. (2002). Is EMDR an exposure therapy? A review of trauma protocols. *Journal of Clinical Psychology*, 58(1), 43–59.

- Rosa, A. R., Reinares, M., Michalak, E. E., Bonnin, C. M., Sole, B., Franco, C., ... Vieta, E. (2010). Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in Health*, 13(8), 984–988. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00768.x>
- Rothbaum, B. O. (1997). A controlled study of eye movement desensitization and reprocessing in the treatment of posttraumatic stress disorder sexual assault victims. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 61(3), 317–34.
- Rothbaum, B. O., Astin, M. C. y Marsteller, F. (2005). Prolonged exposure versus eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for PTSD rape victims. *Journal of Traumatic Stress*, 18(6), 607–616. <http://doi.org/10.1002/jts.20069>
- Sack, M., Lempa, W., Steinmetz, A., Lamprecht, F. y Hofmann, A. (2008). Alterations in autonomic tone during trauma exposure using eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)—Results of a preliminary investigation. *Journal of Anxiety Disorders*, 22, 1264–1271. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.01.007>
- Sack, M., Zehl, S., Otti, A., Lahmann, C., Henningsen, P., Kruse, J. y Stingl, M. (2016). A comparison of dual attention, eye movements, and exposure only during eye movement desensitization and reprocessing for posttraumatic stress disorder: results from a randomized clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85(6), 357–365. <http://doi.org/10.1159/000447671>
- Salehian, T., Saeedinejad, S., Behnammoghadam, M., Shafiee, M., Mohammadhossini, S., Behnammoghadam, Z., ... Paymard, A. (2016). Efficacy of eye movements desensitization and reprocessing on the quality of life of the patients with myocardial infarction. *Global Journal of Health Science*, 8(10), 112. <http://doi.org/10.5539/gjhs.v8n10p112>
- Samara, Z., Elzinga, B. M., Slagter, H. a. y Nieuwenhuis, S. (2011). Do horizontal saccadic eye movements increase interhemispheric coherence? Investigation of a hypothesized neural mechanism underlying EMDR. *Frontiers in Psychiatry*, 2(4), 1–9. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2011.00004>
- Schaffer, A., Isometsä, E. T., Tondo, L., Moreno, D. H., Sinyor, M., Kessing, L. V., ... Yatham, L. (2015). Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(9), 785–802. <http://doi.org/10.1177/0004867415594427>
- Scheck, M. M., Schaeffer, J. A. y Gillette, C. (1998). Brief psychological intervention with trawumatized young women: The efficacy of eye movement desensitization and reprocessing. *Journal of Traumatic Stress*, 11(1), 25–44.
- Schou, M., Juel-Nielsen, N., Stromgren, E. y Voldby, H. (1954). The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 17(4), 250–260.
- Schubert, S. J., Lee, C. W. y Drummond, P. D. (2011). The efficacy and psychophysiological correlates of dual-attention tasks in eye movement desensitization and reprocessing (EMDR). *Journal of Anxiety Disorders*, 25(1), 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.06.024>

- Scott, J., Colom, F. y Vieta, E. (2007). A meta-analysis of relapse rates with adjunctive psychological therapies compared to usual psychiatric treatment for bipolar disorders. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(1), 123–129. <http://doi.org/10.1017/S1461145706006900>
- Scott, J., Paykel, E., Morriss, R., Bentall, R., Kinderman, P., Johnson, T., ... Hayhurst, H. (2006). Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 188(4), 313–320. <http://doi.org/10.1192/bjp.188.4.313>
- Seidler, G. H. y Wagner, F. E. (2006). Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychological Medicine*, 36, 1515–1522. <http://doi.org/10.1017/S0033291706007963>
- Shamseddeen, W., Asarnow, J. R., Clarke, G., Vitiello, B., Wagner, K. D., Birmaher, B., ... Brent, D. A. (2011). Impact of physical and sexual abuse on treatment response in the Treatment of Resistant Depression in Adolescent Study (TORDIA). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(3), 293–301. <http://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.11.019>
- Shapiro, F. (1989). Eye movement desensitization: a new treatment for post-traumatic stress disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 20(3), 211–217.
- Shapiro, F. (1996a). Errors of context and review of eye movement desensitization and reprocessing research. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 27(3), 313–317. [http://doi.org/10.1016/S0005-7916\(96\)00035-3](http://doi.org/10.1016/S0005-7916(96)00035-3)
- Shapiro, F. (1996b). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Evaluation of controlled PTSD research. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 27(3), 209–218. [http://doi.org/10.1016/S0005-7916\(96\)00029-8](http://doi.org/10.1016/S0005-7916(96)00029-8)
- Shapiro, F. (2001). *Desensitization and Reprocessing: Basic Principles, Protocols and Procedures* (2nd ed.). New York: Guilford Press.
- Shapiro, F. (2002). EMDR 12 years after its introduction: past and future research. *Journal of Clinical Psychology*, 58(1), 1–22.
- Shapiro, F. (2005). *Desensibilización y procesamiento por movimiento ocular*. (2ª ed.). Méjico: Pax México.
- Shapiro, F. y Maxfield, L. (2002). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Information processing in the treatment of trauma. *Journal of Clinical Psychology*, 58(8), 933–946. <http://doi.org/10.1002/jclp.10068>
- Sheline, Y. I., Barch, D. M., Price, J. L., Rundle, M. M., Vaishnavi, S. N., Snyder, A. Z., ... Raichle, M. E. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 1942–7. <http://doi.org/10.1073/pnas.0812686106>
- Simhandl, C., König, B. y Amann, B. L. (2014). A Prospective 4-Year Naturalistic Follow-Up of Treatment and Outcome of 300 Bipolar I and II Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(3), 254–263. <http://doi.org/10.4088/JCP.13m08601>

- Simhandl, C., Radua, J., König, B. y Amann, B. L. (2015). The prevalence and effect of life events in 222 bipolar I and II patients: a prospective, naturalistic 4 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, *170*, 166–171.
- Simhandl, C., Radua, J., König, B. y Amann, B. L. (2016). Prevalence and impact of comorbid alcohol use disorder in bipolar disorder: A prospective follow-up study. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *50*(4), 345–351. <http://doi.org/10.1177/0004867415585855>
- Soberman, G. B., Greenwald, R. y Rule, D. L. (2002). A controlled study of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) for boys with conduct problems. , , . *Journal of Aggression, Maltreatment, and Trauma*, *6*, 217–236.
- Solé, B., Bonnin, C. M., Mayoral, M., Amann, B. L., Torres, I., González-Pinto, A., ... Sánchez-Moreno, J. (2015). Functional remediation for patients with bipolar II disorder: Improvement of functioning and subsyndromal symptoms. *European Neuropsychopharmacology*, *25*, 257–264. <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.05.010>
- Solomon, D. A., Fiedorowicz, J. G., Leon, A. C., Coryell, W., Endicott, J., Li, C., ... Keller, M. B. (2013). Recovery from multiple episodes of bipolar I depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(3), e205–e11. <http://doi.org/10.4088/JCP.12m08049>
- Solomon, D. A., Leon, A. C., Coryell, W. H., Endicott, J., Li, C., Fiedorowicz, J. G., ... Keller, M. B. (2010). Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Archives of General Psychiatry*, *67*(4), 339–347. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.15>
- Stickgold, R. (2002). EMDR: a putative neurobiological mechanism of action. *Journal of Clinical Psychology*, *58*(1), 61–75.
- Sylvia, L. G., Shelton, R. C., Kemp, D. E., Bernstein, E. E., Friedman, E. S., Brody, B. D., ... Calabrese, J. R. (2015). Medical burden in bipolar disorder: findings from the Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder study (Bipolar CHOICE). *Bipolar Disorders*, *17*(2), 212–223. <http://doi.org/10.1111/bdi.12243>
- Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., ... Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders*, *109*(3), 286–299. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.234>
- Taylor, S., Thordarson, D. S., Maxfield, L., Fedoroff, I. C., Lovell, K. y Ogradniczuk, J. (2003). Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: exposure therapy, EMDR, and relaxation training. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *71*(2), 330–338.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Muñoz-Céspedes, J. M., Pelegrín-Valero, C. y Albéniz-Ferreras, A. (2005). A proposal for a protocol for use in the evaluation of the executive functions. *Revista de Neurología*, *41*(3), 177–186.
- Tohen, M., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Lin, D., Forrester, T. D., Sachs, G. S., ... Grunze, H. (2006). Influence of sub-syndromal symptoms after remission from manic or mixed

- episodes. *The British Journal of Psychiatry*, 189, 515–519.  
<http://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020321>
- Tohen, M., Frank, E., Bowden, C. L., Colom, F., Ghaemi, S. N., Yatham, L. N., ... Berk, M. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 11(5), 453–473. <http://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x>
- Torrent, C., Bonnin, C. del M., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2013). Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 852–859.  
<http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12070971>
- Urrútia, G. y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507–511. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Ursano, R., Bell, C., Eth, S., Friedman, M., Norwood, A., Pfefferbaum, B., ... Benedek, D. (2004). Practice Guideline For The Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder. Retrieved June 1, 2016, from  
[http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd.pdf](http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/acutestressdisorderptsd.pdf)
- Van den Berg, D. P. G., de Bont, P. A. J. M., van der Vleugel, B. M., de Roos, C., de Jongh, A., Van Minnen, A. y van der Gaag, M. (2015). Prolonged exposure vs eye movement desensitization and reprocessing vs waiting list for posttraumatic stress disorder in patients with a psychotic disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 259–267.  
<http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2637>
- Van den Berg, D. P. G. y van der Gaag, M. (2012). Treating trauma in psychosis with EMDR: a pilot study. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43(1), 664–71.  
<http://doi.org/10.1016/j.jbtep.2011.09.011>
- Van den Berg, D. P. G., van der Vleugel, B. M., de Bont, P. A. J. M., Staring, A. B. P., Kraan, T., Ising, H., ... van der Gaag, M. (2016). Predicting trauma-focused treatment outcome in psychosis. *Schizophrenia Research*, 176(2-3), 239–244.  
<http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.016>
- Van den Hout, M., Engelhard, I. M., Rijkeboer, M. M., Koekebakker, J., Hornsveld, H., Leer, A., ... Akse, N. (2011). EMDR: Eye movements superior to beeps in taxing working memory and reducing vividness of recollections. *Behaviour Research and Therapy*, 49(2), 92–98. <http://doi.org/10.1016/j.brat.2010.11.003>
- Van den Hout, M., Muris, P., Salemink, E. y Kindt, M. (2001). Autobiographical memories become less vivid and emotional after eye movements. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 121–130. <http://doi.org/10.1348/014466501163571>
- Van der Kolk, B. A., Spinazzola, J., Blaustein, M. E., Hopper, J. W., Hopper, E. K., Korn, D. L. y Simpson, W. B. (2007). A randomized clinical trial of eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), fluoxetine, and pill placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder: treatment effects and long-term maintenance. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(1), 37–46.

- Van Der Vleugel, B. M., Van Den Berg, D. P. G. y Staring, A. B. P. (2012). Trauma, psychosis, post-traumatic stress disorder and the application of EMDR. *Rivista Di Psichiatria*, 47(2), 33–8. <http://doi.org/10.1708/1071.11737>
- Van Minnen, A., van der Vleugel, B. M., van den Berg, D. P. G., de Bont, P. A. J. M., de Roos, C., van der Gaag, M. y de Jongh, A. (2016). Effectiveness of trauma-focused treatment for patients with psychosis with and without the dissociative subtype of post-traumatic stress disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 209(4), 347–348. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.185579>
- Vancampfort, D., Correll, C. U., Probst, M., Sienaert, P., Wyckaert, S., De Herdt, A., ... Dean, S. (2013). A review of physical activity correlates in patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 145(3), 285–91. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.020>
- Vaughan, K., Armstrong, M. S., Gold, R., O'Connor, N., Jenneke, W. y Tarrier, N. (1994). A trial of eye movement desensitization compared to image habituation training and applied muscle relaxation in post-traumatic stress disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(4), 283–291. [http://doi.org/10.1016/0005-7916\(94\)90036-1](http://doi.org/10.1016/0005-7916(94)90036-1)
- Vieta, E., Pacchiarotti, I., Valentí, M., Berk, M., Scott, J. y Colom, F. (2009). A critical update on psychological interventions for bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports*, 11(6), 494–502. <http://doi.org/10.1007/s11920-009-0075-0>
- Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M. y Hsu, L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(2), 124–138.
- Watts, B. V., Schnurr, P. P., Mayo, L., Young-Xu, Y., Weeks, W. B. y Friedman, M. J. (2013). Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74(6), e541–e550. <http://doi.org/10.4088/JCP.12r08225>
- Weathers, F. W. y Keane, T. M. (2007). The Criterion A problem revisited: controversies and challenges in defining and measuring psychological trauma. *Journal of Traumatic Stress*, 20(2), 107–121. <http://doi.org/10.1002/jts.20210>
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., ... Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 276(4), 293–299.
- Wernik. (1993). The role of the traumatic component in the etiology of sexual dysfunctions and its treatment with eye movement desensitization and reprocessing. *Journal of Sex Education and Therapy*, 19, 212–222.
- Wilson, D. L., Silver, S. M., Covi, W. G. y Foster, S. (1996). Eye movement desensitization and reprocessing: Effectiveness and autonomic correlates. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 27(3), 219–229. [http://doi.org/10.1016/S0005-7916\(96\)00026-2](http://doi.org/10.1016/S0005-7916(96)00026-2)
- Wilson, S., Becker, L. A. y Tinker, R. H. (1995). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) treatment for psychologically traumatized individuals. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63(6), 928–37.
- World Health Organisation. (1992). International Classification of Disease and Related Disorders (ICD-10).

World Health Organisation. (2013). *Guidelines for the Management of Conditions Specifically Related to Stress*. (WHO, Ed.) (pp. 1–273). Geneva.

World Health Organisation. (2016). Mental disorders. Retrieved June 2, 2016, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>

Zimmermann, P., Brückl, T., Nocon, A., Pfister, H., Lieb, R., Hans-Ulrich, W., ... Angst, J. (2009). Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Archives of General Psychiatry*, 66(12), 1341–1352.