

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 19, Número 2



2021

## EDITORIALES

- Redescubriendo la salud mental de las poblaciones 151  
G.C. PATTON, M. RANITI, N. REAVLEY
- Permitiendo una recuperación pospandémica más ecológica y sensible a la salud mental y a los jóvenes 152  
H.L. BERRY

## ARTÍCULOS ESPECIALES

- La promesa del aprendizaje automático para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría 154  
A.M. CHEKROUD, J. BONDAR, J. DELGADILLO ET AL
- Validez y utilidad de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP): II. Superspectro externalizante 171  
R.F. KRUEGER, K.A. HOBBS, C.C. CONWAY ET AL

## PERSPECTIVAS

- Racismo y salud mental 194  
D.R. WILLIAMS, O.S. ETKINS
- La epidemia de uso indebido y sobredosis de fentanilo: retos y estrategias 195  
N.D. VOLKOW
- Necesidad de investigación del uso terapéutico de drogas psicodélicas con fondos públicos 197  
W. HALL
- Justificación y utilidad de la inclusión del trastorno por videojuegos en la CIE-11 198  
J. BILLIEUX, D.J. STEIN, J. CASTRO-CALVO ET AL

## FORUM - PREVENCIÓN DE TRASTORNOS MENTALES EN JÓVENES: EVIDENCIA DERIVADA DE LA INVESTIGACIÓN Y TENDENCIAS FUTURAS

- Psiquiatría preventiva: un plan para mejorar la salud mental de los jóvenes 200  
P. FUSAR-POLI, C.U. CORRELL, C. ARANGO ET AL

## COMENTARIOS

- Psiquiatría de salud pública: una idea a la que le ha llegado su hora 222  
R.M. MURRAY, M. CANNON
- A toda velocidad en la prevención indicada de la psicosis 223  
S.W. WOODS, J. CHOI, D. MAMAH
- La mayoría de las personas en riesgo no desarrollarán un trastorno mental: la limitada fuerza predictiva de los factores de riesgo 224  
P. CULJPERS, F. SMIT, T.A. FURUKAWA
- Prevención prenatal de enfermedades psiquiátricas y desarrollo infantil en toda la población 226  
R. FREEDMAN, S.K. HUNTER, A.J. LAW ET AL

- Prevención en psiquiatría: ¿Un papel de la epigenética? 227  
K. DOMSCHKE
- Principales desafíos y soluciones prácticas en psiquiatría preventiva 228  
A. REICHENBERG, S.Z. LEVINE
- La prevención en el campo de la salud mental debe implementarse de forma sinérgica a diferentes niveles 230  
M. NORDENTOFT, P. JEPPESEN, A.A.E. THORUP
- La caracterización de los biotipos premórbidos transdiagnósticos puede ayudar a avanzar en la prevención selectiva en psiquiatría 231  
M.S. KESHAVAN

## ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

- Proyecto Horyzons: ensayo controlado aleatorizado de una novedosa terapia social online para mantener los efectos del tratamiento de los servicios especializados en psicosis del primer episodio 233  
M. ALVAREZ-JIMENEZ, P. KOVAL, L. SCHMAAL ET AL
- Eficacia y aceptabilidad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños y adolescentes con trastornos mentales: una revisión general 244  
C.U. CORRELL, S. CORTESE, G. CROATTO ET AL
- Psicopatología internalizante y mortalidad por todas las causas: comparación de la predicción del riesgo transdiagnóstica frente a la basada en el diagnóstico 276  
H. KIM, N.A. TURIANO, M.K. FORBES ET AL
- Psicoterapias para la depresión: metaanálisis de red que cubre la eficacia, aceptabilidad y resultados a largo plazo de los principales tipos de tratamiento 283  
P. CULJPERS, S. QUERO, H. NOMA ET AL

## PUNTOS DE VISTA

- Explicando la heredabilidad perdida de los trastornos psiquiátricos 294  
M.J. OWEN, N.M. WILLIAMS
- Hacia un enfoque basado en sistemas para comprender el papel del sistema nervioso simpático en la depresión 295  
A.J. FISHER, J. SONG, P.D. SOYSTER
- Tono vagal cardíaco: un mecanismo neurofisiológico que evolucionó en los mamíferos para amortiguar las reacciones a la amenaza y promover la socialidad 296  
S.W. PORGES
- Comorbilidad psiquiátrica en enfermedades inflamatorias inmunomediadas 298  
R.A. MARRIE, C.N. BERNSTEIN

- CARTAS AL EDITOR 300

- NOTICIAS DE LA WPA 308

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 19, Número 2  2021

*Traducción íntegra de la Edición Original*  
*Publicación imprescindible para todos los psiquiatras y profesionales de la salud mental que necesiten una puesta al día en todos los aspectos de la Psiquiatría*

---

## EDICIÓN ORIGINAL

**Editor:** M. Maj (Italy)

**Editorial Board:** A. Javed (UK/Pakistan), D. Wasserman (Sweden), P. Morozov (Russia), P. Summergrad (USA), E. Pi (USA), R. Ng (Hong Kong-China), M. Botbol (France), T.G. Schulze (Germany).

**Advisory Board:** H.S. Akiskal (USA), R.D. Alarcón (USA), D. Bhugra (UK), J.A. Costa e Silva (Brazil), J. Cox (UK), H. Herrman (Australia), M. Jorge (Brazil), H. Katschnig (Austria), F. Lieh-Mak (Hong Kong-China), F. Lolas (Chile), J.E. Mezzich (USA), D. Moussaoui (Morocco), P. Munk-Jorgensen (Denmark), F. Njenga (Kenya), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (India), P. Ruiz (USA), N. Sartorius (Switzerland), A. Tasman (USA), S. Tyano (Israel), J. Zohar (Israel).

---

## EDICIÓN ESPAÑOLA

**Comité Consultor:** E. Baca (España), E. Belfort (Venezuela), C. Berganza (Guatemala), J. Bobes (España), E. Camarena-Robles (México), A. Cia (Argentina), F. Chicharro (España), R. Cordoba (Colombia), R. González-Menéndez (Cuba), E. Jadresic (Chile), M. Jorge (Brasil), C. Leal (España), R. Montenegro (Argentina), N. Noya Tapia (Bolivia), A. Perales (Perú), M. Rondon (Perú), L. Salvador-Carulla (España)

---

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

*Reservados todos los derechos.*

*Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, bajo las sanciones establecidas por las leyes, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos.*

*Traducción: TransMed, LLC*

World Psychiatry está indexada en PubMed, Current Contents/Medicina Clínica, Current Contents/Ciencias Sociales y del Comportamiento, Science Citation Index y EMBASE.



Barcelona · Madrid · Buenos Aires · México D.F.

Bolivia · Brasil · Colombia · Costa Rica · Ecuador · El Salvador · Estados Unidos · Guatemala · Honduras  
Nicaragua · Panamá · Paraguay · Perú · Portugal · Puerto Rico · República Dominicana · Uruguay · Venezuela

## Redescubriendo la salud mental de las poblaciones

Los principios de prevención postulados por G. Rose<sup>1</sup> han respaldado muchos éxitos modernos en el cuidado de la salud. En áreas como las enfermedades cardiometabólicas, las lesiones y la violencia, y el abuso de sustancias, cambiar la distribución comunitaria de los factores de riesgo se ha convertido en la estrategia principal. Han sido sorprendentes las reducciones consiguientes en la carga de morbilidad.

La psiquiatría sigue siendo un caso atípico. Durante décadas, se ha mejorado la calidad de la atención clínica, se ha atraído mayor financiación, se han aumentado los profesionales de la salud mental, con mejor capacitación, y se ha mejorado la gobernanza de la asistencia a la salud mental<sup>2</sup>. Sin embargo, el énfasis en iniciativas recientes en países de altos ingresos ha sido abrumadoramente una extensión adicional del tratamiento: la intervención clínica precoz ha sido la iniciativa dominante adoptada en las inversiones del gobierno en la salud mental de los jóvenes<sup>3</sup>.

No obstante, esta expansión continua del gasto público, prescripción de antidepresivos y disponibilidad de servicios psicológicos, todavía no se ha visto acompañada de reducciones en la prevalencia de los trastornos mentales comunes<sup>3</sup>. Aunque sigue siendo posible que esto en parte refleje un continuo fracaso en la escala de tratamientos mínimamente suficientes, la evidencia derivada de otros campos de la medicina indica que una explicación más probable es la falta de estrategias de prevención escalables centradas en el riesgo.

Es comprensible que no se adopten enfoques de prevención basados en la población en psiquiatría. A la mayoría de los profesionales clínicos les resulta difícil respaldar las perspectivas de la población. Para ellos, el individuo es la unidad de estudio<sup>1</sup>. Para la psiquiatría, la opacidad de los procesos fisiopatológicos ha apoyado la tendencia a enfocarse en intervenciones dirigidas al individuo. El reciente entusiasmo por el progreso de la genética y la neurociencia ha reforzado esta tendencia, y tanto las principales agencias de financiación de la investigación como la industria farmacéutica enfatizan al individuo sobre el contexto social.

En este escenario, el trabajo de Fusar-Poli et al en este número de la revista<sup>4</sup> plantea interrogantes en torno a las estrategias óptimas para la prevención en psiquiatría. Hasta la fecha, el énfasis abrumador en los trastornos mentales comunes, la psicosis y el trastorno bipolar se ha puesto en individuos con alto riesgo en virtud de los síntomas clínicos tempranos o la predisposición genética. Estos enfoques selectivos e indicados para la prevención se han dirigido a sujetos situados en la cola de la distribución, con el propósito de disminuir la probabilidad de transición a la casuística clínica. Sin embargo, este énfasis en las personas ha ido acompañado de una falta de atención a los factores estructurales y sociales determinantes.

El trabajo de E. Durkheim, realizado hace más de un siglo, llegó a la conclusión de que las tasas de suicidio son características estables y distintivas de las poblaciones. Consideró el suicidio como un fenómeno colectivo en el que los factores personales son menos importantes que el contexto social. Asimismo, las estrategias enfocadas en el contexto social, económico y regulatorio que resultan en una reducción del consumo promedio de alcohol han sido mucho más exitosas para disminuir los niveles de tras-

tornos por consumo de alcohol que las intervenciones dirigidas al individuo<sup>5</sup>. Este principio de que las acciones para reducir los riesgos moderados en un grupo grande generarán más beneficios que abordar los riesgos evidentes en un pequeño número, deberá orientar la prevención de los trastornos mentales.

Un reto es que la mayoría de los riesgos de los trastornos mentales se encuentran fuera de la influencia directa del sector sanitario. En el caso de personas jóvenes, los determinantes sociales de la salud mental se derivan de normas de género no equitativas, cambios en la estructura y función familiar, cultura y religión, desarrollo económico y sus consecuencias, tecnología digital, urbanización y cambio planetario. Estos determinantes sociales y estructurales conforman las relaciones con semejantes, familia y comunidad, la accesibilidad a los sistemas de servicios, la probabilidad de experimentar eventos externos importantes, así como los riesgos relacionados con el estilo de vida y la conducta del individuo. En lo que respecta a los trastornos mentales, igual que para los procesos fisiológicos que sustentan la salud física, también existen periodos sensibles en los que es más probable que se arraiguen los riesgos y en los que la prevención será más eficaz.

La pandemia de COVID-19 es un ejemplo de la influencia de los factores sociales y estructurales sobre la salud mental de todos los grupos de edad, pero en particular de los jóvenes. También ilustra áreas en las que debería actuar la psiquiatría. Se han mejorado los efectos de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida para los trastornos mentales, como inactividad física, tiempo frente a la pantalla, sueño irregular y dietas deficientes. Aun más profundos han sido los cambios en las relaciones, con interrupción de las amistades e interacciones con compañeros, mayores preocupaciones y, a veces, conflictos con miembros de la familia, confinamiento en el hogar y pérdida del entorno social escolar, incluidas las actividades extracurriculares.

Para avanzar la prevención en psiquiatría, se pueden extraer más lecciones de otros campos de la medicina<sup>1</sup>. La epidemiología sigue siendo la disciplina fundamental de la salud pública y, en el caso de la psiquiatría, la epidemiología debe adoptar perspectivas tanto en el curso de la vida como de la población. Sin embargo, la epidemiología psiquiátrica sigue en un estado lamentable, en particular en lo que respecta a niños y jóvenes. La cobertura global de estimaciones incluso básicas de la prevalencia se halla por debajo del 7%, y las tasas en países de bajos y medianos ingresos son considerablemente más bajas; y 124 países no cuentan en absoluto con ningún dato<sup>6</sup>. La cobertura de los factores de riesgo es aún más débil.

Como señalan Fusar-Poli et al, una perspectiva del curso de la vida es esencial en la salud mental<sup>4</sup>. No obstante, tal perspectiva de ciclo de vida idealmente se extendería a través de generaciones, dado que el agrupamiento familiar es el más claro de todos los factores de riesgo. Más allá de la genética, hay factores de riesgo intergeneracionales maleables para los trastornos mentales, que fluctúan entre los biológicos (por ejemplo, epigenéticos) hasta los estructurales (por ejemplo, normas de género no equitativas), incluidos los factores de riesgo que se integran antes de la concepción<sup>7</sup>. Las perspectivas a más largo plazo derivadas de estudios prospectivos del curso de la vida tienen el potencial de orientar la

investigación y las políticas de prevención, en particular cuando se combinan con nuevas y potentes herramientas analíticas para la inferencia causal.

Los estudios de intervención recientes proporcionan motivos para el optimismo. Las escuelas serán un contexto importante para la prevención. Niños y jóvenes invierten cerca de la mitad de sus horas de vigilia en la escuela y en actividades educativas. Los responsables de establecer políticas comprenden cada vez más que una salud mental deficiente del estudiante afecta el aprendizaje y el rendimiento académico. En la actualidad, hay ejemplos de entornos de altos y bajos recursos de que las intervenciones que promueven un clima social positivo en la escuela y reducen el acoso escolar pueden reducir sustancialmente los síntomas del trastorno mental común<sup>8</sup>. Otras plataformas prometedoras son las basadas en comunidades locales (por ejemplo, clubes de niñas) y los nuevos entornos sociales creados por los medios digitales.

También serán importantes las intervenciones que vayan más allá de lo tradicionalmente considerado como el foco de la prevención de los trastornos mentales. Las transferencias de efectivo han sido ampliamente adoptadas por los gobiernos en otras áreas de la política social y sanitaria, y parecen reducir los síntomas de trastorno mental y promover el bienestar en entornos de bajos recursos donde las intervenciones psicológicas basadas en la terapia cognitivo-conductual tienen escaso o nulo efecto<sup>9</sup>. Tales hallazgos sugieren la utilidad de incluir la salud mental en estudios de intervenciones no relacionadas con la salud mental.

El dramático deterioro de la salud mental comunitaria durante la pandemia de COVID-19 refuerza el imperativo de que la psiquiatría vaya más allá de su zona de confort del paciente individual, y se comprometa con los determinantes sociales, estructurales y políticos de la salud mental.

**George C. Patton<sup>1,2</sup>, Monika Raniti<sup>1,2</sup>, Nicola Reavley<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Centre for Adolescent Health, Murdoch Children's Research Institute, Parkville, VIC, Australia; <sup>2</sup>Department of Paediatrics, Melbourne Medical School, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>3</sup>Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

1. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press, 1992.
2. Priebe S, Burns T, Craig TK. Br J Psychiatry 2013;202:319-20.
3. Jorm AF, Patten SB, Brughla TS et al. World Psychiatry 2017;16:90-9.
4. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.
5. Rose G. In: Williams P, Wilkinson G, Rawnsley K (eds). The scope of epidemiological psychiatry. London: Routledge, 1989:77-85.
6. Erskine HE, Baxter AJ, Patton G et al. Epidemiol Psychiatr Sci 2017;26:395-402.
7. Patton G, Olsson C, Skirbekk V et al. Nature 2018;554:458-66.
8. Shinde S, Weiss HA, Varghese B et al. Lancet 2018;392:2465-77.
9. McGuire J, Kaiser C, Bach-Mortensen A. <https://doi.org/10.31235/osf.io/ydr54>.

DOI:10.1002/wps.20842

(Patton GC, Raniti M, Reavley N. *Rediscovering the mental health of populations. World Psychiatry* 2021;20:151–152)

## Permitiendo una recuperación pospandémica más ecológica y sensible a la salud mental y a los jóvenes

Los organismos internacionales como las Naciones Unidas (ONU), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Internacional del Trabajo (ILO) y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) han advertido que la pandemia de COVID-19 ha convertido al mundo en un lugar aún más difícil para los jóvenes.

El informe de la OIT *Juventud y COVID-19: Impactos en el empleo, la educación, los derechos y el bienestar mental*<sup>1</sup> mostró que casi tres cuartas partes de las personas de entre 18 y 29 años refirieron interrupciones educativas relacionadas con la pandemia, la mitad se describió a sí misma como deprimida, y uno de cada seis de los que tenían empleo antes de la pandemia habían dejado de trabajar. Los efectos han sido peores en los jóvenes de países de bajos y medianos ingresos (PIBM) y entre las mujeres jóvenes de todo el mundo, exacerbando las desigualdades preexistentes.

Perversamente, las dificultades relacionadas con la pandemia han empujado a algunos jóvenes a trabajar de forma prematura, en particular en la región de Asia y el Pacífico. En India e Indonesia, por ejemplo, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), el Banco Asiático de Desarrollo y la OIT han informado conjuntamente de que los hogares pobres cada vez más tienden a sacar a los niños menores de edad de la escuela para que trabajen en el hogar o en las ciudades, o que se casen pronto para que apoyen al ingreso familiar.

En este número de la revista, Fusar-Poli et al<sup>2</sup> resaltan que “los enfoques en la salud pública universal dirigidos a los factores sociales determinantes de los trastornos mentales son los que tienen el máximo potencial de reducir el perfil de riesgo de la

población global”. Podemos ampliar el enfoque en las desigualdades en el entorno socioeconómico para incorporar el papel que desempeñan los entornos físicos, construidos y naturales, en la configuración de la salud mental de los jóvenes, y lo que se puede hacer al respecto.

En mayo de 2020, los gobiernos de todo el mundo habían invertido más de 10 billones de dólares USA en respuesta a la pandemia, principalmente para iniciativas frente a la crisis como planes de licencias, apoyo financiero para las empresas y adquisición de suministros médicos. El mundo actualmente está hablando de recuperación. Los científicos y los principales organismos internacionales –por ejemplo, el Fondo Monetario Internacional, la OIT, la Agencia Internacional de la Energía (AIE), la Unión Europea, y la Asociación InterAcademia– han propuesto un enfoque ecológico para reconstruir las economías.

La encuesta de Statista a 28.000 personas de quince países, *Global Green Economic Recovery Support After COVID-19 2020*<sup>3</sup> (Apoyo a la Recuperación Económica Verde Global Después del COVID-19 2020), reveló que dos tercios deseaban una recuperación ecológica, en especial los jóvenes. La OIT ha sido anfitriona de una reunión de ministros de treinta países para analizar cómo “reconstruir mejor”, y el Secretario General de la ONU fue más allá y sugirió que un enfoque de recuperación ecológica en los PIBM podría ayudar al desarrollo económico pospandémico para cambiar del “gris al verde”. El mensaje es claro: la reconstrucción pospandémica no puede continuar la sobreexplotación de los recursos del planeta y sus pueblos –en especial los jóvenes– sin considerar su costo.

Se han dado pasos sustanciales en la dirección correcta. La *Revisión Energética Mundial 2020* de la AIE reveló que las restricciones en los viajes por la COVID-19 redujeron un 8% las emisiones globales de carbono, el tipo de caída necesaria para mantener al mundo dentro de la llamada barrera de 1,5°C, más allá de la cual el calentamiento global se vuelve peligroso. Sin embargo, las emisiones han comenzado a aumentar de nuevo con la relajación de las restricciones. Se necesita urgentemente un compromiso para una recuperación ecológica, que pueda evitar el calentamiento de 0,3°C para 2050<sup>4</sup>.

Economistas líderes han identificado cinco estrategias de recuperación con un potencial particularmente fuerte para retener e incluso acelerar la reducción de emisiones lograda con la pandemia<sup>5</sup>. Las estrategias abarcan la construcción de infraestructura física limpia, rehabilitación de edificios e inversión en educación, capacitación, investigación y desarrollo limpios, y capital natural. Estos son coherentes con las seis “recetas” de la OMS para promover simultáneamente la salud planetaria y humana definidas en su *Manifiesto para una Recuperación Saludable de la COVID-19*<sup>6</sup>: protección y preservación de la naturaleza; inversión en servicios esenciales para la salud (por ejemplo, agua potable, instalaciones para la asistencia sanitaria); cambiar rápidamente a la energía verde; sistemas de alimentación sanos y sostenibles; suspensión de subsidios a los contaminadores; y construcción de ciudades saludables. La ONU y el Banco Mundial señalan que las ciudades son un foco importante para una recuperación verde; el último informe de ONU-HÁBITAT ha estimado que un 60% de la población mundial vivirá en ciudades para 2030, y un 60% de esta población serán niños.

Todas estas recetas y estrategias podrían respaldar los enfoques universales para promover la salud y la prosperidad futuras de los jóvenes, pero parece difícil vender algunas de estas ideas en el ámbito político. Sin embargo, como señala el *Manifiesto de la OMS*<sup>6</sup>, la pandemia ha demostrado que las personas pueden aceptar políticas difíciles donde son evidentemente necesarias. Además, aunque los políticos pueden no siempre escuchar a los científicos y a los expertos en salud, escuchan la opinión pública. La gran mayoría de los adultos del mundo desean acciones para el cambio climático y, como ha demostrado la Huelga Escolar por el Clima liderada por Greta Thunberg, los que no tienen todavía edad para votar pueden ser influyentes.

Los profesionales clínicos, los investigadores y sus órganos representativos tienen un papel que desempeñar para persuadir a los líderes de opinión de los beneficios para la salud mental de una recuperación ecológica, en especial para los jóvenes. Esto es un reto porque sus mayores beneficios no son inmediatamente evidentes. El cambio climático y la salud mental son fenómenos complejos y su relación es complicada. Comienza en lo alto de la cadena causal, donde el cambio climático agrava las causas fundamentales de las enfermedades mentales y, en última instancia, implica múltiples vínculos recíprocos directos e indirectos entre una serie de factores proximales, intervinientes y distales que se encuentran en las vías de influencia interactivas<sup>7</sup>.

Adoptar un enfoque de sistemas para dilucidar estas relaciones puede ayudar a simplificar significativamente la complejidad y cambiar el pensamiento de la perspectiva estrecha del tratamiento de la enfermedad a un panorama más amplio que también incorpora la promoción del bienestar y la prevención de enfermedades. El pensamiento sistémico en este caso implica mapear los factores

que vinculan el cambio climático con los resultados en la salud mental, desde causas directas y próximas hasta las raíces distales, y especificar sus interacciones. Por ejemplo, un efecto del cambio climático es aumentar la frecuencia, intensidad, imprevisibilidad y duración de eventos extremos, como los incendios forestales que devastaron el sudeste de Australia y California en 2020. La destrucción a esta escala inevitablemente tiene implicaciones para la salud mental que van más allá de lo inmediatamente obvio, incorporando riesgos tan diversos como lesiones importantes o muerte, y pérdidas en educación y empleo, prácticas culturales, recreación al aire libre, acceso a alimentos frescos y conectividad a internet. Cada uno de estos factores en cascada, por separado y de manera interactiva, representa una amenaza potencial para la salud mental<sup>7</sup>.

Los jóvenes pueden estar muy motivados para ayudar en las crisis de salud y pueden movilizar comunidades enteras cuando es necesario. De hecho, el informe de la OIT<sup>1</sup> demostró que, en agosto de 2020, casi un tercio de los jóvenes a nivel global participaba en actividades de voluntariado relacionados con la pandemia. También están liderando una iniciativa de investigación establecida por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), *Jóvenes como Investigadores*<sup>8</sup> (Youth As Researchers), para investigar cómo la pandemia ha afectado a los jóvenes.

Desarrollar un enfoque que tenga en cuenta a los jóvenes y la salud mental para la recuperación tras la COVID-19 aprovecharía el interés, el optimismo, la confianza y la energía de los jóvenes. También abordaría su anhelo de un futuro más verde. El informe del Instituto Tony Blair para el Cambio Global, *Escuchando a la “Generación Perdida” del Covid-19: Perspectivas de Nuestra Encuesta Global para Jóvenes*<sup>9</sup>, ha señalado que los jóvenes deberían ayudar a diseñar el camino a la recuperación de la pandemia.

Los miembros de generaciones más mayores pueden sentirse incómodos respecto a una crisis climática que es su legado colectivo para las poblaciones más jóvenes y pueden querer ayudar. Algo que pueden hacer es unirse de manera más eficaz para aplicar los recursos, capacidades y sabiduría que han adquirido en la vida para ayudar a los jóvenes a contribuir a la recuperación de la pandemia. Los jóvenes están preparados para afrontar el desafío: *su* camino, un camino verde.

#### **Helen L. Berry**

Australian Institute of Health Innovation, Faculty of Medicine, Health and Human Sciences, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia

1. International Labour Organization. Youth & COVID-19: impacts on jobs, education, rights and mental well-being. [www.ilo.org](http://www.ilo.org).
2. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
3. Statista. Global green economic recovery support after COVID-19 2020. [www.statista.com](http://www.statista.com).
4. Forster PM, Forster HI, Evans MJ et al. *Nat Clim Chang* 2020;10:913-9.
5. Hepburn C, O’Callaghan B, Stern N et al. *Oxford Review of Economic Policy* (in press).
6. World Health Organization. *Manifiesto for a healthy recovery from COVID-19*. [www.who.int](http://www.who.int).
7. Berry HL, Waite TD, Dear KBG et al. *Nat Clim Chang* 2018;8:282-90.
8. UNESCO. Youth As Researchers: exploring the impact of COVID-19. [en.unesco.org](http://en.unesco.org).
9. Tony Blair Institute for Global Change. Listening to Covid-19’s “lost generation”: insights from our global youth survey. [institute.global](http://institute.global).

DOI:10.1002/wps.20843

(Berry HL. *Enabling a youth- and mental health-sensitive greener post-pandemic recovery*. *World Psychiatry* 2021;20:152–153)

# La promesa del aprendizaje automático para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría

Adam M. Chekroud<sup>1,2</sup>, Julia Bondar<sup>2</sup>, Jaime Delgadillo<sup>3</sup>, Gavin Doherty<sup>4</sup>, Akash Wasil<sup>5</sup>, Marjolein Fokkema<sup>6</sup>, Zachary Cohen<sup>7</sup>, Danielle Belgrave<sup>8</sup>, Robert DeRubeis<sup>5</sup>, Raquel Iniesta<sup>9</sup>, Dominic Dwyer<sup>10</sup>, Karmel Choi<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA; <sup>2</sup>Spring Health, New York City, NY, USA; <sup>3</sup>Clinical Psychology Unit, Department of Psychology, University of Sheffield, Sheffield, UK; <sup>4</sup>School of Computer Science and Statistics, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland; <sup>5</sup>Department of Psychology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA; <sup>6</sup>Department of Methods and Statistics, Institute of Psychology, Leiden University, Leiden, The Netherlands; <sup>7</sup>Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>8</sup>Microsoft Research, Cambridge, UK; <sup>9</sup>Department of Biostatistics and Health Informatics, Institute of Psychiatry, Psychology and Neurosciences, King's College London, London, UK; <sup>10</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Section for Neurodiagnostic Applications, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany; <sup>11</sup>Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; <sup>12</sup>Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

*Durante muchos años, los psiquiatras han intentado comprender los factores que intervienen en la respuesta a los medicamentos o psicoterapias, a fin de personalizar sus opciones de tratamiento. En la actualidad hay un amplio y creciente interés en la idea de que podemos desarrollar modelos para personalizar las decisiones de tratamiento utilizando nuevos enfoques estadísticos en el campo del aprendizaje automático y aplicándolos a grandes volúmenes de datos. En este empeño, ha habido un cambio de paradigma de los estudios experimentales para confirmar o refutar hipótesis específicas hacia un enfoque en el poder explicativo general de un modelo predictivo cuando se pone a prueba con conjuntos de datos nuevos y no vistos. En este artículo, revisamos estudios clave que utilizan el aprendizaje automático para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría, que van desde medicamentos y psicoterapias hasta intervenciones digitales y tratamientos neurobiológicos. A continuación, nos enfocamos en algunas nuevas fuentes de datos que se están utilizando para desarrollar modelos predictivos basados en el aprendizaje automático, como los registros de salud electrónicos, el teléfono inteligente y las redes sociales, y la potencial utilidad de los datos derivados de pruebas genéticas, de electrofisiología, neuroimágenes y cognitivas. Por último, analizamos qué tanto ha avanzado el campo hacia la implementación de herramientas de predicción en la práctica clínica de la vida real. Hasta ahora, relativamente pocos estudios retrospectivos incluyen procedimientos apropiados de validación externa, y hay incluso menos estudios prospectivos que evalúen la viabilidad clínica y eficacia de los modelos predictivos. Las aplicaciones del aprendizaje automático en psiquiatría afrontan algunos de los mismos retos éticos que plantean estas técnicas en otros campos de la medicina o la informática, los cuales analizamos aquí. En resumen, el aprendizaje automático es un enfoque incipiente pero importante para mejorar la eficacia de la atención de la salud mental, y varios estudios clínicos prospectivos sugieren que ya puede estar funcionando.*

**Palabras clave:** Psiquiatría informática, aprendizaje automático, resultados del tratamiento, predicción, validación externa, farmacoterapias, psicoterapias, registros de salud electrónicos, datos de teléfonos inteligentes.

(Chekroud AM, Bondar J, Delgadillo J, Doherty G, Wasil A, Fokkema M et al. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:154–170)

Las intervenciones terapéuticas en psiquiatría distan mucho de ser eficaces en todos los casos en los que están indicadas. En la depresión, por ejemplo, solo el 30-50% de los individuos logran la remisión después del tratamiento inicial que reciban, incluso en el contexto de un estudio clínico bien realizado<sup>1</sup>. Finalmente, después de probar algunos tratamientos o una combinación de ellos, la mayoría de los pacientes logran la remisión. ¿Y si, en vez de repetir una y otra vez los tratamientos disponibles de los que un paciente *podría* beneficiarse, pudiéramos predecir desde el principio el tratamiento adecuado para cada individuo?

Los investigadores han deseado esto durante décadas. Desde el punto de vista histórico, han tratado de comprender los factores específicos que intervienen en la respuesta al tratamiento con base en fundamentos teóricos, lo que ha dado lugar a que muchos estudios se centren en variables únicas como el estrés en la primera infancia, las tendencias suicidas, los acontecimientos importantes de la vida o los diagnósticos concomitantes. Desde entonces, la búsqueda continua de una (o algunas) variables explicativas verdaderas ha incluido muchos niveles de análisis, tales como: el paciente (características clínicas, niveles de marcadores en sangre), su cerebro (neuroimagen estructural y funcional, flujo sanguíneo cerebral, registros eléctricos del cuero cabelludo), sus genes (polimorfismos de un solo nucleótido, mutaciones/variantes genéticas raras, variaciones en el número de copias, expresión de genes) y las características de la intervención (la medicación o la psicoterapia

seleccionada, la forma en que se administró, el proveedor, la alianza terapéutica). Si una sola variable pudiera predecir con precisión la respuesta al tratamiento, nuestro campo probablemente ya la habría encontrado. En cambio, la mayoría de las características identificadas hasta ahora han mostrado un escaso poder explicativo sobre los resultados del tratamiento, y, naturalmente, la atención de los investigadores se centró en modelos multivariable que pueden incorporar muchos efectos más pequeños.

El aprendizaje automático es un conjunto de herramientas y enfoques estadísticos que se adaptan muy bien a este objetivo de detectar y agregar efectos pequeños a fin de predecir un resultado de interés<sup>2</sup>. Esto permite a los investigadores pasar de evaluar un pequeño número (~10) de variables predictivas a muchos cientos o miles de variables o combinaciones de variables. Existen muchas dificultades potenciales al aplicar estas técnicas pero, cuando se implementan bien, nos permiten muchas oportunidades para la investigación psiquiátrica<sup>3,4</sup>. Nos permiten examinar muchas variables, incluso correlacionadas, de forma simultánea. Se alejan de los modelos exclusivamente aditivos y nos permiten identificar patrones no lineales más complejos en los datos. Vinculan de manera más natural tipos de datos dispares, incorporando potencialmente evaluaciones clínicas, información geoespacial y hallazgos biológicos en un solo análisis. Al desbloquear enfoques potentes libres de hipótesis, nos permiten descubrir factores que son menos intuitivos pero que, no obstante, predicen los resultados.

La introducción del aprendizaje automático en psiquiatría es más que simplemente añadir una herramienta de análisis para combinar y explorar conjuntos de datos más grandes: marca un cambio de paradigma<sup>5</sup>. Durante años, utilizamos enfoques estadísticos clásicos para confirmar o refutar hipótesis específicas. Ahora, los estudios de aprendizaje automático cambian el centro de atención hacia el poder predictivo general de un modelo, en particular con cuánta exactitud predice el resultado deseado en un nuevo conjunto de datos invisible. Los estudios en este campo se evalúan principalmente por su potencial impacto clínico: qué nos puede decir nuestro modelo de manera fiable sobre el pronóstico de nuevos pacientes en el futuro, y qué podemos hacer con esa información para mejorar la práctica clínica.

Con esto en mente, este artículo explora la promesa del aprendizaje automático para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría. Hay muchos aspectos en los que no nos enfocamos. Esta no es una introducción al aprendizaje automático<sup>6</sup>, una explicación de cómo funciona<sup>2</sup>, o un debate en torno a lo que representa el aprendizaje automático frente a las estadísticas tradicionales o el “aprendizaje no automático”. No explicamos cómo elaborar modelos predictivos<sup>7</sup> ni cómo validarlos. No estamos comparando formalmente diferentes enfoques algorítmicos, cómo funciona cada uno o las circunstancias en las que uno puede ser más apropiado que otro. También evitamos una distinción entre moderadores vs. mediadores de los resultados del tratamiento, o si un modelo predice resultados específicamente para un tratamiento vs. otros o predice resultados de forma más genérica para múltiples tratamientos<sup>8</sup>. Por último, no es nuestro propósito analizar las múltiples variables sociodemográficas y clínicas que se han utilizado o se pueden utilizar para predecir la respuesta al tratamiento en psiquiatría, que por lo general tienen la mayor potencia predictiva y son las más económicas de recolectar<sup>9,10</sup>.

Comenzamos discutiendo los métodos de aprendizaje automático, cómo se comparan con los enfoques estadísticos tradicionales y en qué medida el aprendizaje automático añade valor específicamente. A continuación, proporcionamos una descripción general de las intervenciones para las que los investigadores han tratado de utilizar métodos de aprendizaje automático con el fin de predecir los resultados, que van desde medicamentos y psicoterapia hasta intervenciones digitales y tratamientos neurobiológicos. Al hacerlo, destacamos las características que los convirtieron en ejemplos de referencia y describimos los diferentes objetivos que se pueden lograr en cada contexto. Seguidamente, nos enfocamos en la utilidad potencial de los registros médicos electrónicos, datos de teléfonos inteligentes y redes sociales, y datos de pruebas genéticas, de electrofisiología, neuroimágenes y pruebas cognitivas para el desarrollo de modelos predictivos basados en el aprendizaje automático. Por último, ayudamos al lector a comprender el contexto más amplio: qué tan cerca estamos de implementar estas herramientas de predicción en la práctica clínica de la vida real, y cuáles son los retos éticos que conllevan estas herramientas. La intención de este artículo es revisar los estudios realizados en psiquiatría; cualquier énfasis en la depresión no es intencional, pero refleja el hecho de que la mayor parte de la investigación en este campo se ha realizado en personas con ese trastorno mental.

## ¿ESTÁ EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO AÑADIENDO VALOR SOBRE LAS ESTADÍSTICAS TRADICIONALES?

Los estudios de aprendizaje automático por lo general difieren de la investigación tradicional en dos sentidos. El primero es el

enfoque en la predicción (potencia explicativa del modelo) más que en la inferencia (prueba de hipótesis). El segundo es un cambio hacia la flexibilidad del modelo, con la capacidad de manejar gran cantidad de predictores de forma simultánea.

La predicción puede realizarse sin algoritmos de aprendizaje automático, y muchos estudios todavía utilizan técnicas estadísticas tradicionales como la regresión logística. De hecho, cuando se cumplen razonablemente los supuestos y requisitos del tamaño de muestra, el número de predictores es pequeño ( $\leq 25$ ), y los efectos no lineales son relativamente débiles, es probable que los modelos paramétricos tradicionales predigan bien. Varios estudios no han demostrado ningún beneficio del aprendizaje automático sobre la regresión logística tradicional, por ejemplo para predecir la resistencia al tratamiento en la depresión mayor<sup>11</sup>, los resultados de las lesiones cerebrales<sup>12</sup>, o las enfermedades crónicas graves<sup>13</sup>.

Una revisión sistemática reciente de modelos de predicción clínica no reveló diferencias en el rendimiento entre el aprendizaje automático y la regresión logística<sup>14</sup>, aunque los autores consideraron en la categoría de regresión logística algunos modelos avanzados que podrían incluirse en el aprendizaje automático, como la penalización (por ejemplo, lazo, cresta o red elástica) y splines (que capturan no linealidades). En áreas de la medicina como la diabetes y la insuficiencia cardíaca, los modelos logísticos simples han funcionado bien y se han validado externamente más que los modelos de aprendizaje automático<sup>15,16</sup>.

El valor añadido de los enfoques de aprendizaje automático surge cuando el número de predictores potenciales es grande y/o sus efectos no son lineales. Muchos algoritmos de aprendizaje automático pueden manejar gran cantidad de predictores, incluso en casos en que existen más variables predictoras que observaciones, debido al control de sobreajuste incorporado. Por ejemplo, la regresión de cresta, lazo y red elástica<sup>17</sup> incluye penalización, que obliga a que los coeficientes de regresión estén más cercanos a cero que en los modelos tradicionales de regresión lineal o logística. Los enfoques de aprendizaje automático también son buenos para capturar efectos complejos, interactivos o no lineales. Por ejemplo, los modelos basados en diagramas de árbol pueden evaluar muchas posibles variables y combinaciones de variables para identificar subgrupos que no podrían captarse mediante los modelos lineales tradicionales. Otra técnica común adoptada por los enfoques de aprendizaje automático es el “ensamblado”. Aquí, varios modelos se ajustan en muestras aleatorias del conjunto de datos original, y luego se toma un promedio entre las predicciones de cada modelo. Este método es un elemento clave de muchas técnicas de aprendizaje automático muy difundidas en la actualidad, en especial los aprendizajes de potenciación del gradiente (gradient boosting) y los bosques aleatorios (random forests)<sup>18-20</sup>.

Varios estudios recientes de predicción de resultados de tratamientos en psiquiatría demostraron el valor añadido del aprendizaje automático. Los bosques aleatorios y/o la regresión de red elástica<sup>21-24</sup>, así como las máquinas de vectores de soporte (support vector machines)<sup>25</sup>, superan a los métodos de regresión tradicionales. Las comparaciones a gran escala en conjuntos de datos de referencia sistemáticamente han mostrado que el aprendizaje automático supera a los métodos tradicionales<sup>26-29</sup>. En general, los árboles potenciados (bosques aleatorios y máquinas de potenciación del gradiente), la regresión regularizada, las máquinas de vectores de soporte y las redes neuronales artificiales pueden funcionar bien, pero ningún método tendrá el mejor rendimiento en todas las situaciones.

Aunque los investigadores por lo general procuran maximizar el rendimiento predictivo, también se deben considerar aspectos prácticos como la explicabilidad o el costo de incluir más variables. En algunos casos, podrían preferirse modelos más sencillos con precisión predictiva ligeramente menor o mayor capacidad de generalización, porque ya capturan la mayoría de los efectos<sup>30,31</sup>. No existe una fórmula mágica en estadística, y todos los algoritmos de predicción afrontan la llamada compensación de sesgo-varianza<sup>2,32,33</sup>, donde es necesario equilibrar la flexibilidad con el riesgo de sobreajuste. Para que los métodos de aprendizaje automático capturen efectos cada vez más complejos, todavía se necesitan tamaños de muestra mucho más grandes. Aunque estos métodos pueden lidiar con gran número de posibles variables predictoras, una cuidadosa preselección de las variables probablemente mejore la precisión predictiva. Mientras que los enfoques de investigación tradicional se enfocaron en los valores  $p$  para coeficientes específicos en un modelo, los estudios de predicción se enfocan en el poder explicativo general del modelo, a menudo en términos de  $R^2$ , precisión equilibrada o área bajo la curva característica de funcionamiento del receptor (AUC). Los estudios predictivos requieren un gran enfoque en los métodos de validación, para examinar si el modelo se basa en patrones de aprendizaje que son sustantivos y consistentes de un conjunto de datos a otro, o si el modelo simplemente ha aprendido las idiosincrasias de los datos de entrenamiento inicial. La Tabla 1 analiza varios tipos de validación que se llevan a cabo en estudios predictivos, desde enfoques internos que utilizan solo un conjunto de datos, hasta enfoques de validación externa que utilizan datos de webs, estudios, ensayos, países o consorcios independientes para evaluar la generalización del modelo. Los modelos de validación, especialmente la validación externa, son decisivos para desarrollar modelos que sean fiables y útiles, y para comprender

si es probable que el modelo ajustado se generalice a datos no vistos en el futuro<sup>34-36</sup>.

## PREDICCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN PSIQUIATRÍA MEDIANTE EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

### Medicamentos

La predicción de los resultados del tratamiento de los medicamentos psiquiátricos es el área más activa de investigación en el campo, principalmente porque fueron la forma más fácil para empezar. Los estudios de aprendizaje automático exigen grandes volúmenes de datos para construir modelos predictivos, en condiciones ideales con resultados claramente etiquetados, control sobre la intervención y datos relevantes de los pacientes antes del tratamiento. Puesto que esto describe la mayor parte de los ensayos clínicos de gran envergadura, y la mayoría de los ensayos clínicos a gran escala en psiquiatría se utilizan para evaluar la eficacia de un medicamento, la mayoría de las iniciativas de aprendizaje automático comenzaron investigando las respuestas al tratamiento de los medicamentos para tratar la depresión, la esquizofrenia o el trastorno bipolar.

Estos estudios utilizaron principalmente información de formularios de captación demográfica y escalas de síntomas clínicos comunes en los ensayos clínicos, aunque más recientemente también se han incorporado datos genéticos y de neuroimagen (descritos más adelante en este artículo). Pese a ser el área más activa de investigación, la mayor parte de los modelos resultantes todavía no han sido validados en muestras externas. Hasta ahora, relativamente

**Tabla 1** Enfoques de validación comunes utilizados en estudios de predicción clínica

Prueba de generalización	Descripción
Ninguna, prueba de valor de $p$	Se utiliza toda la muestra para predecir un resultado, y el valor de $p$ indica la probabilidad de obtener el resultado en ausencia de un efecto real. El estudio no puede hacer ninguna afirmación en torno a la traslación o posibilidad de generalización porque no se han evaluado.
Validación cruzada dejando uno fuera	Se selecciona un sujeto al azar y se deja fuera. Se entrena un modelo en los sujetos restantes y se aplica al sujeto excluido para evaluar la generalización. Este procedimiento se repite en cada sujeto del conjunto de datos. Esta es la forma más simple de validación cruzada. Produce resultados optimistas y sesgados.
Validación cruzada de $K$ iteraciones	La muestra se divide de forma aleatoria en submuestras (llamadas "iteraciones"). Se deja una iteración fuera y se entrenan modelos estadísticos en los sujetos restantes. Los modelos se aplican a los sujetos de la iteración excluida para evaluar la generalización. Esta es una técnica común para reducir el sobreajuste. Sin embargo, cuando los datos provienen de una muestra (aun cuando se obtenga de varios centros), deben moderarse las afirmaciones de generalización.
Validación cruzada dejando un centro fuera	En vez de dejar sujetos fuera de forma aleatoria, ahora se dejan fuera centros de forma aleatoria. Se ajustan los modelos en los centros restantes y se aplican al centro excluido. Esto evalúa la generalización entre centros, y se puede extender la misma técnica a cualquier otra definición de grupo; por ejemplo, bloques de tiempo, género o etnia. De todas formas es necesario moderar las afirmaciones de generalización y traslacionales.
Validación externa	Se crea un modelo en un estudio y se aplica a una muestra completamente separada. Este enfoque refleja un alto grado de capacidad de generalización. Las demostraciones pueden estar cada vez más cerca de las circunstancias de la vida real, lo que refuerza la evidencia de generalización y el potencial traslacional (pero no lo garantiza). El enfoque aún puede estar sujeto a una representación sociodemográfica deficiente, sesgos de muestreo o diseños de estudios que no reflejan la realidad clínica.
Validación prospectiva	Se evalúa un modelo previamente creado en un estudio prospectivo idealmente aleatorizado y en condiciones lo más cercanas posibles a la realidad clínica, a fin de evaluar si la herramienta es segura y eficaz en la práctica. Los estudios de validación prospectivos siguen siendo susceptibles a las mismas preocupaciones sobre la validez externa que todos los demás ensayos clínicos (por ejemplo, compensación de los participantes y criterios de valoración significativos), y requieren muestras de gran tamaño, un proceso de reclutamiento amplio e imparcial y buenas prácticas clínicas. Al igual que con otros ensayos clínicos, puede ser necesario un proceso por fases para evaluar primero la viabilidad y la seguridad en una muestra más pequeña antes de proceder a una evaluación amplia de la eficacia.

pocas herramientas de predicción generadas por investigadores de salud mental han avanzado a través de estudios de implementación y en la práctica clínica<sup>37-39</sup>. Aquí nos enfocamos en ejemplos de estudios que tuvieron la potencia estadística adecuada, fueron objeto de validación externa o fueron notables por otros motivos.

La mayor parte de los estudios de predicción de tratamiento se han enfocado en los antidepresivos que se suelen utilizar en la fase aguda de la depresión. Por ejemplo, Chekroud et al<sup>40</sup> determinaron un pequeño grupo de 25 variables previas al tratamiento que fueron más predictivas de remisión con citalopram en el estudio STAR\*D (*Sequenced Alternative Treatments for Depression*, Tratamientos Alternativos Secuenciados para la Depresión). Este modelo logró una precisión del 64,6%. El modelo se aplicó posteriormente a datos de otro ensayo clínico para analizar si puede generalizarse a pacientes de una población completamente independiente. El modelo pudo predecir la respuesta a dos planes de tratamiento antidepresivo similares (escitalopram más placebo, y escitalopram más bupropión, cada uno con una precisión cercana al 60%), pero el modelo no predijo la remisión mejor que la probabilidad para los pacientes que tomaron venlafaxina más mirtazapina (51%).

Las cinco variables más importantes identificadas por el modelo para predecir la remisión fueron la gravedad de la depresión inicial, el estado laboral, la sensación de inquietud durante los últimos siete días (agitación psicomotora), la reducción del nivel de energía durante los últimos siete días y el origen étnico negro o afroamericano.

El estudio posteriormente fue reproducido por Nie et al<sup>41</sup>, quienes, de manera asimilar, entrenaron un modelo para predecir los resultados del tratamiento con citalopram utilizando información fácilmente obtenible al inicio del estudio. El equipo entrenó y evaluó el modelo en el conjunto de datos STAR\*D y lo validó en datos de un ensayo abierto diferente de citalopram, utilizando 22 variables predictoras que se superpusieron entre los dos ensayos. A pesar de las pequeñas diferencias que dependen del algoritmo específico utilizado, la precisión equilibrada de los modelos fue de aproximadamente el 64-67%.

Un estudio previo realizado por Perlis<sup>11</sup> mostró que la eventual resistencia al tratamiento también podría ser predecible desde el inicio. El autor desarrolló un modelo utilizando datos del STAR\*D que pudo predecir al inicio del estudio si un individuo no alcanzaría la remisión después de dos ensayos de tratamiento con antidepresivos, con una AUC de 0,71. Las primeras pruebas de concepto, como el estudio de Perlis, no incluyeron validación externa, al menos en parte debido a la falta de conjuntos de datos independientes con diseños de estudio similares que pudieran utilizarse para esta validación.

Los estudios de antidepresivos antes mencionados seleccionaron predictores de una forma puramente basada en datos, incluidos todos los datos que se pudieron extraer al inicio, y luego utilizaron métodos de aprendizaje automático que descartan información irrelevante o que son susceptibles de incluir muchas variables a la vez. Sin embargo, la elección de los predictores no siempre está libre de hipótesis, y el conocimiento *a priori* de la literatura científica también puede orientar la elección de variables y generar resultados útiles. Iniesta et al<sup>42</sup> tuvieron como objetivo predecir la remisión de la depresión en pacientes tratados con escitalopram o nortriptilina utilizando solo variables que previamente se habían confirmado como predictores individuales o moderadoras de la respuesta al tratamiento. Sus modelos predijeron la respuesta general a la medicación con una AUC de 0,74 y la respuesta al escitalopram con una AUC de 0,75; pero la predicción de los resultados de nortriptilina

no fue estadísticamente significativa. En una investigación posterior en que se incorporaron datos genéticos a los modelos<sup>43</sup>, estos autores predijeron la respuesta al escitalopram y la nortriptilina con una AUC de 0,77.

Un segundo uso del aprendizaje automático para predecir los resultados de la medicación es definir mejor los subgrupos de pacientes, síntomas o trayectorias de síntomas, y luego utilizar estos subgrupos para hacer predicciones más matizadas. Drysdale et al<sup>44</sup> utilizaron el agrupamiento para identificar cuatro “subtipos”, o grupos, entre 1.188 pacientes deprimidos basándose en patrones de conectividad disfuncional en las redes límbica y frontoestriatal. Desarrollaron clasificadores para cada subtipo depresivo utilizando máquinas de vectores de soporte y posteriormente evaluaron estos modelos en un conjunto de datos independiente, clasificando con precisión el 86,2% de la muestra de prueba. Como siguiente paso, el equipo utilizó los subtipos para predecir la respuesta a la estimulación magnética transcraneal, pero no validaron estas predicciones en ninguna muestra independiente. Aunque el enfoque de los biotipos es interesante, la investigación metodológica posterior ha resaltado sus inquietudes y limitaciones<sup>45</sup>.

Chekroud et al<sup>46</sup> utilizaron el agrupamiento para identificar grupos de síntomas y la regresión de efectos mixtos para determinar si tenían trayectorias de respuesta diferentes. Tres grupos de síntomas (emocionales centrales, del sueño y atípicos) surgieron de manera consistente a partir de dos estudios de medicación independientes -STAR\*D y COMED (Combinación de Medicamentos para Mejorar los Resultados de la Depresión)- en dos escalas de síntomas de uso común. Los autores posteriormente utilizaron datos del STAR\*D para entrenar máquinas de potenciación del gradiente (una para cada combinación de grupo y brazo de medicación), observando mejoras moderadas en la capacidad de los grupos de síntomas para predecir los resultados de gravedad total. El mismo enfoque de agrupamiento de síntomas también fue eficaz en un estudio de tratamientos para adolescentes<sup>47</sup>.

Otros investigadores utilizaron inicialmente técnicas como el modelado de mezcla de crecimiento<sup>48</sup> o el modelado de mezcla finita<sup>49</sup> para identificar trayectorias de respuesta de síntomas como “remisión rápida y estable”, “respuesta sostenida” o “recaída tardía”. A continuación desarrollaron modelos de aprendizaje automático para intentar predecir la trayectoria de respuesta específica que tendrá un paciente para un tratamiento determinado. Este enfoque es potencialmente más robusto al ruido que está naturalmente presente entre las trayectorias de los pacientes individuales y está menos afectado por la forma en que se definen los resultados en los estudios -por ejemplo, si la remisión se define como una puntuación de 5 en el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9) o una puntuación de 5 o 6 en el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (QIDS)<sup>48,49</sup>. Sin embargo, el enfoque se basa en la disponibilidad de medidas repetidas.

Los resultados del tratamiento con medicación se han estudiado más ampliamente en la depresión, debido a la prevalencia del trastorno y a los datos existentes disponibles, pero también se ha probado el enfoque en otros trastornos psiquiátricos. En el caso de la esquizofrenia, Koutsouleris et al<sup>25</sup> utilizaron datos del estudio EUFEST (Primer Ensayo Europeo de Esquizofrenia, N=344), para predecir buenos y malos resultados basados en las puntuaciones de funcionamiento global en el curso del tiempo utilizando una máquina de vectores de soporte, y validaron las diez características más predictivas en una muestra no vista de 108 pacientes con una precisión equilibrada del 71,7%. Los predictores más valiosos identificados fueron en su mayor parte variables psicosociales, más

que datos de síntomas: desempleo, educación deficiente, déficits funcionales y necesidades psicosociales no cubiertas.

De nuevo en la esquizofrenia, Leighton et al<sup>50</sup> no solo tuvieron éxito en predecir la respuesta al tratamiento con medicación en el primer episodio de psicosis, sino también en la validación de hallazgos en dos muestras independientes. Identificaron primeramente predictores que estuvieron disponibles en tres estudios -el estudio EDEN (Evaluación del Desarrollo y el Impacto de los Servicios de Intervención Temprana) en Inglaterra, dos cohortes reclutadas del NHS (Servicio Nacional de Salud) en Escocia, y el estudio clínico danés llamado OPUS. Esto les permitió construir y evaluar modelos armonizados en los tres estudios para predecir cuatro resultados que captaban diferentes aspectos de la recuperación: remisión de síntomas, recuperación social, recuperación vocacional y calidad de vida. A continuación, utilizaron regresión logística con regularización de red elástica para identificar los predictores más relevantes en el estudio EDEN (N=1.027) -al igual que Chekroud et al<sup>40</sup>- para determinar un subgrupo más pequeño de variables que todavía pudieran predecir los resultados pero que requieren menos esfuerzo para la recopilación de datos futuros y mejoran la aplicabilidad clínica. Estos modelos regularizados entrenados en la muestra de EDEN alcanzaron una AUC de validación interna de 0,70 a 0,74 (dependiendo de la medida de resultado). Cuando se evaluaron en la segunda cohorte escocesa, la AUC fluctuó de 0,68 a 0,87. En el estudio OPUS, osciló entre 0,57 y 0,68.

La predicción de la respuesta a la medicación en otros trastornos mentales todavía se encuentra en etapas tempranas. Dos estudios<sup>51,52</sup> utilizaron información sociodemográfica, clínica y de antecedentes familiares para predecir la respuesta a los medicamentos comúnmente utilizados en el trastorno bipolar: litio y quetiapina. Aunque ambos obtuvieron modelos con desempeño por encima del azar, ninguno fue validado en muestras independientes, y en uno se utilizaron 180 variables para la predicción<sup>51</sup>, lo que limita su aplicabilidad clínica.

## Psicoterapias

Desde el punto de vista histórico, las iniciativas para predecir los resultados del tratamiento en psicoterapias se han enfocado en variables aisladas motivadas por aspectos teóricos que podrían moderar los resultados del tratamiento. Solo hace relativamente poco tiempo que los investigadores en psicoterapia aplicaron métodos de aprendizaje automático para predecir el resultado del tratamiento<sup>53</sup>. Incluso en estos estudios, ha persistido el interés histórico en moderadores de los efectos psicoterapéuticos, lo que ha dado lugar a que los investigadores distingan entre modelos “pronósticos” y “prescriptivos”. Los modelos de pronóstico son los que predicen si un paciente se recuperará con un determinado tratamiento. En cambio, los modelos prescriptivos predicen cuál de dos (o más) tratamientos es más adecuado para un paciente en particular<sup>54</sup>. Ambos tipos de modelo claramente pueden tener utilidad clínica, aun cuando respondan a interrogantes ligeramente diferentes. Las diferencias siguen difuminándose aún más con los intentos más recientes para construir modelos prescriptivos al desarrollar múltiples modelos de pronóstico para diferentes tratamientos y luego comparando sus resultados<sup>55</sup>.

En un empeño inicial, Lutz et al<sup>53</sup> utilizaron el modelo del vecino más cercano para predecir la tasa de cambio de síntomas y la variabilidad sesión a sesión. Los modelos se basaron en la edad, género y puntuaciones de los síntomas iniciales. En comparación

con modelos de aprendizaje no automático, las predicciones del vecino más cercano se correlacionaron en mayor grado con los valores reales de tasa de cambio, pero no con la variabilidad sesión a sesión.

Desde entonces, han proliferado otros enfoques para la predicción en psicoterapia. DeRubeis et al<sup>56</sup> desarrollaron un método de modelado multivariable, conocido como “índice de ventaja personalizada” (PAI), que utiliza efectos de interacción entre las variables iniciales y la condición del tratamiento, para predecir si un paciente responderá mejor a antidepresivos frente a terapia cognitivo-conductual (TCC). Entre su pequeña muestra de 154 individuos, se predijo una ventaja clínicamente significativa ( $PAI \geq 3$ ), a favor de uno de los tratamientos en relación con el otro, para un 60% de los pacientes. Cuando estos pacientes se dividieron en los asignados aleatoriamente a su tratamiento “óptimo” frente a los asignados a su tratamiento “no óptimo”, los resultados en el primer grupo fueron mejores ( $d=0,58$ ; IC del 95%: 0,17-1,01). Otros grupos han desarrollado enfoques similares<sup>55,58</sup>, y más recientemente han mejorado aún más con el empleo de enfoques de aprendizaje automático<sup>59</sup> para generar mejores predicciones e incorporar más variables.

Desde entonces, varios estudios han intentado predecir qué psicoterapia basada en la evidencia tiene más probabilidades de beneficiar a un paciente específico<sup>55,59</sup>, incluyendo los esfuerzos para identificar cuál de dos (o más) psicoterapias puede ser más eficaz<sup>60,61</sup>, y si cabe prever que un determinado paciente responda mejor a psicoterapia o a medicamentos<sup>56</sup>. Una revisión de alcance reciente<sup>62</sup> identificó un total de 44 estudios que desarrollaron y evaluaron un modelo de aprendizaje automático en psicoterapia, pero solo siete de ellos informaron sobre la viabilidad de la herramienta. Puesto que los estudios de psicoterapia suelen ser costosos y raras veces tienen muestras de gran tamaño, hay quienes han argumentado que los modelos predictivos pueden necesitar desarrollarse inicialmente con grandes conjuntos de datos observacionales<sup>63</sup>.

Los enfoques de tipo PAI que calculan el tratamiento mediante las interacciones variables rápidamente conducen a análisis de predicción de alta dimensionalidad que son propensos a sobreajuste (o requieren tamaños de muestra muy grandes). Utilizando datos de dos ensayos aleatorizados holandeses, van Bronswijk et al<sup>60</sup> analizaron si los modelos PAI desarrollados en un conjunto de datos de estudios clínicos podían generalizarse satisfactoriamente a un conjunto de datos independiente. Aunque los modelos tuvieron un desempeño estadístico superior al aleatorio en el estudio que se utilizó para entrenarlos, no se generalizaron al otro ensayo clínico al predecir el beneficio de la TCC frente a la terapia interpersonal (IPT) en pacientes con depresión.

Los estudios publicados sobre psicoterapia han generado otros varios modelos de predicción, que optimizan potencialmente aspectos significativos de la asistencia al paciente. Por ejemplo, se han desarrollado modelos<sup>64,65</sup> que permitirían a los proveedores de servicios de salud mental seleccionar tratamientos de baja o alta intensidad para los pacientes en función de su pronóstico esperado. En otros estudios se ha intentado deconstruir el contenido que tradicionalmente se combina para formar un curso de tratamiento psicoterapéutico, a fin de predecir qué componentes del tratamiento deberían administrarse en una determinada intervención, así como el orden en el cual deberían implementarse los componentes<sup>66,68</sup>. Otras tendencias novedosas incluyen el uso del aprendizaje automático para relacionar pacientes con terapeutas específicos<sup>69</sup>, replicar evaluaciones y criterios humanos<sup>70,71</sup> y utilizar técnicas de procesamiento del lenguaje natural para descubrir patrones de interacciones terapeuta-paciente que predigan la respuesta al tratamiento<sup>72,73</sup>.

En general, muchos enfoques de aprendizaje automático para predecir las respuestas a las psicoterapias se hallan en etapas tempranas de desarrollo<sup>62</sup>. Sin embargo, se encuentra una excepción notable en la literatura bien desarrollada sobre la vigilancia de resultados sistemáticos y “retroalimentación del progreso”. Esto implica el seguimiento de la respuesta al tratamiento de un paciente en tiempo real ingresando sus medidas de resultado/síntomas auto-notificados en un sistema informatizado que compare su respuesta con las trayectorias previstas de mejoría derivadas de datos clínicos utilizando análisis estadísticos convencionales (por ejemplo, modelos multinivel/mixtos longitudinales y modelado de curvas de crecimiento). En la actualidad hay más de 20 ensayos controlados aleatorizados y varios metaanálisis que indican que tales modelos de predicción clínica pueden ayudar a mejorar los resultados del tratamiento<sup>74</sup>.

Además de los modelos que investigan la respuesta diferencial al tratamiento y la optimización del tratamiento, la literatura sobre psicoterapia también incluye estudios con la potencia adecuada que predicen la respuesta general al tratamiento en función de variables sociodemográficas y clínicas, de una manera muy parecida a la literatura sobre la respuesta a la medicación. Buckman et al<sup>75</sup> construyeron nueve modelos diferentes, utilizando síntomas de depresión y ansiedad, apoyo social, consumo de alcohol y eventos vitales para predecir la respuesta a los síntomas depresivos después de 3-4 meses de tratamiento en ámbitos de atención primaria. Los modelos se entrenaron con datos de tres estudios clínicos (N=1.722) y se probaron en tres estudios independientes (N=1.136). Todos los modelos predijeron la remisión mejor que un modelo nulo utilizando solo una medición de la gravedad de la depresión post-basal. Green et al<sup>76</sup> también predijeron la respuesta de los síntomas depresivos a la psicoterapia en 4.393 pacientes de servicios de salud comunitarios. Vieron que un modelo con solo cinco variables previas al tratamiento (gravedad inicial de ansiedad y depresión, etnia, privación y género) predecían la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión con una precisión del 74,9%. El número de sesiones asistidas/perdidas también fue un factor importante que influyó en la respuesta al tratamiento.

## TCC digital

En los últimos años, las intervenciones de salud mental online se han visto como un enfoque prometedor para reducir las barreras a la atención, con evidencia creciente de su efectividad tanto de las guiadas como no guiadas<sup>77,78</sup>. Intervenciones como la TCC basada en internet (iTCC) pueden ser particularmente susceptibles al uso de técnicas de aprendizaje automático, debido a la posibilidad de una recopilación estandarizada longitudinal de datos de resultados a escala, y al potencial de incorporar directamente los resultados del aprendizaje automático en intervenciones online o basadas en aplicaciones. Por ejemplo, en los tratamientos guiados, las herramientas de aprendizaje automático podrían proporcionar retroalimentación a los terapeutas o alertas sobre el riesgo. Podrían también utilizarse para impulsar intervenciones adaptativas justo a tiempo<sup>79</sup>. La administración mediante teléfonos inteligentes también abre la posibilidad de la recolección automática de datos de sensores para derivar marcadores de la conducta<sup>80</sup>, lo que abriría muchas posibilidades para las intervenciones personalizadas, al tiempo que suscitara una serie de preocupaciones éticas y de privacidad.

Las predicciones de resultados derivadas del aprendizaje automático para la iTCC pueden tener ventajas con respecto a la faci-

lidad de implementación, por ejemplo, al proporcionar soporte de decisiones integrado para la gestión de casos. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos existentes enfocados en predecir los resultados ha sido de carácter exploratorio y se ha basado en tamaños de muestra moderados. Una distinción clave es entre los enfoques que utilizan solo datos iniciales previos al tratamiento y, por tanto, pueden aplicarse para dirigir la elección del tratamiento, y los enfoques que utilizan datos recopilados en el curso del tratamiento, como las medidas de resultado regulares o la evaluación momentánea ecológica (EMA).

Como ejemplo del primero, Lenhard et al<sup>81</sup> examinaron cómo las variables iniciales clínicas pueden utilizarse para predecir los resultados después del tratamiento en 61 adolescentes en un estudio de iTCC para el trastorno obsesivo-compulsivo. Mientras que la regresión logística multivariable no detectó predictores significativos, los cuatro algoritmos de aprendizaje automático investigados pudieron predecir la respuesta al tratamiento con una predicción del 75% al 83%.

En un estudio que incluyó, además de datos demográficos y clínicos, predictores relacionados con la terapia de la credibilidad del tratamiento y la alianza de trabajo, evaluados en la semana 2 del tratamiento, Flygare et al<sup>82</sup> utilizaron un algoritmo de bosque aleatorio para predecir la remisión del trastorno dismórfico corporal después de iTCC en una muestra de 88 pacientes, comparando los resultados con la regresión logística. Los bosques aleatorios lograron una precisión de predicción de un 78% después del tratamiento, con menor precisión en los seguimientos posteriores. Los predictores más importantes fueron los síntomas depresivos, la credibilidad de tratamiento, la alianza de trabajo y la gravedad inicial del trastorno.

van Breda et al<sup>83</sup> añadieron datos de EMA a modelos utilizando medidas iniciales en un estudio para predecir los resultados en pacientes que fueron aleatorizados a terapia combinada (TCC presencial e iTCC) o a tratamiento habitual. Este enfoque no mejoró la precisión de la predicción.

La eficacia de las intervenciones de TCC digital está mediada por la participación del paciente<sup>84</sup>. Pueden recopilarse de forma automática los datos detallados de la participación del paciente en intervenciones online o basadas en aplicaciones; esto puede incluir datos como vistas de contenido, realización de ejercicios e interacciones con colaboradores clínicos<sup>85</sup>. Los datos de participación se pueden utilizar en modelos predictivos, proporcionando resultados interpretables y procesables (por ejemplo, la necesidad de un contacto más frecuente con el terapeuta a fin de motivar mayor participación). Chien et al<sup>86</sup> analizaron los datos de participación de 54.604 pacientes utilizando una intervención online con apoyo para la depresión y la ansiedad. Se utilizó un modelo oculto de Markov para identificar cinco subtipos de participación, según las interacciones del paciente con las secciones de la intervención. Curiosamente, mientras que en general los pacientes que participaron más lograron mejores resultados, los mejores resultados se observaron en los que tenían más probabilidad de completar el contenido correspondiente a componentes clave de la TCC (es decir, reestructuración cognitiva y activación conductual) en las primeras dos semanas del programa, pese a que no se invirtió la máxima cantidad de tiempo a utilizar la intervención. Este trabajo demuestra la viabilidad de recopilar datos detallados de participación y resultados a escala.

Las interacciones entre paciente y terapeuta, y el contenido del texto en los ejercicios del paciente, también se pueden analizar utilizando las técnicas de análisis de sentimientos<sup>87</sup>. El análisis de

los textos del paciente puede incorporarse en las herramientas de retroalimentación del terapeuta para las intervenciones guiadas, o como características dentro de los modelos predictivos. Ewbank et al<sup>73</sup> llevaron a cabo un análisis de 90.934 transcripciones de sesiones (específicamente, TCC a través de mensajes de texto en tiempo real). Se utilizó el aprendizaje profundo para clasificar de forma automática las expresiones de las transcripciones en categorías de características relacionadas con las competencias de la TCC, y luego se aplicó regresión logística multivariable para evaluar la asociación con los resultados del tratamiento. Varias características de la sesión, como “elogios terapéuticos”, se asociaron con mayores probabilidades de mejora.

Chikersal et al<sup>88</sup> analizaron 234.735 mensajes enviados por colaboradores clínicos a pacientes en una plataforma iTCC, examinando cómo se correlacionan las estrategias de apoyo con los resultados clínicos. Utilizaron agrupación de k-medias para identificar a los partidarios cuyos mensajes estaban vinculados con mejoras “altas”, “medias” o “bajas” en los resultados clínicos, según se midió mediante el PHQ-9 y la Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7). Los mensajes de los partidarios más exitosos se expresaban de forma más positiva, más alentadora, muy a menudo utilizando pronombres en primera persona en plural, eran menos abstractos y hacían referencia a comportamientos más sociales. A continuación, se aplicó la extracción de reglas de asociación a las características lingüísticas de los mensajes a fin de identificar contextos en los que las estrategias de apoyo particulares eran más eficaces. Para los pacientes menos comprometidos, los mensajes de apoyo más largos, más positivos y de mayor apoyo se vincularon con mejores resultados. En el caso de pacientes más comprometidos, mensajes con palabras menos negativas, menos abstracción y más referencias a comportamientos sociales se asociaron a mejores resultados. Tales resultados podrían, en última instancia, utilizarse en el diseño de materiales para formación de colaboradores clínicos.

También se podría tratar de predecir si un paciente participa o abandona la atención. Wallert et al<sup>89</sup> tuvieron como objetivo predecir la adherencia a una intervención online dirigida a los síntomas de depresión y ansiedad en personas que habían sufrido un infarto de miocardio. El análisis incluyó características lingüísticas de los textos de las tareas, así como características demográficas y clínicas. Los predictores de cumplimiento más sólidos fueron el miedo relacionado con aspectos cardiacos, el género y el número de palabras en la primera tarea asignada.

## Tratamientos neurobiológicos

Han surgido numerosas opciones neurobiológicas como posibles tratamientos frente a la depresión grave y resistente al tratamiento, como la estimulación magnética transcraneal (EMT) y la terapia electroconvulsiva (TEC). Vistos los riesgos potenciales y efectos secundarios de estos tratamientos, así como sus costos económicos más elevados, hay un interés especialmente fuerte en identificar en quiénes son seguros y eficaces<sup>90-92</sup>.

Revisiones recientes han examinado los factores predictivos de la respuesta al tratamiento y la recaída entre pacientes deprimidos que reciben EMT<sup>92-94</sup>. Los estudios de EMT con más pacientes mujeres tienden a tener magnitudes de efecto más altas, lo que sugiere que el género puede ser un predictor de los resultados de EMT<sup>95</sup>. Aunque varios estudios han tratado de examinar los predictores neurobiológicos de la respuesta a la EMT, los resultados en

la actualidad son inconsistentes<sup>92</sup>. Un tamaño de muestra pequeño por lo general significa que los diseños de estudios de aprendizaje automático probablemente estén sobreajustados y producirán resultados que no se replicarán después.

Las iniciativas para predecir los resultados del tratamiento en el caso de TEC todavía son principalmente estudios de asociación tradicionales. Algunos de ellos identificaron algunas variables que parecen replicarse en los estudios. Se han observado mejores resultados en pacientes de mayor edad, con depresión psicótica, con alta intención suicida y en aquellos que muestran cambios sintomáticos tempranos<sup>90,96</sup>. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra en la mayoría de los estudios de TEC, y los diseños de estudios típicamente no aleatorizados, este campo no ha experimentado mucho avance. También hay obstáculos para la aplicación de las técnicas de aprendizaje automático.

## LA UTILIDAD DE LOS REGISTROS DE SALUD ELECTRÓNICOS, LOS DATOS DE TELÉFONOS INTELIGENTES Y REDES SOCIALES

Las historias clínicas electrónicas (HCE) son adoptadas cada vez más ampliamente en los sistemas de asistencia sanitaria. Contienen datos sistemáticamente obtenidos y mantenidos de pacientes individuales en el curso de su atención clínica. Por consiguiente, estos datos pueden ser particularmente útiles para construir modelos predictivos en psiquiatría que fácilmente se pueden integrar en los puntos asistenciales dentro de entornos clínicos<sup>97</sup>. Los datos de HCE se pueden dividir en dos tipos principales: datos estructurados codificados, incluidos códigos diagnósticos, códigos de procedimiento, códigos de laboratorio y de prescripción de medicamentos; y datos no estructurados, que incluyen notas clínicas y otra documentación basada en textos, que se pueden extraer utilizando el procesamiento del lenguaje natural.

Estudios recientes han evaluado el potencial de los datos de HCE para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría, y la mayor parte de los esfuerzos hasta el momento se han centrado en la depresión, aunque existen ejemplos para trastorno bipolar<sup>98</sup> y esquizofrenia<sup>99</sup>. Los esfuerzos basados en el aprendizaje automático que utiliza datos derivados de HCE han tratado de identificar a individuos que probablemente abandonen después de iniciar los antidepresivos<sup>100</sup>, aquellos que mostrarán una respuesta estable al tratamiento con antidepresivos<sup>101</sup> y los que pueden evolucionar a un diagnóstico bipolar después de comenzar con antidepresivos para la depresión<sup>102</sup>. Estas aplicaciones han mostrado resultados prometedores, aunque todavía modestos y aún no procesables desde el punto de vista clínico.

Aplicando la regresión logística y enfoques de bosques aleatorios, Pradier et al<sup>102</sup> utilizaron datos demográficos y estructurados de HCE (es decir, códigos diagnósticos, de medicación y procedimientos) disponibles en el momento de la prescripción inicial para predecir el abandono del tratamiento después de iniciar uno de los nueve antidepresivos más comunes. Aunque la AUC media estuvo por debajo de 0,70, observaron que incorporar los datos de HCE mejoraba significativamente la predicción del abandono del tratamiento en comparación con la información demográfica sola, y que el rendimiento predictivo variaba según el tipo de antidepresivo (AUC de hasta 0,80 para escitalopram) y el tipo de proveedor (mayor precisión entre individuos tratados por psiquiatras).

Hughes et al<sup>101</sup> aplicaron regresión logística y árboles extremadamente aleatorizados con datos demográficos y estructurados

de HCE para predecir la continuidad del tratamiento general y específico de fármacos en pacientes que recibían cualquiera de los 11 antidepresivos, observando una AUC media de 0,63-0,66 y un rendimiento similar cuando lo evaluaban en un sitio separado.

Cuando los datos de puntuación de síntomas (por ejemplo, PHQ-9) estaban disponibles para cohortes de HCE más pequeñas (por ejemplo,  $N < 2.500$ )<sup>103</sup>, los modelos LASSO que incorporan información demográfica, datos estructurados y no estructurados de HCE, y las puntuaciones de síntomas iniciales, han mostrado resultados de moderados a adecuados en la predicción de mejoras en la gravedad de los síntomas depresivos, tanto para el tratamiento medicamentoso (AUC=0,66) como para la psicoterapia (AUC=0,75). Sin embargo, el predictor más importante en estos modelos fue las puntuaciones de los síntomas iniciales. Solo cuando se integran sistemáticamente las puntuaciones de síntomas en los flujos de trabajo del tratamiento en la HCE, estos modelos serán relevantes para la predicción de resultados en los sistemas sanitarios a gran escala.

Cuando se utilizan datos de HCE para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría, un desafío clave es cómo operacionalizar el resultado de interés utilizando la información clínica disponible. Esto suele significar establecer una serie de reglas en torno a las cuales se observan, o no se observan, las características relevantes de la HCE, en una cohorte de pacientes en un periodo definido. Por ejemplo, el abandono del tratamiento fue definido por Pradier et al<sup>100</sup> como menos de 90 días de disponibilidad de la prescripción después del inicio del antidepresivo índice, sin evidencia de procedimientos de tratamiento psiquiátrico alternativo. La estabilidad del tratamiento antidepresivo, por otra parte, se ha definido como dos o más códigos de prescripción de medicación antidepresiva a intervalos de por lo menos 30 días durante un periodo de al menos 90 días, con reglas adicionales sobre el máximo intervalo de tiempo entre los códigos de prescripción adyacentes, y otros indicadores de posesión de medicación<sup>101</sup>.

Los datos de HCE son altamente dimensionales, con decenas de miles de posibles códigos diagnósticos además de posibles códigos de medicación y procedimiento. Los métodos de aprendizaje automático pueden ser particularmente adecuados para modelar señales complejas en un conjunto diverso de predictores basados en HCE, pero también para reducir sus dimensiones antes del modelado. En su estudio de la estabilidad del tratamiento antidepresivo, Hughes et al<sup>101</sup> aplicaron un modelo supervisado utilizando la asignación latente de Dirichlet para reducir 9.256 características codificadas de HCE en 10 temas interpretables derivados empíricamente, encontrando que un clasificador para el tratamiento continuo basado en este conjunto de predictores de menor dimensión mostró un rendimiento comparable a una regresión logística basada en un conjunto de características de mayor dimensión. También se han utilizado métodos más sencillos, como seleccionar solo códigos diagnósticos que cumplen con un umbral de frecuencia en la población de pacientes<sup>100</sup>.

Los teléfonos inteligentes pueden proporcionar varias clases de datos que son difíciles de adquirir por otros medios. Su primera y más importante característica es que contienen muchos sensores que pueden recoger datos de forma pasiva a través de diversos dominios. Los datos pasivos de los teléfonos inteligentes comprenden medidas dinámicas de la calidad del sueño, ejercicio, frecuencia cardíaca, ubicaciones geoespaciales, uso del idioma y patrones de comunicación<sup>80,104</sup>. Los métodos de aprendizaje automático son indispensables para lidiar con patrones complejos en estos datos de sensores<sup>105</sup>. Los estudios actualmente disponibles que

aplican el aprendizaje automático para predecir resultados de salud mental utilizando datos de sensores, generalmente han empleado muestras modestas de 7 a 70 participantes, lo que ha generado pruebas preliminares más que resultados generalizables<sup>80,106-108</sup>. Los teléfonos móviles también facilitan la recolección de datos de EMA, permitiendo a los investigadores realizar mediciones a intervalos frecuentes (por ejemplo, varias veces al día). Además, las evaluaciones neurocognitivas basadas en teléfonos inteligentes parecen ser una forma prometedora de recoger datos cognitivos de manera escalable<sup>109,110</sup>.

Pocos estudios han utilizado datos de teléfonos inteligentes para predecir los resultados del tratamiento. Estos incluyen estudios que utilizan datos de texto de correos electrónicos para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con ansiedad social<sup>111</sup>, datos de EMA para predecir cambios en la autoestima a partir de una intervención online<sup>112</sup>, y datos de EMA para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión<sup>83</sup>. En el estudio para predecir los resultados de depresión, un modelo que incluyó datos de EMA no superó a un modelo que utilizó características iniciales de referencia<sup>83</sup>, lo que demuestra que los primeros datos no siempre proporcionan un valor incremental.

Las redes sociales permiten a los investigadores acceder a grandes cantidades de datos relacionados con el uso del idioma y la actividad online. Sin embargo, hasta donde sabemos, estos datos todavía no se han utilizado para predecir las respuestas al tratamiento. Una de las compensaciones entre la incorporación de diferentes tipos de datos es el costo y la cantidad frente a la calidad de los datos: muy a menudo estos datos se presentan con ruido que puede dificultar la capacidad para identificar patrones y señales significativos. Los nuevos métodos de aprendizaje automático topológico son resistentes al ruido, y permiten extraer descriptores de la forma y estructura de los datos que pueden aumentar el rendimiento para el análisis de mediciones intensivas en momentos puntuales<sup>113</sup>. Dichos datos con medidas repetidas pueden ser útiles para evaluar hipótesis, ya que el tamaño de la muestra puede compensar el aumento del ruido de los datos<sup>114</sup>.

## UTILIZACIÓN DE DATOS DE GENÉTICA, ELECTROFISIOLOGÍA, NEUROIMÁGENES Y PRUEBAS COGNITIVAS

### Genética

Los métodos de aprendizaje automático son un enfoque analítico atractivo para vincular datos genéticos con la predicción de la respuesta al tratamiento en psiquiatría. Se enfocan en la predicción más que en la asociación, pueden detectar interacciones entre loci, manejar sabiamente la correlación, y no suponen un modelo estadístico predefinido o aditividad<sup>115</sup>.

El aprendizaje automático se ha utilizado con el objetivo de mejorar la predicción de los resultados del tratamiento a partir únicamente de la genética en muchas enfermedades, como el cáncer<sup>116,117</sup> y la hipertensión<sup>118</sup>.

La cuestión de si los antecedentes genéticos de un individuo podrían afectar a su respuesta al tratamiento medicamentoso se ha investigado en farmacogenómica. Un estudio previo que aplicó el análisis de rasgos complejos de todo el genoma en una muestra de aproximadamente 3.000 pacientes deprimidos sugirió que la variación genética común podría explicar hasta un 42% de las diferencias individuales observadas en la respuesta al tratamiento

antidepresivo<sup>119</sup>, lo que sugiere que modelar la variación genética común podría ser útil para la predicción. Sin embargo, los resultados de los estudios de farmacogenómica hasta ahora, en general, han sido decepcionantes<sup>120</sup>.

Las puntuaciones poligénicas son un método común para cuantificar la contribución global de la variación genética común a los rasgos particulares<sup>121</sup>. Se han investigado las asociaciones poligénicas con la respuesta al tratamiento en cohortes de pacientes relativamente pequeñas (la mayoría  $N < 1.000$ ) hasta la fecha, con resultados ambivalentes<sup>122-125</sup>. Por ejemplo, las puntuaciones poligénicas para depresión mayor y esquizofrenia no predijeron significativamente la eficacia de los antidepresivos (basada en la mejoría de los síntomas) en estudios de tratamiento clásicos como el GENDEP (Fármacos Terapéuticos para la Depresión Basados en el Genoma) y el STAR\*D<sup>123</sup>. Sin embargo, estas puntuaciones se basaron en estudios previos de asociación del genoma completo (GWAS) y probablemente no tenían suficiente potencia. Los GWAS con buena potencia de la respuesta a los antidepresivos han producido resultados contradictorios; un estudio identificó conjuntos de genes de relevancia para la respuesta al bupropión<sup>126</sup> y otro no observó hallazgos significativos para la resistencia a los antidepresivos<sup>127</sup>. Se necesitan, y están en curso, esfuerzos de metaanálisis de GWAS a mayor escala. Incluso en unos pocos estudios se ha analizado la variación genética común asociada con respuestas a otras modalidades de tratamiento como la psicoterapia<sup>125</sup> o la TEC<sup>128</sup>.

Los datos de metilación del ADN y expresión génica se han explorado en combinación con conjuntos de datos fenotípicos de variables demográficas y clínicas para determinar su capacidad para predecir la respuesta a múltiples medicamentos. Una revisión reciente<sup>129</sup> señaló la predicción genética de resultados del tratamiento en la depresión como la más prometedora<sup>43,130-133</sup>, con una precisión general de 0,82 (IC del 95%: 0,77-0,87)<sup>134</sup>. Modelos que combinan múltiples tipos de datos, como datos de expresión génica periférica, neuroimágenes y variables clínicas, alcanzaron una precisión significativamente mayor<sup>134</sup>.

Los enfoques basados en árboles fueron los métodos de aprendizaje automático más populares, seguidos de la regresión penalizada, las máquinas de vectores de soporte y el aprendizaje profundo<sup>129</sup>. Los estudios fueron bastante heterogéneos en diseño, métodos, implementación y validación, lo que limita nuestra capacidad para dilucidar hasta qué punto el aprendizaje automático integrado con la genética puede predecir la respuesta a los fármacos antidepresivos.

Se ha revisado la evidencia de puntuaciones de riesgo poligénico frente a las máquinas de vectores de soporte para predecir la esquizofrenia resistente al tratamiento a partir de datos de GWAS<sup>135</sup>. Aunque las máquinas de vectores de soporte podrían ser más adecuadas para tener en cuenta interacciones genéticas complejas, el enfoque tradicional de puntuación de riesgo poligénico mostró más precisión para clasificar individuos resistentes al tratamiento<sup>115</sup>.

Pese a los múltiples esfuerzos para utilizar muchos tipos de información genética de muchas formas diferentes, los resultados hasta ahora no han sido lo suficientemente convincentes o precisos para respaldar el uso de estos enfoques como guía para la atención clínica<sup>136,137</sup>. En el futuro, hasta que se cuente con nuevas técnicas analíticas para extraer la señal del genoma, o una mejor comprensión de la base genética de la enfermedad mental, el camino más prometedor en este contexto es integrar la información genética en análisis multivariados para mejorar potencialmente el desempeño más amplio del modelo<sup>133,137</sup>.

## Electrofisiología y neuroimagen

Adaptar las decisiones terapéuticas en base a medidas cerebrales es intuitivamente atractivo y empíricamente bien justificado. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis indican que los resultados terapéuticos a menudo están relacionados con diferencias cerebrales previas al tratamiento y que el cerebro cambia como resultado del tratamiento<sup>138-145</sup>. Sin embargo, en investigaciones previas que han utilizado métodos estadísticos tradicionales, las magnitudes de efecto fueron demasiado bajas para dar el salto de la significación estadística a la relevancia clínica, la validación externa fue infrecuente, los tamaños de muestra fueron pequeños, la varianza metodológica y relacionada con el sitio fue elevada y, en muchos casos, las técnicas no eran adecuadas para una integración en la rutina clínica a causa de su relación costo-beneficio (por ejemplo, tomografía por emisión de positrón) o por basarse en protocolos experimentales que no están disponibles en la mayoría de los entornos clínicos<sup>138,139,143,145,146</sup>. Los enfoques de aprendizaje automático ofrecen la esperanza de superar estos obstáculos para la implementación clínica. Las revisiones preliminares que comparan las precisiones respaldan este optimismo al sugerir la superioridad de la predicción del tratamiento con respecto a los métodos estadísticos tradicionales<sup>134</sup>.

Los estudios iniciales en este campo aplicaron el aprendizaje automático para detectar resultados como la respuesta a la clozapina en la psicosis<sup>147</sup> y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en la depresión<sup>148-150</sup>, pero la mayor parte de la investigación se ha enfocado en predecir los resultados de la estimulación cerebral en la depresión<sup>148,151-155</sup>. Por ejemplo, Corlier et al<sup>156</sup> observaron que se podría utilizar la correlación espectral alfa para medir la conectividad en el EEG, que luego predijo la respuesta a la EMT repetitiva (rEMT), utilizando regresión logística con validación cruzada, con una precisión del 77% en un subgrupo de individuos deprimidos. Esta se incrementó al 81% cuando se añadieron los síntomas clínicos de depresión. La mayoría de los estudios informan de precisiones predictivas >80% sobre la base de muestras experimentales que constan de aproximadamente 50 casos o menos<sup>155</sup>, lo que refleja la fuerte probabilidad de sesgo y sobreajuste que también se observa con la resonancia magnética (MRI)<sup>157</sup>.

Se ha utilizado la MRI funcional (fMRI) relacionada con la tarea para la predicción del tratamiento<sup>158</sup>: por ejemplo, al modelar las interacciones de compromiso de la amígdala con el estrés de la vida temprana durante una tarea experimental para predecir el resultado de los antidepresivos<sup>159</sup> o al utilizar respuestas de condicionamiento al miedo para predecir el resultado del tratamiento del trastorno de pánico<sup>160,161</sup>. Se han construido modelos predictivos similares relacionados con tareas en varios estudios de TCC<sup>162</sup> o respuestas a antidepresivos<sup>162-164</sup>. Sin embargo, en la fMRI basada en tareas, el potencial translacional es limitado debido al uso de paradigmas experimentales prolongados y metodológicamente complicados. La fMRI en estado de reposo es una alternativa popular, ya que mide la actividad en reposo de la red cerebral sincronizada, relevante desde el punto de vista de la conducta, y los protocolos de estudios por imagen que pueden armonizarse más fácilmente entre los escáneres<sup>165</sup>. Estudios en este campo han demostrado precisiones similares para TCC<sup>166</sup>, psicoterapia enfocada en el trauma<sup>167</sup>, tratamiento antidepresivo<sup>168</sup> y terapia antipsicótica<sup>169</sup>, al tiempo que muestran precisión predictiva para la TEC<sup>165,170</sup>.

Un reto de las imágenes funcionales es la fiabilidad entre los escáneres, en especial en contextos clínicos no experimentales. La neuroimagen estructural puede brindar una oportunidad para

la implementación más rápida en las rutinas clínicas existentes. La mayoría de los estudios han incluido mediciones de la sustancia gris, y la predicción del tratamiento mediante TEC ha sido un enfoque frecuente, con estudios que utilizan enfoques de cerebro completo<sup>171</sup>, mediciones regionales<sup>172</sup> y combinaciones de modalidades de neuroimágenes<sup>173</sup>. Las mediciones de la sustancia blanca (por ejemplo, con imágenes por tensor de difusión) se han considerado con relativamente menos frecuencia.

En general, la falta de estudios multicéntricos y de validación externa refleja la etapa de estudio piloto de la investigación en este campo, donde los resultados pueden interpretarse como prometedores pero altamente experimentales. No se sabe si los resultados del aprendizaje automático finalmente concordarán con las magnitudes de efecto bajas que se observan con los enfoques estadísticos clásicos<sup>143,145</sup>.

## Pruebas cognitivas

Las pruebas cognitivas son un método sencillo para evaluar de manera indirecta el funcionamiento del cerebro que históricamente se ha vinculado con los resultados del tratamiento. Aunque tales pruebas pueden ser prolongadas y costosas cuando las realiza un neuropsicólogo experimentado, los métodos informatizados más recientes pueden facilitar evaluaciones digitales eficientes que se prestan especialmente bien al aprendizaje automático, incluyendo la recopilación pasiva de mediciones de teléfonos inteligentes según se describió anteriormente<sup>80,114,174</sup>.

Etkin et al<sup>175</sup> llevaron a cabo un estudio inicial en este campo, como parte del Estudio internacional para Predecir el Tratamiento Optimizado en la Depresión (iSPOT-D), cuyo objetivo era predecir la respuesta al tratamiento antidepressivo utilizando una batería de tareas cognitivas informatizadas que evalúan la atención, velocidad de procesamiento, memoria y funciones ejecutivas y emocionales. A fin de obtener estimaciones predictivas precisas, clasificaron inicialmente a los individuos deprimidos en un subgrupo con una cognición particularmente deficiente antes de entrenar una función discriminante supervisada para predecir la remisión. Los resultados demostraron que la remisión tras el tratamiento con escitalopram podría predecirse con un 72% de precisión, pero esto no se confirmó con sertralina o venlafaxina.

Los enfoques de aprendizaje de subtipificación o no supervisados también han sido útiles para identificar trayectorias de respuesta al entrenamiento cognitivo. Un estudio reciente mostró que los mapas autoorganizados para detectar relaciones multivariadas entre funciones cognitivas asociadas con el desempeño de las tareas de la memoria de trabajo podrían identificar individuos con respuesta diferente al entrenamiento<sup>176</sup>.

## QUÉ CERCA ESTAMOS DE LA IMPLEMENTACIÓN EN LA VIDA REAL

No todos los modelos de predicción se trasladarán fácilmente para su uso en contextos clínicos u otros entornos de la vida real. Para evaluar la facilidad de implementación de los modelos predictivos en la vida real, los criterios clave incluyen validación externa, apoyo empírico derivado de los estudios de implementación y aceptabilidad de los usuarios (por ejemplo, profesionales clínicos).

La validación cruzada externa sigue siendo el estándar de oro para evaluar el rendimiento en la vida real, por cuanto cuantifica

la pérdida de rendimiento cuando se aplica un modelo entrenado a una muestra completamente independiente. Además, protege contra el aumento de los grados de libertad de los investigadores que pueden ser resultado de afinar muchos parámetros de los métodos de aprendizaje automático más complejos. Una revisión centrada en el aprendizaje automático en la investigación de la psicoterapia notificó que solo 3 de 51 estudios habían realizado validación externa<sup>62</sup>.

Los estudios sin validación externa tienen alto riesgo de exceso de confianza, como demostraron Van Bronswijk et al<sup>60</sup>, quienes desarrollaron y luego evaluaron un modelo de selección de tratamiento en dos ensayos controlados aleatorizados que compararon TCC e IPT. Observaron que la magnitud de efecto estimada por el beneficio de recibir el tratamiento recomendado por el modelo (generado a través de validación cruzada interna) se redujo en un 77% cuando se evaluó el modelo utilizando los datos del segundo estudio (validación externa).

Algunos esfuerzos de predicción que utilizan muestras naturalistas extensas han comunicado resultados positivos después de la validación externa<sup>65,177,178</sup>.

Cuando un modelo es sometido a validación externa y predice satisfactoriamente los resultados, el siguiente paso hacia su uso en la vida real es una prueba de implementación. Estos estudios proporcionan la evidencia más convincente del valor de una herramienta de apoyo a la toma de decisiones. Aquí, los pacientes se suelen asignar a un tratamiento guiado por algoritmos (generalmente en un modelo de toma de decisiones compartida) o al tratamiento habitual.

Han comenzado a surgir esfuerzos basados en ensayos para evaluar la eficacia de las herramientas de personalización del tratamiento. Un ejemplo es un estudio aleatorizado de grupos multiservicio<sup>179</sup>, en el que los pacientes (N=951) fueron derivados a psicoterapia de alta o baja intensidad. En un brazo, la elección de la intensidad se basó en un algoritmo previamente desarrollado en un conjunto de datos naturalista. En el otro brazo, la mayoría de los pacientes comenzaron con psicoterapia de baja intensidad y más tarde fueron derivados a tratamiento de alta intensidad en caso de falta de respuesta, según la atención escalonada habitual. El estudio reveló mayores tasas de remisión de la depresión en pacientes cuyo tratamiento inicial fue recomendado por el algoritmo en comparación con el tratamiento escalonado habitual (52,3% frente a 45,1%; odds ratio: OR=1,40;  $p=0,025$ ).

Otro ejemplo reciente proviene de Lutz et al<sup>180</sup>, quienes utilizaron datos de archivo de una clínica de TCC para pacientes ambulatorios a fin de desarrollar un sistema predictivo de apoyo a la toma de decisiones que proporcionaba a los terapeutas recomendaciones de estrategia de tratamiento y retroalimentación psicométrica mejorada con herramientas para la resolución de problemas clínicos. Asignaron aleatoriamente díadas de terapeuta-paciente (N=538) al tratamiento habitual o al tratamiento recomendado por el algoritmo. Comunicaron que, en general, los resultados para aquellos que fueron aleatorizados a la intervención no fueron diferentes de los que recibieron el tratamiento habitual. Sin embargo, hubo variabilidad significativa en el grado en que los terapeutas en la condición de intervención siguieron las recomendaciones proporcionadas por la herramienta de apoyo a la toma de decisiones. Cuando los autores analizaron los resultados de los pacientes cuyos terapeutas habían seguido las recomendaciones, surgieron beneficios significativos.

Browning et al<sup>181</sup> llevaron a cabo otro estudio en que se aleatorizó a pacientes deprimidos a tratamiento basado en el algoritmo o a tratamiento habitual para la depresión. Su algoritmo, llamado

PREDicT, utilizó información de escalas de síntomas y tests conductuales de cognición afectiva para predecir la falta de respuesta al tratamiento con citalopram. Después de ocho semanas de tratamiento, la tasa de respuesta de los síntomas depresivos en el brazo PREDicT fue de 55,9%, frente al 51,8% en el brazo asignado a tratamiento habitual (no significativa, OR=1,18;  $p=0,25$ ). De todos los casos en que el algoritmo predijo la falta de respuesta, solo el 65% indujo a un cambio en el plan de tratamiento, y en su mayor parte solamente consistió únicamente en un aumento de la dosis.

En combinación, los hallazgos anteriores resaltan que los algoritmos precisos no son suficientes para garantizar el éxito de un sistema de apoyo a la toma de decisiones para un tratamiento de precisión<sup>39</sup>. Al aleatorizar a pacientes al tratamiento basado en algoritmos o al tratamiento habitual, los profesionales clínicos pueden anular las recomendaciones del algoritmo y elegir tratamientos alternativos. Los pacientes pueden rechazar el tratamiento recomendado por el algoritmo o tener restricciones para su uso que no fueron contempladas por la herramienta de apoyo a la toma de decisiones (por ejemplo, costo prohibitivo del tratamiento). En vista de esto, las magnitudes de efecto de estas intervenciones a menudo varían cuando se aplican en diferentes contextos.

La utilización de modelos predictivos puede ser un desafío único en la investigación y práctica de la psicoterapia. Un desafío es que un determinado terapeuta sólo está capacitado para proporcionar un subconjunto limitado de psicoterapias. Mientras que un psiquiatra puede estar calificado para prescribir un gran número de medicamentos diferentes o combinaciones de medicamentos, un psicoterapeuta tiene menos probabilidades de poder proporcionar de forma competente muchas psicoterapias diferentes. Otro aspecto a considerar es que las predicciones de un modelo pueden dar lugar a profecías autocumplidas, en las que los profesionales clínicos tratan pacientes “fáciles” (aquellos con buen pronóstico) de manera diferente a los pacientes “difíciles”<sup>182</sup>.

Tanto para los medicamentos como para las psicoterapias, en la vida real, las decisiones de tratamiento rara vez se tomarán con base solo en las recomendaciones del modelo. Más bien, estas decisiones implicarán las preferencias de los pacientes, las recomendaciones de los profesionales clínicos, la disponibilidad y costos de tratamientos, y varias otras consideraciones<sup>183</sup>. Por consiguiente, el desarrollo de herramientas de decisión basadas en datos debe fundamentarse en una amplia consulta y en la coproducción con los usuarios previstos, con el fin de implementar modelos que maximicen la aceptabilidad y compatibilidad con otras guías clínicas (es decir, procedimientos para el control de riesgos, normas sobre seguridad de dosis o titulación de medicamentos).

Otro obstáculo crucial para la implementación es la interpretabilidad de los modelos de aprendizaje automático. A medida que los algoritmos se vuelven cada vez más complejos, a veces llamados algoritmos “de caja negra”, pueden volverse muy difíciles de interpretar y, por consiguiente, poco probable de que sean aceptables por los usuarios clínicos. Por lo tanto, se han desarrollado métodos para explicar las predicciones de modelos complejos<sup>184,185</sup>; pero en la actualidad no existe una medida consensuada para evaluar la calidad o precisión de estas explicaciones. Además, los modelos predictivos de caja negra combinados con métodos explicativos (igualmente complejos) pueden generar vías de decisión complicadas que aumentan la probabilidad de error humano<sup>186</sup>.

Para garantizar que las recomendaciones del algoritmo se utilicen en los estudios, se debe dedicar reflexión y esfuerzo adicional a las cuestiones de difusión e implementación, con el objetivo de que las recomendaciones sean sencillas de generar, fáciles de com-

prender, dignas de confianza, éticas, rentables y suficientemente convincentes para influir en quienes toman las decisiones<sup>187</sup>.

Se llevó a cabo recientemente un experimento con 220 médicos prescriptores de antidepresivos para evaluar la repercusión de proporcionar recomendaciones de aprendizaje automático y explicaciones complementarias<sup>188</sup>. Se observó que las recomendaciones no mejoraban la selección precisa de antidepresivos en escenarios hipotéticos de pacientes, y que la precisión era incluso más baja cuando se presentaban recomendaciones incorrectas que cuando se contaba con información estándar. Las pruebas de campo prospectivas<sup>181,189</sup> son un método para identificar la infinidad de factores institucionales, culturales y contextuales que podrían afectar la captación y uso sostenido de una herramienta de psiquiatría de precisión, con la finalidad de co-producir herramientas de decisión aceptables e interpretables con los usuarios previstos.

## DESAFÍOS ÉTICOS

Desde el desarrollo de las herramientas de aprendizaje automático hasta su potencial implementación en la asistencia clínica, podemos identificar varios desafíos éticos<sup>190-193</sup>.

El primer desafío tiene que ver con la responsabilidad. Con la implementación de los programas de aprendizaje automático en la práctica clínica, los médicos y las herramientas basadas en el aprendizaje automático se convertirían en “compañeros de equipo” que colaborarían en seleccionar un tratamiento óptimo<sup>194,195</sup>. En tal escenario, ¿quién asumirá la autoridad y responsabilidad ética sobre la decisión tomada? Creemos que un agente humano competente debe verificar y asumir la responsabilidad final de las sugerencias basadas en el aprendizaje automático<sup>196</sup>, ya que solo él/ella está equipado con empatía, una buena comprensión del entorno contextual y, lo que es más singular, la conciencia.

El segundo desafío radica en evitar la deshumanización<sup>197</sup>. El aprendizaje automático puede incorporar una gran variedad de variables psicológicas, ambientales y sociales, y hay algunos progresos hacia la inclusión de la experiencia subjetiva del paciente en los modelos de aprendizaje automático<sup>198</sup>. Sin embargo, proporcionar a un paciente el espacio para expresar sus preocupaciones es esencial para garantizar un diagnóstico preciso, resultados de salud y atención humana<sup>199</sup>.

En tercer lugar, la toma de decisiones es una parte intrincada de la actividad de los médicos. El no experto tiende a actuar como un “técnico” y es más probable que se base en protocolos, mientras que el experto, después de la observación de muchos casos, es más propenso a tomar decisiones basadas en el conocimiento tácito<sup>200-202</sup>. El mandato ético es que los profesionales utilicen todas sus capacidades, incluidas las basadas en la propia experiencia y en la observación, incluso aunque discrepe del modelo estadístico. Los desacuerdos entre las decisiones de médicos y las basadas en el aprendizaje automático pueden dar lugar a consultas con otros profesionales clínicos<sup>193</sup>. Sin embargo, en el contexto de los sistemas de asistencia sanitaria modernos, es vital respetar el juicio de los profesionales clínicos<sup>193,203</sup>, y no se les debe forzar a ir en contra de sus propios criterios (libertad de acción)<sup>204</sup>.

Los profesionales (en especial aquellos con menos experiencia) podrían estar en riesgo de no desarrollar/perder su propio criterio clínico y volverse dependientes de los resultados del aprendizaje automático implementados automáticamente<sup>205</sup>, en particular en los casos complejos en que temen no ser lo suficientemente competentes para resolver. Esto conllevaría el riesgo de desempoderar

a los profesionales clínicos. Por otra parte, es un deber de los médicos capacitarse en el uso, comprensión e interpretación de las aplicaciones de aprendizaje automático, con el fin de que puedan confiar en el sistema y sus salidas, y contribuir a la aceptación por los pacientes<sup>206</sup>.

Las herramientas de aprendizaje automático deben ser transparentes a los colaboradores humanos para facilitar la comprensión<sup>194,207</sup>. La idea de transparencia es opuesta a la de los algoritmos de aprendizaje automático de “caja negra”, en que los patrones que sigue el algoritmo para tomar una decisión para un determinado paciente son opacos para la persona e incluso para el desarrollador, por lo que se vuelve muy difícil (si no imposible) que la persona afectada comprenda cómo el sistema le dio un resultado<sup>190</sup>. Esto conlleva el riesgo no solo de aumentar la resistencia de los profesionales clínicos al uso de la herramienta, sino también de inhabilitar a los pacientes y no respetar su autonomía. Los desarrolladores deberían considerar algoritmos más sencillos que equilibren interpretabilidad con precisión<sup>191</sup>.

Por otra parte, un aspecto central en el desarrollo del aprendizaje automático adecuado surge cuando el conjunto de datos de entrenamiento no es una buena representación del fenómeno que se está estudiando<sup>192,208</sup>. Un modelo entrenado con tales datos predecirá resultados erróneos para grupos que no estaban bien representados<sup>209</sup>. Por ejemplo, un algoritmo de aprendizaje automático ampliamente utilizado asignó el mismo nivel de riesgo de enfermedad a pacientes blancos y negros, incluso si los pacientes negros estaban más enfermos que los blancos<sup>210</sup>. Como consecuencia, el sistema estaba causando activamente daño a pacientes negros al dirigir la asignación de menos recursos para ellos. Los predictores potencialmente discriminatorios deben dejarse fuera del modelo, pero los desarrolladores deben tener presente que las variables sustitutas correlacionadas con el conjunto excluido pueden seguir siendo relevantes para la predicción. Las aplicaciones objetivas sin sesgo podrían ayudar a reducir la discriminación en el aprendizaje automático<sup>211,212</sup>.

Por último, el riesgo del uso incorrecto de datos personales y confidenciales que se intercambian en el aprendizaje automático es considerable<sup>213</sup>. Por este motivo, las herramientas de aprendizaje automático solo se pueden utilizar cuando está garantizada la seguridad y privacidad de los datos.

## CONCLUSIONES

En este artículo se analizan varios estudios que sugieren que es posible predecir los resultados y personalizar el tratamiento psiquiátrico con el empleo del aprendizaje automático. Varios estudios de predicción de referencia (gold standard) han demostrado que podemos predecir si un paciente deprimido responderá a antidepresivos específicos<sup>40,41</sup>, a técnicas psicoterapéuticas específicas<sup>177</sup> y si pacientes con un primer episodio de psicosis tendrán un buen pronóstico después de un año con determinados medicamentos antipsicóticos<sup>25,50</sup>. Al menos tres modelos predictivos se han puesto a prueba en estudios clínicos prospectivos.

Pese a este progreso, el potencial para el aprendizaje automático en psiquiatría apenas ha comenzado a explorarse. Predecir la respuesta al tratamiento es solo un caso de uso relativamente limitado en el que el aprendizaje automático puede añadir valor y mejorar la atención de salud mental. La predicción puede ayudar a muchas más decisiones clínicas y procesos clínicos. Podríamos predecir obstáculos que impidan que un individuo se involucre en

el tratamiento inicialmente, o la falta de cumplimiento o abandono del tratamiento tras su inicio. Podríamos optimizar a los pacientes al nivel adecuado de atención, como los programas autoguiados frente a la atención ambulatoria, o la atención ambulatoria intensiva frente a la hospitalaria, para maximizar los escasos recursos de atención médica. Al seleccionar un enfoque de tratamiento específico, podríamos optimizar la dosificación o predecir los perfiles de efectos secundarios para mejorar los síntomas pero minimizar el impacto en la calidad de vida del paciente. Algunos tratamientos psiquiátricos conllevan un alto coste (por ejemplo, ketamina, TEC) o efectos secundarios no deseados (por ejemplo, alteración metabólica y aumento de peso en el caso de los antipsicóticos). Podría decirse que no hacer daño es más importante que mejorar la probabilidad de recuperación, por lo que los esfuerzos de precisión en salud mental podrían ser especialmente importantes para identificar qué tratamientos son más seguros y tolerables.

El aprendizaje automático podría incluso ayudar a secuenciar los tratamientos a lo largo del tiempo, o diseñar protocolos de tratamiento específicos para un individuo. Por ejemplo, las intervenciones psicológicas modulares pueden personalizarse<sup>66,68</sup>, o se podrían personalizar las intervenciones que cambian la conducta de salud para un individuo. Esta forma de personalización y adaptación ha resultado eficaz en contextos como el cese del tabaquismo, la detección sistemática del cáncer de mama y la actividad física<sup>214,215</sup>.

Técnicas como el procesamiento de lenguaje natural, que a menudo utilizan algoritmos de aprendizaje automático, nos brindan la capacidad de extraer información de datos basados en textos por ejemplo, publicaciones en redes sociales, conversaciones con pares de apoyo o transcripciones de conversaciones que podrían fundamentar el contenido que se ofrece a un individuo como parte de su tratamiento para maximizar los resultados futuros. Además, las mismas técnicas analíticas pueden formar la base de intervenciones, como los *chatbots*, que podrían proporcionar un apoyo escalable para la soledad, el estrés u otros problemas psicológicos subclínicos cuando no se dispone de apoyo humano o no está justificado desde el punto de vista clínico. Esta personalización del tratamiento mediante iTCC puede ser particularmente necesaria para intervenciones no guiadas, en las que la falta de cumplimiento es generalizada y socava el potencial de alivio de los síntomas.

El aprendizaje automático es una herramienta poderosa que puede ayudar a filtrar predictores multimodales y modelar sus contribuciones complejas/no lineales. Asimismo, permite identificar subtipos específicos de pacientes, por ejemplo, a través de agrupaciones, para una predicción más matizada de los resultados del tratamiento. Las técnicas de aprendizaje automático nos permiten extraer más conocimiento de conjuntos de datos más grandes de una manera más eficiente, lo cual es algo bueno y prometedor.

Sin embargo, el objetivo final de la psiquiatría es tratar mejor las enfermedades mentales. El camino hacia la mejora de la atención psiquiátrica mediante el aprendizaje automático en contextos de la vida real no está determinado solo por consideraciones estadísticas, sino también por cuestiones relativas a la implementación. Hallazgos seminales recientes<sup>180,181</sup> resaltan que los algoritmos precisos por sí solos no son suficientes para garantizar el éxito de un sistema de apoyo a las decisiones para un tratamiento de precisión. Esto se debe a que cambian muchas cosas en la transición de un contexto de investigación hacia la atención real del paciente<sup>39</sup>. En la práctica, los profesionales clínicos pueden hacer caso omiso de las recomendaciones del algoritmo y optar por tratamientos alternativos. Los pacientes pueden rechazar el tratamiento recomendado por el algoritmo, o tener restricciones para su uso que no

estén contempladas por la herramienta de apoyo a las decisiones. Se pueden proporcionar recomendaciones en una interfaz de usuario mal diseñada y, por tanto, pasar inadvertida o ser activamente ignorada. Todos estos factores contribuyen a un fenómeno general de reducción de las magnitudes de efecto cuando se implementa un algoritmo en la práctica clínica.

En nuestra propia experiencia personal, las inquietudes del paciente en torno a la privacidad son un problema muy real. Puesto que la salud mental es particularmente sensible, la captura de datos personales puede ser un desafío y necesitamos innovar formas de recopilar estos datos para que no tengamos una perspectiva sesgada del panorama debido a un muestreo deficiente dentro de determinados grupos. Es necesario recoger los datos de tal forma que los participantes sean conscientes de cómo y con qué fines se utilizarán tales datos<sup>216</sup>.

Los sistemas de tecnología deben implementar procesos cuidadosos de registro para examinar el concepto o la deriva de datos, en que la distribución subyacente de un predictor o un resultado cambia con el tiempo, y para garantizar que las entradas y salidas del sistema sean auditables. Este es un ejercicio colectivo para generar confianza en los modelos predictivos y cómo estos se utilizarán potencialmente para mejorar los resultados de los pacientes, y puede evitar la introducción de daños o sesgos en los procesos de toma de decisiones.

Este artículo revisa muchos tipos de datos que se han utilizado para predecir los resultados del tratamiento en psiquiatría. En última instancia, las respuestas al tratamiento surgen de múltiples factores biológicos, psicológicos y sociales que interactúan. Por lo tanto, en teoría, los enfoques multimodales que utilizan variables demográficas, clínicas y cerebrales deberían dar como resultado predicciones más precisas<sup>217</sup>. Sin embargo, hasta la fecha, está claro que ciertos tipos de datos –específicamente datos sociodemográficos, autoinformados, psicosociales y clínicos– ofrecen consistentemente predicciones más significativas y generalizables. Otros tipos de datos que podrían ser más atractivos desde el punto de vista científico –como los datos de neuroimágenes y genéticos– aún no han mostrado resultados convincentes en una muestra externa grande, y mucho menos en estudios prospectivos de implementación.

Por último, los tipos de datos que fácilmente se pueden integrar en la atención clínica de una manera rentable y ética, lo que es apropiado para la prevalencia e invasividad del tratamiento, tienen más probabilidades de mostrar una recuperación favorable de la inversión para quienes finalmente toman las decisiones en los sistemas sanitarios y para los pagadores de los servicios de salud.

## AGRADECIMIENTOS

A.M. Chekroud tiene acciones en Spring Care Inc., Carbon Health Technologies Inc., y United Healthcare. J. Bondar es empleado de Spring Care Inc. G. Doherty es co-fundador de SilverCloud Health. R. Iniesta está financiado por la Brain & Behavior Research Foundation y el National Institute for Health Research (NIHR) Maudsley Biomedical Research Centre.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
2. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning: data mining, inference, and prediction, 2nd ed. New York: Springer, 2009.
3. Chekroud AM. Bigger data, harder questions – opportunities throughout mental health care. *JAMA Psychiatry* 2017;64:44-50.
4. Iniesta R, Stahl D, McGuffin P. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol Med* 2016;46:2455-65.
5. Breiman L. Statistical modeling: the two cultures (with comments and a re-joinder by the author). *Stat Sci* 2001;16:199-231.
6. Delgado J. Machine learning: a primer for psychotherapy researchers. *Psychother Res* 2021;31:1-4.
7. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:64.
8. Cohen ZD, DeRubeis RJ. Treatment selection in depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:209-36.
9. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar KJ et al. Using patient self-reports to study heterogeneity of treatment effects in major depressive disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2017;26:22-36.
10. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
11. Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:7-14.
12. Gravesteyn BY, Nieboer D, Ercole A et al. Machine learning algorithms performed no better than regression models for prognostication in traumatic brain injury. *J Clin Epidemiol* 2020;122:95-107.
13. Nusinovič S, Tham YC, Yan MYC et al. Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases. *J Clin Epidemiol* 2020;122:56-69.
14. Christodoulou E, Ma J, Collins GS et al. A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol* 2019;110:12-22.
15. Desai RJ, Wang SV, Vaduganathan M et al. Comparison of machine learning methods with traditional models for use of administrative claims with electronic medical records to predict heart failure outcomes. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1918962.
16. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diagn Progn Res* 2020;4:6.
17. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010;33:1-22.
18. Strobl C, Malley J, Tutz G. An introduction to recursive partitioning: rationale, application, and characteristics of classification and regression trees, bagging, and random forests. *Psychol Meth* 2009;14:323.
19. Bühlmann P. Bagging, boosting and ensemble methods. In: Gentle J, Härdle W, Mori Y (eds). Berlin: Springer, 2012:985-1022.
20. van der Laan MJ, Polley EC, Hubbard AE et al. Super learner. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2007;6:4765-74.
21. Kessler RC, van Loo HM, Wardenaar KJ et al. Testing a machine-learning algorithm to predict the persistence and severity of major depressive disorder from baseline self-reports. *Mol Psychiatry* 2016;21:1366-71.
22. Pearson R, Pisner D, Meyer B et al. A machine learning ensemble to predict treatment outcomes following an Internet intervention for depression. *Psychol Med* 2019;49:2330-41.
23. Webb CA, Trivedi MH, Cohen ZD et al. Personalized prediction of antidepressant v. placebo response: evidence from the EMBARC study. *Psychol Med* 2019;49:1118-27.
24. Hilbert K, Kunas SL, Lueken U et al. Predicting cognitive behavioral therapy outcome in the outpatient sector based on clinical routine data: a machine learning approach. *Behav Res Ther* 2020;124:103530.
25. Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:935-46.
26. Fernández-Delgado M, Cernadas E, Barro S et al. Do we need hundreds of classifiers to solve real world classification problems? *J Mach Learn Res* 2014;15:3133-81.
27. Gacto MJ, Soto-Hidalgo JM, Alcalá-Fdez J et al. Experimental study on 164 algorithms available in software tools for solving standard non-linear regression problems. *IEEE Access* 2019;7:108916-39.
28. Wainer J. Comparison of 14 different families of classification algorithms on 115 binary datasets. *arXiv* 2016;1606.00930.
29. Zhang C, Liu C, Zhang X et al. An up-to-date comparison of state-of-the-art classification algorithms. *Expert Syst Appl* 2017;82:128-50.
30. Hand DJ. Classifier technology and the illusion of progress. *Stat Sci* 2006; 21:1-14.

31. Holte RC. Very simple classification rules perform well on most commonly used datasets. *Mach Learn* 1993;11:63-90.
32. Yarkoni T, Westfall J. Choosing prediction over explanation in psychology: lessons from machine learning. *Perspect Psychol Sci* 2017;12:1100-22.
33. de Rooij M, Pratiwi BC, Fokkema M et al. The early roots of statistical learning in the psychometric literature: a review and two new results. *arXiv* 2018;1911.11463.
34. Larson SC. The shrinkage of the coefficient of multiple correlation. *J Educ Psychol* 1931;22:45-55.
35. Mosier CI. I. Problems and designs of cross-validation 1. *Educ Psychol Meas* 1951;11:5-11.
36. Wainer H. Estimating coefficients in linear models: it don't make no nevermind. *Psychol Bull* 1976;83:213-7.
37. Delgadillo J, Lutz W. A development pathway towards precision mental health care. *JAMA Psychiatry* 2020;77:889-90.
38. Browning M, Carter CS, Chatham C et al. Realizing the clinical potential of computational psychiatry: report from the Banbury Center meeting, February 2019. *Biol Psychiatry* 2020;88:e5-10.
39. Chekroud AM, Koutsouleris N. The perilous path from publication to practice. *Mol Psychiatry* 2018;23:24-5.
40. Chekroud AM, Zotti RJ, Shehzad Z et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:243-50.
41. Nie Z, Vairavan S, Narayan VA et al. Predictive modeling of treatment resistant depression using data from STAR\*D and an independent clinical study. *PLoS One* 2018;13:e0197268.
42. Iniesta R, Malki K, Maier W et al. Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *J Psychiatr Res* 2016;78:94-102.
43. Iniesta R, Hodgson K, Stahl D et al. Antidepressant drug-specific prediction of depression treatment outcomes from genetic and clinical variables. *Sci Rep* 2018;8:5530.
44. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017;23:28-38.
45. Dinga R, Schmaal L, Penninx B et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: methodological replication and extension of. *Neuroimage Clin* 2019;22:101796.
46. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. Reevaluating the efficacy and predictability of antidepressant treatments: a symptom clustering approach. *JAMA Psychiatry* 2017;74:370-8.
47. Bondar J, Caye A, Chekroud AM et al. Symptom clusters in adolescent depression and differential response to treatment: a secondary analysis of the Treatment for Adolescents with Depression Study randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2020;7:337-43.
48. Gueorguieva R, Chekroud AM, Krystal JH. Trajectories of relapse in randomised, placebo-controlled trials of treatment discontinuation in major depressive disorder: an individual patient-level data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:230-7.
49. Paul R, Andlauer Till FM, Czamara D et al. Treatment response classes in major depressive disorder identified by model-based clustering and validated by clinical prediction models. *Transl Psychiatry* 2019;9:187.
50. Leighton SP, Upthegrove R, Krishnadass R et al. Development and validation of multivariable prediction models of remission, recovery, and quality of life outcomes in people with first episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Digit Health* 2019;1:e261-70.
51. Nunes A, Ardaur B, Berghöfer A et al. Prediction of lithium response using clinical data. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:131-41.
52. Kim TT, Dufour S, Xu C et al. Predictive modeling for response to lithium and quetiapine in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2019;21:428-36.
53. Lutz W, Leach C, Barkham M et al. Predicting change for individual psychotherapy clients on the basis of their nearest neighbors. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:904-13.
54. Lambert MJ, Bergin AE. *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. Chichester: Wiley, 2021.
55. Deisenhofer AK, Delgadillo J, Rubel JA et al. Individual treatment selection for patients with posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2018;35:541-50.
56. DeRubeis RJ, Cohen ZD, Forand NR et al. The personalized advantage index: translating research on prediction into individualized treatment recommendations. A demonstration. *PLoS One* 2014;9:1-8.
57. Cloitre M, Petkova E, Su Z et al. Patient characteristics as a moderator of posttraumatic stress disorder treatment outcome: combining symptom burden and strengths. *BJPsych Open* 2016;2:101-6.
58. Wallace ML, Frank E, Kraemer HC. A novel approach for developing and interpreting treatment moderator profiles in randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1241-7.
59. Keefe JR, Wiltsey Stirman S, Cohen ZD et al. In rape trauma PTSD, patient characteristics indicate which trauma-focused treatment they are most likely to complete. *Depress Anxiety* 2018;35:330-8.
60. van Bronswijk SC, Bruijninks SJE, Lorenzo-Luaces L et al. Cross-trial prediction in psychotherapy: external validation of the Personalized Advantage Index using machine learning in two Dutch randomized trials comparing CBT versus IPT for depression. *Psychother Res* 2021;31:78-91.
61. Cohen ZD, Kim TT, Van HL et al. A demonstration of a multi-method variable selection approach for treatment selection: recommending cognitive-behavioral versus psychodynamic therapy for mild to moderate adult depression. *Psychother Res* 2020;30:137-50.
62. Aafjes-van Doorn K, Kamsteeg C, Bate J et al. A scoping review of machine learning in psychotherapy research. *Psychother Res* 2021;31:92-116.
63. Luedtke A, Sadikova E, Kessler RC. Sample size requirements for multivariate models to predict between-patient differences in best treatments of major depressive disorder. *Clin Psychol Sci* 2019;7:445-61.
64. Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ, van Straten A et al. A prognostic index (PI) as a moderator of outcomes in the treatment of depression: a proof of concept combining multiple variables to inform risk-stratified stepped care models. *J Affect Disord* 2017;213:78-85.
65. Delgadillo J, Huey D, Bennett H et al. Case complexity as a guide for psychological treatment selection. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:835-53.
66. Fisher AJ, Bosley HG, Fernandez KC et al. Open trial of a personalized modular treatment for mood and anxiety. *Behav Res Ther* 2019;116:69-79.
67. Lutz W, Rubel JA, Schwartz B et al. Towards integrating personalized feedback research into clinical practice: development of the Trier Treatment Navigator (TTN). *Behav Res Ther* 2019;120:103438.
68. Rubel JA, Fisher AJ, Husen K et al. Translating person-specific network models into personalized treatments: development and demonstration of the dynamic assessment treatment algorithm for individual networks (DA-TA-IN). *Psychother Psychosom* 2018;87:249-51.
69. Delgadillo J, Rubel J, Barkham M. Towards personalized allocation of patients to therapists. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:799-808.
70. Atkins DC, Steyvers M, Imel ZE et al. Scaling up the evaluation of psychotherapy: evaluating motivational interviewing fidelity via statistical text classification. *Implement Sci* 2014;9:49.
71. Goldberg SB, Tanana M, Imel ZE et al. Can a computer detect interpersonal skills? Using machine learning to scale up the Facilitative Interpersonal Skills task. *Psychother Res* 2021;31:281-8.
72. Ewbank MP, Cummins R, Tablan V et al. Quantifying the association between psychotherapy content and clinical outcomes using deep learning. *JAMA Psychiatry* 2020;77:35-43.
73. Ewbank MP, Cummins R, Tablan V et al. Understanding the relationship between patient language and outcomes in internet-enabled cognitive behavioural therapy: a deep learning approach to automatic coding of session transcripts. *Psychother Res* 2020;31:326-38.
74. de Jong K, Conijn JM, Gallagher RAV et al. Using progress feedback to improve outcomes and reduce drop-out, treatment duration, and deterioration: a multilevel meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2021;85:102002.
75. Buckman JEJ, Cohen ZD, O'Driscoll C et al. Predicting prognosis for adults with depression using individual symptom data: a comparison of modelling approaches. *Open Sci Framework* (in press).
76. Green SA, Honeybourne E, Chalkley SR et al. A retrospective observational analysis to identify patient and treatment-related predictors of outcomes in a community mental health programme. *BMJ Open* 2015;5:e006103.
77. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
78. Andrews G, Basu A, Cuijpers P et al. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: an updated meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2018;55:70-8.
79. Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ et al. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAI) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446-62.
80. Mohr DC, Zhang M, Schueller SM. Personal sensing: understanding mental health using ubiquitous sensors and machine learning. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:23-47.
81. Lenhard F, Sauer S, Andersson E et al. Prediction of outcome in internet-delivered cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: a machine learning approach. *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27:1-11.

82. Flygare O, Enander J, Andersson E et al. Predictors of remission from body dysmorphic disorder after internet-delivered cognitive behavior therapy: a machine learning approach. *BMC Psychiatry* 2020;20:1-9.
83. van Breda W, Bremer V, Becker D et al. Predicting therapy success for treatment as usual and blended treatment in the domain of depression. *Internet Interv* 2018;12:100-4.
84. Yardley L, Spring BJ, Riper H et al. Understanding and promoting effective engagement with digital behavior change interventions. *Am J Prev Med* 2016;51:833-42.
85. Morrison C, Doherty G. Analyzing engagement in a web-based intervention platform through visualizing log-data. *J Med Internet Res* 2014;16:e252.
86. Chien I, Enrique A, Palacios J et al. A machine learning approach to understanding patterns of engagement with internet-delivered mental health interventions. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2010791.
87. Provoost S, Ruwaard J, van Breda W et al. Validating automated sentiment analysis of online cognitive behavioral therapy patient texts: an exploratory study. *Front Psychol* 2019;10:1-12.
88. Chikersal P, Belgrave D, Doherty G et al. Understanding client support strategies to improve clinical outcomes in an online mental health intervention. Presented at the ACM Conference on Human Factors in Computing Systems, Honolulu, April 2020.
89. Wallert J, Gustafson E, Held C et al. Predicting adherence to internet-delivered psychotherapy for symptoms of depression and anxiety after myocardial infarction: machine learning insights from the U-CARE heart randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2018;20:e10754.
90. Pinna M, Manchia M, Oppo R et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): a review. *Neurosci Lett* 2018; 669:32-42.
91. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML et al. Response of depression to electro-convulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1374-84.
92. Kar SK. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:25-33.
93. Miljevic A, Bailey NW, Herring SE et al. Potential predictors of depressive relapse following repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;256:317-23.
94. Nord CL. Predicting response to brain stimulation in depression: a roadmap for biomarker discovery. *Curr Behav Neurosci Rep* 2021;8:11-9.
95. Kedzior KK, Azorina V, Reitz S. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:727-56.
96. Yao Z, McCall WV, Essali N, et al. Precision ECT for major depressive disorder: a review of clinical factors, laboratory, and physiologic biomarkers as predictors of response and remission. *Pers Med Psychiatry* 2019;17-18:23-31.
97. Smoller JW. The use of electronic health records for psychiatric phenotyping and genomics. *Am J Med Genet* 2018;177:601-12.
98. Hayes JF, Marston L, Walters K et al. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry* 2016;15:53-8.
99. Wu C-S, Luedtke AR, Sadikova E et al. Development and validation of a machine learning individualized treatment rule in first-episode schizophrenia. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1921660.
100. Pradier MF, McCoy TH Jr, Hughes M et al. Predicting treatment dropout after antidepressant initiation. *Transl Psychiatry* 2020;10:60.
101. Hughes MC, Pradier MF, Ross AS et al. Assessment of a prediction model for antidepressant treatment stability using supervised topic models. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205308.
102. Pradier MF, Hughes MC, McCoy TH et al. Predicting change in diagnosis from major depression to bipolar disorder after antidepressant initiation. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:455-61.
103. Huang SH, LePendu P, Iyer SV et al. Toward personalizing treatment for depression: Predicting diagnosis and severity. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:1069-75.
104. Hallgren KA, Bauer AM, Atkins DC. Digital technology and clinical decision making in depression treatment: current findings and future opportunities. *Depress Anxiety* 2017;34:494-501.
105. Willetts M, Hollowell S, Aslett L et al. Statistical machine learning of sleep and physical activity phenotypes from sensor data in 96,220 UK Biobank participants. *Sci Rep* 2018;8:7961.
106. Gravenhorst F, Muaremi A, Bardram J et al. Mobile phones as medical devices in mental disorder treatment: an overview. *Pers Ubiquitous Comput* 2015;19:335-53.
107. Saeb S, Lattie EG, Schueller SM et al. The relationship between mobile phone location sensor data and depressive symptom severity. *Peer J* 2016;4:e2537.
108. Thakur SS, Roy RB. Predicting mental health using smartphone usage and sensor data. *J Ambient Intell Humaniz Comput* (in press).
109. Germine L, Reinecke K, Chaytor NS. Digital neuropsychology: challenges and opportunities at the intersection of science and software. *Clin Neuropsychol* 2019;33:271-86.
110. Passell E, Dillon GT, Baker JT et al. Digital cognitive assessment: results from the TestMyBrain NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Field Test Battery Report. *PsyArXiv* 2019;10.31234.
111. Hoogendoorn M, Berger T, Schultz A et al. Predicting social anxiety treatment outcome based on therapeutic email conversations. *IEEE J Biomed Health Inform* 2017;21:1449-59.
112. Bremer V, Funk B, Riper H. Heterogeneity matters: predicting self-esteem in online interventions based on ecological momentary assessment data. *Depress Res Treat* 2019;2019:3481624.
113. Riihimäki H, Chachólski W, Theorell J et al. A topological data analysis based classification method for multiple measurements. *BMC Bioinformatics* 2020;21:336.
114. Gillan CM, Rutledge RB. Smartphones and the neuroscience of mental health. *Annu Rev Neurosci* (in press).
115. Vivian-Griffiths T, Baker E, Schmidt KM et al. Predictive modeling of schizophrenia from genomic data: comparison of polygenic risk score with kernel support vector machines approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019;180:80-5.
116. Kourou K, Exarchos TP, Exarchos KP et al. Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Comput Struct Biotechnol J* 2015;13:8-17.
117. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature* 2020;580:245-51.
118. Iniesta R, Campbell D, Venturini C et al. Gene variants at loci related to blood pressure account for variation in response to antihypertensive drugs between black and white individuals: genomic precision medicine may dispense with ethnicity. *Hypertension* 2019;74:614-22.
119. Tansey KE, Guipponi M, Hu X et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2013;73:679-82.
120. Lawrie SM. Clinical risk prediction in schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 2014;1:406-8.
121. Zheutlin AB, Ross DA. Polygenic risk scores: what are they good for? *Biol Psychiatry* 2018;83:e51-3.
122. Amare AT, Schubert KO, Tekola-Ayele F et al. Association of the polygenic scores for personality traits and response to selective serotonin reuptake inhibitors in patients with major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:65.
123. García-González J, Tansey KE, Hauser J et al. Pharmacogenetics of antidepressant response: a polygenic approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;75:128-34.
124. Ward J, Graham N, Strawbridge R et al. Polygenic risk scores for major depressive disorder and neuroticism as predictors of antidepressant response: meta-analysis of three treatment cohorts. *bioRxiv* 2018:295717.
125. Andersson E, Crowley JJ, Lindefors N et al. Genetics of response to cognitive behavior therapy in adults with major depression: a preliminary report. *Mol Psychiatry* 2019;24:484-90.
126. Li QS, Tian C, Seabrook GR et al. Analysis of 23andMe antidepressant efficacy survey data: implication of circadian rhythm and neuroplasticity in bupropion response. *Transl Psychiatry* 2016;6:e889.
127. Wigmore EM, Hafferty JD, Hall LS et al. Genome-wide association study of antidepressant treatment resistance in a population-based cohort using health service prescription data and meta-analysis with GENDEP. *Pharmacogenomics J* 2020;20:329-41.
128. Baune BT, Soda T, Sullivan PF et al. The Genomics of Electroconvulsive Therapy International Consortium (GenECT-ic). *Lancet Psychiatry* 2019;6:e23.
129. Lin E, Lin C-H, Lane H-Y. Precision psychiatry applications with pharmacogenomics: artificial intelligence and machine learning approaches. *Int J Mol Sci* 2020;21:969.
130. Kautzky A, Baldinger P, Souery D et al. The combined effect of genetic polymorphisms and clinical parameters on treatment outcome in treatment-resistant depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:441-53.
131. Maciukiewicz M, Marshe VS, Hauschild A-C et al. GWAS-based machine learning approach to predict duloxetine response in major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2018;99:62-8.

132. Athreya AP, Neavin D, Carrillo-Roa T et al. Pharmacogenomics-driven prediction of antidepressant treatment outcomes: a machine-learning approach with multi-trial replication. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:855-65.
133. Lin E, Kuo P-H, Liu Y-L et al. A deep learning approach for predicting antidepressant response in major depression using clinical and genetic biomarkers. *Front Psychiatry* 2018;9:290.
134. Lee Y, Ragguett RM, Mansur RB et al. Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: a meta-analysis and systematic review. *J Affect Disord* 2018;241:519-32.
135. Pisanu C, Squassina A. Treatment-resistant schizophrenia: insights from genetic studies and machine learning approaches. *Front Pharmacol* 2019;10:1-7.
136. Zubenko GS, Sommer BR, Cohen BM. On the marketing and use of pharmacogenetic tests for psychiatric treatment. *JAMA Psychiatry* 2018;75:769.
137. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH et al. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *Am J Psychiatry* 2018;175:873-86.
138. Enneking V, Leehr EJ, Dannlowski U et al. Brain structural effects of treatments for depression and biomarkers of response: a systematic review of neuroimaging studies. *Psychol Med* 2020;50:187-209.
139. Colvonen PJ, Glassman LH, Crocker LD et al. Pretreatment biomarkers predicting PTSD psychotherapy outcomes: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:140-56.
140. Fonseca TM, MacQueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2018;233:21-35.
141. Fu CH, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: a meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis* 2013;52:75-83.
142. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: a systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:143-62.
143. Molent C, Olivo D, Wolf RC et al. Functional neuroimaging in treatment resistant schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;104:178-90.
144. Tarcijonas G, Sarpal DK. Neuroimaging markers of antipsychotic treatment response in schizophrenia: an overview of magnetic resonance imaging studies. *Neurobiol Dis* 2019;131:104209.
145. Phillips ML, Chase HW, Sheline YI et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry* 2015;172:124-38.
146. Lueken U, Hahn T. Functional neuroimaging of psychotherapeutic processes in anxiety and depression: from mechanisms to predictions. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:25-31.
147. Khodayari-Rostamabad A, Hasey GM, Macrimmon DJ et al. A pilot study to determine whether machine learning methodologies using pretreatment electroencephalography can predict the symptomatic response to clozapine therapy. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1998-2006.
148. Erguzel TT, Ozekes S, Gultekin S et al. Neural network based response prediction of rTMS in major depressive disorder using QEEG cordance. *Psychiatry Investig* 2015;12:61-5.
149. Mumtaz W, Xia L, Mohd Yasin MA et al. A wavelet-based technique to predict treatment outcome for major depressive disorder. *PLoS One* 2017;12:e0171409.
150. Jaworska N, de la Salle S, Ibrahim MH et al. Leveraging machine learning approaches for predicting antidepressant treatment response using electroencephalography (EEG) and clinical data. *Front Psychiatry* 2018;9:768.
151. Khodayari-Rostamabad A, Reilly JP, Hasey GM et al. Using pretreatment electroencephalography data to predict response to transcranial magnetic stimulation therapy for major depression. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2011;2011:6418-21.
152. Bailey NW, Hoy KE, Rogasch NC et al. Differentiating responders and non-responders to rTMS treatment for depression after one week using resting EEG connectivity measures. *J Affect Disord* 2019;242:68-79.
153. Hasanzadeh F, Mohebbi M, Rostami R. Prediction of rTMS treatment response in major depressive disorder using machine learning techniques and nonlinear features of EEG signal. *J Affect Disord* 2019;256:132-42.
154. Zandvakili A, Philip NS, Jones SR et al. Use of machine learning in predicting clinical response to transcranial magnetic stimulation in comorbid posttraumatic stress disorder and major depression: a resting state electroencephalography study. *J Affect Disord* 2019;252:47-54.
155. Al-Kaysi AM, Al-Ani A, Loo CK et al. Predicting tDCS treatment outcomes of patients with major depressive disorder using automated EEG classification. *J Affect Disord* 2017;208:597-603.
156. Corlier J, Carpenter LL, Wilson AC et al. The relationship between individual alpha peak frequency and clinical outcome with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of major depressive disorder (MDD). *Brain Stimul* 2019;12:1572-8.
157. Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA et al. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci* 2017;20:365-77.
158. Costafreda SG, Khanna A, Mourao-Miranda J et al. Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioural therapy in depression. *Neuroreport* 2009;20:637-41.
159. Goldstein-Piekarski AN, Korgaonkar MS, Green E et al. Human amygdala engagement moderated by early life stress exposure is a biobehavioral target for predicting recovery on antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:11955-60.
160. Hahn T, Kircher T, Straube B et al. Predicting treatment response to cognitive behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia by integrating local neural information. *JAMA Psychiatry* 2015;72:68-74.
161. Ball TM, Stein MB, Ramsawh HJ et al. Single-subject anxiety treatment outcome prediction using functional neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1254-61.
162. Tolmeijer E, Kumari V, Peters E et al. Using fMRI and machine learning to predict symptom improvement following cognitive behavioural therapy for psychosis. *Neuroimage Clin* 2018;20:1053-61.
163. Crane NA, Jenkins LM, Bhaumik R et al. Multidimensional prediction of treatment response to antidepressants with cognitive control and functional MRI. *Brain* 2017;140:472-86.
164. Nguyen KP, Fatt CC, Treacher A et al. Predicting response to the antidepressant bupropion using pretreatment fMRI. *Predict Intell Med* 2019;11843:53-62.
165. van Waarde JA, Scholte HS, van Oudheusden LJ et al. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Mol Psychiatry* 2015;20:609-14.
166. Whitfield-Gabrieli S, Ghosh SS, Nieto-Castanon A et al. Brain connectomics predict response to treatment in social anxiety disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:680-5.
167. Zhutovsky P, Thomas RM, Olff M et al. Individual prediction of psychotherapy outcome in posttraumatic stress disorder using neuroimaging data. *Transl Psychiatry* 2019;9:326.
168. Yuan M, Qiu C, Meng Y et al. Pretreatment resting-state functional MR imaging predicts the long-term clinical outcome after short-term paroxetine treatment in posttraumatic stress disorder. *Front Psychiatry* 2018;9:532.
169. Cao B, Cho RY, Chen D et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity. *Mol Psychiatry* 2020;25:906-13.
170. Leaver AM, Wade B, Vasavada M et al. Fronto-temporal connectivity predicts ECT outcome in major depression. *Front Psychiatry* 2018;9:92.
171. Redlich R, Opel N, Grotegerd D et al. Prediction of individual response to electroconvulsive therapy via machine learning on structural magnetic resonance imaging data. *JAMA Psychiatry* 2016;73:557-64.
172. Cao B, Luo Q, Fu Y et al. Predicting individual responses to the electroconvulsive therapy with hippocampal subfield volumes in major depression disorder. *Sci Rep* 2018;8:5434-4.
173. Gong J, Cui LB, Xi YB et al. Predicting response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia using multi-parametric magnetic resonance imaging. *Schizophr Res* 2020;216:262-71.
174. Germine L, Strong RW, Singh S et al. Toward dynamic phenotypes and the scalable measurement of human behavior. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:209-16.
175. Etkin A, Patenaude B, Song YJ et al. A cognitive-emotional biomarker for predicting remission with antidepressant medications: a report from the iSPOT-D trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1332-42.
176. Rennie JP, Zhang M, Hawkins E et al. Mapping differential responses to cognitive training using machine learning. *Dev Sci* 2020;23:e12868.
177. Delgado J, Gonzalez Salas Duhne P. Targeted prescription of cognitive-behavioral therapy versus person-centered counseling for depression using a machine learning approach. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:14-24.
178. Schwartz B, Cohen ZD, Rubel JA et al. Personalized treatment selection in routine care: integrating machine learning and statistical algorithms to recommend cognitive behavioral or psychodynamic therapy. *Psychother Res* 2021;31:33-51.
179. Delgado J, Ali S, Fleck K et al. StratCare: a pragmatic, multi-site, single-blind, cluster randomised controlled trial of stratified care for depression. Unpublished manuscript.
180. Lutz W, Deisenhofer AK, Rubel J et al. Prospective evaluation of a clinical decision support system in psychological therapy. Unpublished manuscript.

181. Browning M, Bilderbeck AC, Dias R et al. The clinical effectiveness of using a predictive algorithm to guide antidepressant treatment in primary care (PREDicT): an open-label, randomised controlled trial. *Neuropsychopharmacology* (in press).
182. Jussim L, Harber KD. Teacher expectations and self-fulfilling prophecies: knowns and unknowns, resolved and unresolved controversies. *Personal Soc Psychol Rev* 2005;9:131-55.
183. Patel SR, Bakken S, Ruland C. Recent advances in shared decision making for mental health. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:606-12.
184. Lundberg SM, Lee S-I. A Unified approach to interpreting model predictions. *arXiv* 2017;1705.07874v2.
185. Chekroud AM. Pragmatic, scalable, computational solutions to reduce the burden of major depression. *ProQuest* 2018;10907745.
186. Rudin C. Stop explaining black box machine learning models for high stakes decisions and use interpretable models instead. *Nat Mach Intell* 2019;1:206-15.
187. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo-Serrano J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull* (in press).
188. Jacobs M, Pradier MF, McCoy TH Jr et al. How machine-learning recommendations influence clinician treatment selections: the example of the antidepressant selection. *Transl Psychiatry* 2021;11:108.
189. Delgadillo J, Appleby S, Booth S et al. The Leeds Risk Index: field-test of a stratified psychological treatment selection algorithm. *Psychother Psychosom* 2020;89:189-90.
190. Müller VC. Ethics of artificial intelligence and robotics. <https://plato.stanford.edu/entries/ethics-ai/>.
191. Lo Piano S. Ethical principles in machine learning and artificial intelligence: cases from the field and possible ways forward. *Humanit Soc Sci Commun* 2020;7:9.
192. Mittelstadt BD, Floridi L. The ethics of big data: current and foreseeable issues in biomedical contexts. *Sci Eng Ethics* 2016;22:303-41.
193. Starke G, De Clercq E, Borgwardt S et al. Computing schizophrenia: ethical challenges for machine learning in psychiatry. *Psychol Med* (in press).
194. Trujillo AC, Gregory IM, Ackerman KA. Evolving relationship between humans and machines. *IFAC-PapersOnLine* 2019;51:366-71.
195. Endsley MR. Toward a theory of situation awareness in dynamic systems. *Hum Factors* 1995;37:32-64.
196. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019;25:44-56.
197. Haque OS, Waytz A. Dehumanization in medicine: causes, solutions, and functions. *Perspect Psychol Sci* 2012;7:176-86.
198. Chen N-C, Drouhard M, Kocielnik R et al. Using machine learning to support qualitative coding in social science: shifting the focus to ambiguity. *ACM Trans Interact Intell Syst* 2018;8:1-20.
199. Stewart M. Towards a global definition of patient centred care: the patient should be the judge of patient centred care. *BMJ* 2001;322:444-5.
200. Robin R, Polanyi M. Personal knowledge. towards a post-critical philosophy. *Philos Phenomenol Res* 1960;20:429.
201. Bennett NL. Donald A. Schön, educating the reflective practitioner. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
202. Borrell-Carrió F, Suchman A, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Ann Fam Med* 2004;2:576-82.
203. Faden RR, Kass NE, Goodman SN et al. An ethics framework for a learning health care system: a departure from traditional research ethics and clinical ethics. *Hastings Cent Rep* 2013;43:S16-27.
204. Boff KR. Revolutions and shifting paradigms in human factors & ergonomics. *Appl Ergon* 2006;37:391-9.
205. Brangier E, Hammes-Adelé S. Beyond the technology acceptance model: elements to validate the human-technology symbiosis model. In: Robertson MM (eds). *Ergonomics and health aspects of work with computers*. Berlin: Springer, 2011:13-21.
206. Christophe G, Jean-Arthur M-F, Guillaume D. Comment on Starke et al.: 'Computing schizophrenia: ethical challenges for machine learning in psychiatry': from machine learning to student learning: pedagogical challenges for psychiatry. *Psychol Med* (in press).
207. Gerber A, Derckx P, Döppner DA et al. Conceptualization of the human-machine symbiosis – A literature review. Presented at the 53rd Hawaii International Conference on System Sciences, Maui, January 2020.
208. Floridi L, Taddeo M. What is data ethics? *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci* 2016;374:2083.
209. Binns R. Fairness in machine learning: lessons from political philosophy. *Proceedings of Machine Learning Research* 2018;81:149-59.
210. Obermeyer Z, Powers B, Vogeli C et al. Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science* 2019;366:447-53.
211. Yeung K, Lodge M (eds). *Algorithmic regulation*. Oxford: Oxford University Press, 2019.
212. Brownsword R, Scotford E, Yeung K (eds). *The Oxford handbook of law, regulation and technology*, Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 2016.
213. Jacucci G, Spagnolli A, Freeman J et al. Symbiotic interaction: a critical definition and comparison to other human-computer paradigms. Presented at the International Workshop on Symbiotic Interaction, Helsinki, October 2014.
214. Krebs P, Prochaska JO, Rossi JS. A meta-analysis of computer-tailored interventions for health behavior change. *Prev Med* 2010;51:214-21.
215. Lustria MLA, Noar SM, Cortese J et al. A meta-analysis of web-delivered tailored health behavior change interventions. *J Health Commun* 2013;18:1039-69.
216. Bird S, Kenthapadi K, Kiciman E et al. Fairness-aware machine learning: practical challenges and lessons learned. Presented at the 12th ACM International Conference on Web Search and Data Mining, Melbourne, February 2019.
217. Koutsouleris N, Dwyer DB, Degenhardt F et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical high-risk syndromes and recent-onset depression. *JAMA Psychiatry* 2021;78:195-209.

DOI:10.1002/wps.20882

## Validez y utilidad de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP): II. Superspectro externalizante

Robert F. Krueger<sup>1</sup>, Kelsey A. Hobbs<sup>1</sup>, Christopher C. Conway<sup>2</sup>, Danielle M. Dick<sup>3</sup>, Michael N. Dretsch<sup>4</sup>, Nicholas R. Eaton<sup>5</sup>, Miriam K. Forbes<sup>6</sup>, Kelsie T. Forbush<sup>7</sup>, Katherine M. Keyes<sup>8</sup>, Robert D. Latzman<sup>9</sup>, Giorgia Michelini<sup>10</sup>, Christopher J. Patrick<sup>11</sup>, Martin Sellbom<sup>12</sup>, Tim Slade<sup>13</sup>, Susan C. South<sup>14</sup>, Matthew Sunderland<sup>13</sup>, Jennifer Tackett<sup>15</sup>, Irwin Waldman<sup>16</sup>, Monika A. Waszczuk<sup>17</sup>, Aidan G.C. Wright<sup>18</sup>, David H. Zald<sup>19</sup>, David Watson<sup>20</sup>, Roman Kotov<sup>17</sup>; HiTOP Utility Workgroup\*

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; <sup>2</sup>Department of Psychology, Fordham University, Bronx, NY, USA; <sup>3</sup>Department of Psychology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA; <sup>4</sup>US Army Medical Research Directorate - West, Walter Reed Army Institute of Research, Joint Base Lewis-McChord, WA, USA; <sup>5</sup>Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; <sup>6</sup>Centre for Emotional Health, Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; <sup>7</sup>Department of Psychology, University of Kansas, Lawrence, KS, USA; <sup>8</sup>Department of Epidemiology, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>9</sup>Department of Psychology, Georgia State University, Atlanta, GA, USA; <sup>10</sup>Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA; <sup>11</sup>Department of Psychology, Florida State University, Tallahassee, FL, USA; <sup>12</sup>Department of Psychology, University of Otago, Dunedin, New Zealand; <sup>13</sup>Matilda Centre for Research in Mental Health and Substance Use, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; <sup>14</sup>Department of Psychological Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, USA; <sup>15</sup>Department of Psychology, Northwestern University, Evanston, IL, USA; <sup>16</sup>Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>17</sup>Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; <sup>18</sup>Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; <sup>19</sup>Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA; <sup>20</sup>Department of Psychology, University of Notre Dame, Notre Dame, IN, USA

\*Los miembros del HiTOP Utility Workgroup se enumeran en el Apéndice

*La Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) es una iniciativa empírica para abordar las limitaciones de los diagnósticos tradicionales de los trastornos mentales. Estas incluyen límites arbitrarios entre trastorno y normalidad, concomitancia de trastornos en el caso modal, heterogeneidad del cuadro clínico de los trastornos e inestabilidad del diagnóstico en los pacientes. Este artículo revisa la evidencia sobre la validez y utilidad de los espectros de externalización desinhibida y antagonista de HiTOP, que en conjunto constituyen un amplio superspectro de externalización. Estos espectros se componen de elementos subsumidos dentro de una variedad de trastornos mentales descritos en las nosologías recientes del DSM, incluidos los trastornos por consumo de sustancias y los trastornos de personalidad del "Grupo B". El superspectro de externalización abarca desde niveles normativos de control de impulsos y autoafirmación, hasta la desinhibición y antagonismo desadaptativos, pasando por una extensa participación de múltiples sustancias y psicopatología de la personalidad. Una rica literatura apoya la validez del superspectro externalizante y los espectros desinhibidos y antagonistas. Esta evidencia abarca influencias genéticas comunes, factores de riesgo ambientales, antecedentes infantiles, anomalías cognitivas, alteraciones neuronales y respuesta al tratamiento. La estructura de estos validadores refleja la estructura del superspectro externalizante fenotípico, con algunos correlatos más específicos para espectros desinhibidos o antagonistas, y otros relevantes para todo el superspectro externalizante, lo que subraya la estructura jerárquica del dominio. En comparación con las categorías diagnósticas tradicionales, la conceptualización del superspectro externalizante muestra mejor utilidad, fiabilidad, capacidad explicativa y aplicabilidad clínica. El superspectro externalizante es un aspecto del enfoque general de la psicopatología que ofrece HiTOP y puede hacer que la clasificación diagnóstica sea más útil tanto en la investigación como en la clínica.*

**Palabras clave:** HiTOP, externalización, desinhibición, antagonismo, trastorno de personalidad antisocial, trastornos de personalidad del Grupo B, trastornos por consumo de sustancias, utilidad clínica.

*(Krueger RF, Hobbs KA, Conway CC, Dick DM, Dretsch MN, Eaton NR et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. World Psychiatry 2021;20:171-193)*

El consorcio de Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) tiene como objetivo integrar la investigación sobre la organización empírica de la psicopatología, con el objetivo de delinear un sistema descriptivo integral<sup>1-3</sup>. Las taxonomías de uso frecuente (por ejemplo, el DSM) tienen limitaciones notables, como los límites arbitrarios entre psicopatología y normalidad, inestabilidad diagnóstica, heterogeneidad dentro de los trastornos, concomitancia de trastornos en el caso modal y la incapacidad para conceptualizar casos subumbral. El enfoque HiTOP mitiga tales problemas al: a) definir la psicopatología en términos de procesos continuos que van desde lo normativo a lo desadaptativo; b) delinear procesos continuos basados en la covariación observada entre signos, síntomas y síndromes; y c) organizar procesos continuos en una jerarquía, que van desde los más estrechos y específicos (por ejemplo, grupos de síntomas) a los más amplios y generales (por ejemplo, espectros de fenómenos diagnósticos interrelacionados).

Un enfoque basado en los procesos continuos o dimensiones de las diferencias individuales humanas resuelve los problemas de

umbrales arbitrarios e inestabilidad diagnóstica. Pueden describirse umbrales que indican opciones clínicas específicas con base en la evidencia, y la fiabilidad de prueba-repetición de la prueba de los constructos psicopatológicos dimensionales es notablemente mayor que la de las categorías diagnósticas arbitrarias<sup>4-7</sup>. No se excluye ningún paciente del sistema (es decir, los individuos con síntomas subumbral o atípicos se caracterizan en un conjunto de dimensiones), lo que proporciona una gran ventaja para la conceptualización del caso. El enfoque HiTOP también reduce la heterogeneidad diagnóstica al agrupar los síntomas relacionados empíricamente y ordenarlos en dimensiones distinguibles<sup>8-11</sup>. La comorbilidad se vuelve comprensible, porque los trastornos relacionados forman elementos en espectros psicológicamente coherentes.

El sistema HiTOP operativo en la actualidad incluye seis espectros generales: internalizante, somatomorfo, externalizante desinhibido, externalizante antagonista, trastorno del pensamiento y desapego<sup>1-3</sup>. Estos espectros reflejan diferencias individuales continuas en un determinado dominio para toda la población. Los

espectros amplios, a su vez, se combinan en agrupaciones más grandes o superespectros: disfunción emocional (internalizante y somatomorfo), externalizante (desinhibido y antagonista), y psicosis (trastorno del pensamiento y desapego)<sup>12-16</sup>. Por encima de estos superespectros, el enfoque HiTOP también reconoce un factor psicopatológico general<sup>17,18</sup>.

El sistema HiTOP operativo fue creado mediante la revisión de un considerable conjunto de investigación, pero no se han documentado bien la validez externa y la utilidad, pues las revisiones anteriores de estos temas tuvieron un alcance limitado. Teniendo esto presente, el Grupo de Trabajo de Utilidad del consorcio de HiTOP integró equipos de expertos para revisar exhaustivamente la evidencia sobre la validez y utilidad del modelo HiTOP operativo. Las revisiones de expertos fueron organizadas de acuerdo con los tres superespectros. El presente artículo es el segundo de esta serie (el primero se centra en la psicosis<sup>19</sup> y en el tercero examina la disfunción emocional) y se enfoca en el superespectro externalizante.

El superespectro externalizante abarca dos espectros: externalizante desinhibido y externalizante antagonista. El espectro externalizante desinhibido incluye tendencias para actuar por impulso, sin tener en cuenta posibles consecuencias. Desde el punto de vista empírico, la desinhibición tiende a acompañarse de conductas socialmente prohibidas que se alinean desde el punto de vista psicológico con el núcleo del constructo, por ejemplo, el consumo excesivo de sustancias psicoactivas<sup>20</sup> y con una mínima consideración por las consecuencias futuras. El espectro externalizante antagonista incluye tendencias a lidiar con situaciones interpersonales utilizando la antipatía y el conflicto, y a herir intencionadamente a otras personas<sup>21</sup>, con poca consideración por sus derechos y sentimientos.

Estos espectros abarcan tanto rasgos de inadaptación como síntomas más limitados en el tiempo, y la distinción corresponde a la escala de tiempo de los fenómenos<sup>22</sup>. Por ejemplo, una serie de conductas desinhibidas específicas (por ejemplo, un breve periodo que abarca compras impulsivas u otras decisiones que reflejan recompensa inmediata más que consecuencias a más largo plazo) podría deberse a una crisis vital específica, en lugar de ser una característica general de una persona. Si tales conductas persisten a lo largo del tiempo y las circunstancias, se vuelven también indicativas de un rasgo de desinhibición. De manera similar, una interacción hostil específica es un fenómeno antagonista, mientras que las interacciones hostiles frecuentes y recurrentes son indicativas de un rasgo antagonista. Como se describe con detalle en toda esta revisión, las conductas desinhibidas y antagonistas tienden a presentarse simultáneamente en grados notablemente mayores que los fortuitos, lo que ilustra la coherencia fenotípica del amplio superespectro externalizante<sup>23</sup>.

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia considerable que documenta la coherencia estructural y el contenido del superespectro externalizante y los espectros desinhibidos y antagonistas, así como la utilidad y validez de estos constructos diagnósticos.

## EVIDENCIA ESTRUCTURAL

### Composición de grandes dimensiones

El superespectro externalizante ha surgido desde hace mucho tiempo en la investigación sobre la estructura de los trastornos mentales y de los rasgos de personalidad desadaptativos. De hecho, hay estudios que han revelado que la psicopatología exteriorizada

está separada de otros superespectros, incluida la psicopatología internalizante en los jóvenes<sup>24-30</sup> y los trastornos internalizantes y del pensamiento/psicosis en adultos<sup>31-34</sup>. En todos estos conjuntos de investigación, los diagnósticos clínicos o recuentos de síntomas dimensionales del trastorno de la personalidad (TP) antisocial, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos por consumo de alcohol, cannabis, nicotina y otras sustancias (SUD) y el trastorno explosivo intermitente en la edad adulta, así como el trastorno de la conducta (CD) y el trastorno por oposición o desafiante (ODD) en la infancia, claramente reflejan un superespectro externalizante distintivo y generalizado, según se define en la Tabla 1 y se ilustra en la Figura 1.

La evidencia existente apoya aún más la clasificación del superespectro externalizante en espectros externalizantes desinhibido y antagonista<sup>1</sup>. Esta bifurcación es más claramente evidente en la investigación del rasgo desadaptativo y en los estudios de psicopatología del adulto más que del niño, y estos dominios principales pueden observarse también en la literatura sobre el diagnóstico psiquiátrico.

Como se resume en la Tabla 1, tres observaciones principales son evidentes en estos estudios. En primer lugar, la mayor parte de los estudios identifican el TP antisocial como un indicador de desinhibición y antagonismo, lo que respalda este trastorno como un indicador inespecífico y central del superespectro externalizante general. De hecho, los criterios para el TP antisocial se distribuyen de manera bastante uniforme entre las características tanto de desinhibición como de antagonismo. En segundo lugar, los trastornos por consumo de alcohol y otros SUD son específicos del espectro externalizante desinhibido. En tercer lugar, algunos TP en el DSM (es decir, paranoides, narcisistas e histriónicos) parecen relativamente específicos del espectro externalizante antagonista. Estos hallazgos por lo general son consistentes con el modelo multifacético del espectro externalizante de Krueger et al<sup>15</sup>, que considera la externalización general junto con factores de riesgo más específicos para la agresión insensible (el componente único del antagonismo) y el abuso de sustancias (el componente único de la externalización desinhibida).

Un trastorno que merece consideración específica es el TP límite, pues su relevancia para la externalización general, así como su especificidad con respecto al antagonismo frente a la desinhibición, parece depender de otros indicadores incluidos en el modelo estructural. En estudios en los cuales la psicopatología internalizante también se pone de manifiesto de manera destacada, el TP límite tiende a cargar con fuerza con la internalización y menos consistentemente con la externalización<sup>39,46,48,52</sup>; además, cuando se consideran los rasgos dimensionales además de los diagnósticos psiquiátricos, este TP se carga claramente en la internalización<sup>64</sup>. En otras palabras, la preponderancia de la evidencia de la investigación indica que el TP límite se carga con el espectro internalizante, mientras que su asociación con la externalización (e incluso la ubicación específica en el antagonismo frente a la desinhibición)<sup>65,66</sup> es menos clara. Por consiguiente, en este punto, el TP límite se considera más como un indicador de internalización y, en menor grado, del superespectro externalizante general, posiblemente con componentes diferentes de trastornos relacionados con estos dos espectros. Como tal, el TP límite se incluye solo provisionalmente en el superespectro externalizante, como se indica en la Figura 1.

Además, cabe señalar que, si bien claramente representa externalización antagonista en el contexto del superespectro externalizante más general, el TP paranoide e histriónico tiene también otras influencias, dada su naturaleza multifacética. Por ejemplo, el TP

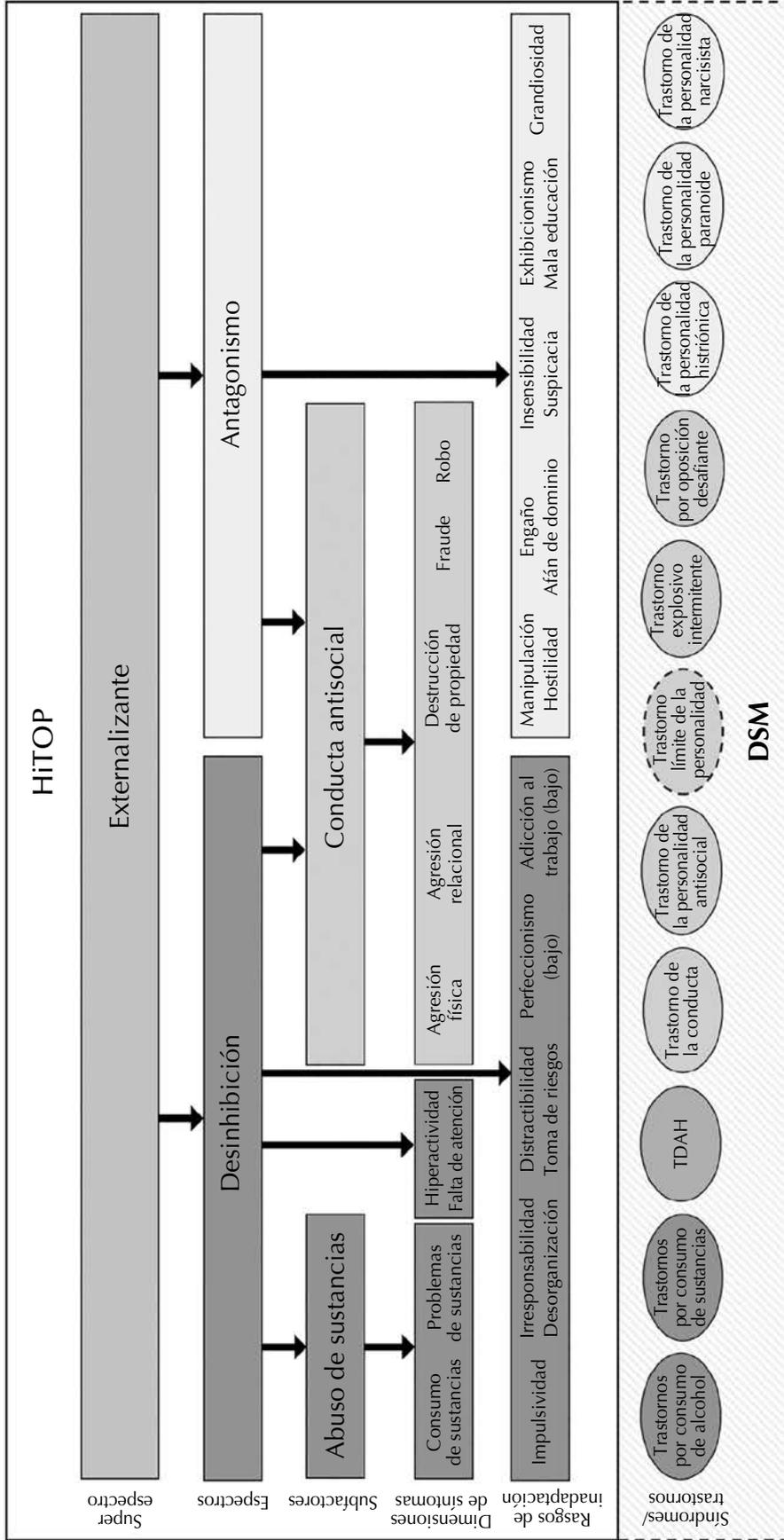
**Tabla 1** Evidencia estructural del superespectro externalizante y los espectros desinhibido y antagonista

	Tamaño de muestra	Tipo de muestra	ASPD	AUD	Otro SUD	IED	CD	ODD	TDAH	NPD	PPD	HPD	TLP
<b>Superespectro externalizante</b>													
Estudio Multidisciplinario de Salud y Desarrollo Dunedin (Caspi et al <sup>31</sup> , Krueger et al <sup>35</sup> )	1.037	Comunidad/longitudinal	+	+	+		+						
Psicopatología de las Etapas del Desarrollo Temprano (Beesdo-Baum et al <sup>36</sup> , Wittchen et al <sup>37</sup> )	3.021	Comunidad/longitudinal	+	+	+								
Rondas 1 y/o 2 de NESARC (Carragher et al <sup>38</sup> , Eaton et al <sup>39</sup> , Keyes et al <sup>32</sup> , Lahey et al <sup>40</sup> )	43.093 & 34.653	Comunidad/adultos	+	+	+				+		-		-
Estudio Gemelar de Tennessee (Lahey et al <sup>27</sup> , Waldman et al <sup>41</sup> )	4.050	Comunidad/niños y adolescentes				+	+	+	+				
Encuestas WMH (de Jonge et al <sup>42</sup> , Kessler et al <sup>43</sup> )	21.229	Comunidad/longitudinal		+	+	+	+	+	+				
Blanco et al <sup>24</sup>	9.244	Comunidad/adolescentes	+	+	+		+	+	+				
Castellanos-Ryan et al <sup>25</sup>	2.232	Comunidad/adolescentes	+	+	+		+	+	+				
Conway et al <sup>44</sup>	25.002	Universidad/adultos	+	+	+				+				
Cox et al <sup>45</sup>	5.877	Comunidad/adultos	+	+	+								
Forbush & Watson <sup>46</sup>	16.423	Comunidad/adultos	+	+	+	+	+	+	+				+
Forbush et al <sup>47</sup>	1.434	Comunidad/longitudinal	+	+	+		+	+					
Gomez et al <sup>26</sup>	2.099	Pacientes ambulatorios/jóvenes	+	+	+		+	+	+				
James & Taylor <sup>48</sup>	1.197	Comunidad/adultos	+	+	+								-
Krueger <sup>49</sup>	8.098	Comunidad/adultos	+	+	+								
Krueger et al <sup>50</sup>	1.048	Comunidad/adolescentes	+	+	+		+	+					
Martel et al <sup>28</sup>	2.512	Comunidad/niños				+	+	+	+				
Martel et al <sup>28</sup>	8.012	Comunidad/adultos	+	+	+		+	+	+				
Miller et al <sup>51</sup>	1.325	Veteranos/adultos	+	+	+								
Miller et al <sup>52</sup>	214	Veteranos/adultos	+		-		+						+
Olino et al <sup>29</sup>	541	Comunidad/niños						+	+				
Tuvblad et al <sup>53</sup>	1.219	Comunidad/niños					+	+	+				
Verona et al <sup>33</sup>	4.745	Comunidad/adultos	+	+	+		+	+	+				
Verona et al <sup>30</sup>	223	Mixta/jóvenes		-	-		+	+	+				
Young et al <sup>54</sup>	668	Comunidad/adolescentes		+	+		+	+	+				
Total positivos			11/11	16/17	17/19	2/2	15/15	10/10	14/14	0/0	0/1	0/0	2/4

**Tabla 1** Evidencia estructural del superespectro externalizante y los espectros desinhibido y antagonista (*continuación*)

	Tamaño de muestra	Tipo de muestra	ASPD	AUD	Otro SUD	IED	CD	ODD	TDAH	NPD	PPD	HPD	TLP
<b>Espectro de desinhibición</b>													
MIDAS (Forbes et al <sup>13</sup> , Kotov et al <sup>55</sup> )	2.900	Pacientes ambulatorios/adultos	+	+	+		+			-	-	-	-
Panel de Gemelos del Instituto Noruego de Salud Pública (Kendler et al <sup>56</sup> , Røysamb et al <sup>57</sup> )	2.794	Comunidad/adultos	+	+	+		+			-	-	-	+
Conway & Brown <sup>58</sup>	4.928	Pacientes ambulatorios/adultos	+	+	+								
Conway et al <sup>59</sup>	815	Comunidad/longitudinal	+	+	+								
Farmer et al <sup>60</sup>	816	Comunidad/longitudinal	+	+	+		+						
Kim & Eaton <sup>61</sup>	43.093	Comunidad/adultos	+	+	+								
Slade & Watson <sup>62</sup>	10.641	Comunidad/adultos	+	+	+								
Vollebergh et al <sup>63</sup>	7.076	Comunidad/adultos	+	+	+								
Wright & Simms <sup>64</sup>	628	Pacientes ambulatorios/adultos	+	+	+					-	-	-	-
Wright et al <sup>54</sup>	8.841	Comunidad/adultos	5/5	10/10	10/10		3/3		0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
Total positivos													
<b>Espectro de antagonismo</b>													
MIDAS (Forbes et al <sup>13</sup> , Kotov et al <sup>55</sup> )	2.900	Pacientes ambulatorios/adultos	+	-	-		+			+	+	+	+
Panel de Gemelos del Instituto Noruego de Salud Pública (Kendler et al <sup>56</sup> , Røysamb et al <sup>57</sup> )	2.794	Comunidad/adultos	-	-	-		-			+	+	+	+
Farmer et al <sup>60</sup>	816	Comunidad/longitudinal	-	-	-		-	+					
Kim & Eaton <sup>61</sup>	43.093	Comunidad/adultos	+	-	-								
Wright & Simms <sup>64</sup>	628	Pacientes ambulatorios/adultos	-	-	-					+	+	+	-
Total positivos			2/5	0/5	0/5		1/3	1/1	1/1	3/3	3/3	3/3	2/3

+: Indicador incluido en el análisis con carga significativa (0,30 o más); -: indicador no incluido en el análisis pero sin carga significativa. ASPD, trastorno antisocial de la personalidad; AUD, trastorno por consumo de alcohol; SUD, trastorno por consumo de sustancias; IED, trastorno explosivo intermitente; CD, trastorno de la conducta; ODD, trastorno por oposición desafiante; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; NPD, trastorno narcisista de la personalidad; PPD, trastorno paranoide de la personalidad; HPD, trastorno histriónico de la personalidad; TLP, trastorno límite de la personalidad; NESARC, Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Trastornos Relacionados; WMH, World Mental Health; MIDAS, Métodos para Mejorar la Evaluación y los Servicios Diagnósticos.



**Figura 1** Modelo conceptual del superespectro externalizante. Las líneas discontinuas representan la inclusión provisional. En concreto, la línea punteada que rodea el trastorno límite de la personalidad representa que este trastorno corresponde a dos superespectros (externalizante e internalizante). La línea discontinua que rodea la sección de diagnósticos indica que estos diagnósticos categóricos no corresponden al modelo; su propósito es representar cómo un modelo dimensional encapsula diagnósticos del DSM. HiTOP, Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

paranoide puede vincularse más fuertemente con el superespectro de la psicosis cuando los trastornos de este tipo están claramente representados en el conjunto de indicadores estructurales<sup>13,32,65</sup>. El TP histriónico también tiene vínculos directos (en la dirección negativa) con el espectro del desapego<sup>64</sup>, que también está respaldado en la literatura general sobre personalidad<sup>67,68</sup>.

Por último, aunque el superespectro externalizante está bien representado en los estudios de psicopatología juvenil, resulta menos clara la evidencia para la bifurcación de desinhibición y antagonismo antes de la edad adulta (Tabla 1), lo que probablemente se debe a la falta de indicadores claramente definidos para hacer esta separación. En contraste con la literatura del adulto, no hay diagnósticos o medidas de síntomas explícitos de rasgos de insensibilidad-no emocionales, narcisismo o paranoia/sospecha incluidos en los estudios de modelos estructurales con niños/adolescentes, por lo que es prácticamente imposible que estos factores surjan en los estudios juveniles. Asimismo, en niños pequeños, el consumo de sustancias probablemente es poco frecuente. Además, los vínculos entre los rasgos de personalidad y los trastornos están menos establecidos en la literatura juvenil (especialmente en niños)<sup>69</sup>, por lo que es menos sencillo hacer un análisis desde esta perspectiva. Definitivamente se necesita investigación adicional para obtener un panorama más claro de las representaciones psiquiátricas del antagonismo en los jóvenes, en especial más allá de lo que suele designarse típicamente como rasgos de insensibilidad-no emocionalidad<sup>70</sup>.

## Papel de los rasgos de personalidad

La estructura jerárquica del superespectro externalizante se asemeja mucho a la organización de los rasgos de personalidad de rango normal<sup>1,71</sup>. La dimensión exteriorizada general se vincula ampliamente con diferencias individuales en el factor de rasgo de orden superior de restricción frente a disuasión<sup>72</sup>, que surge en modelos de tres factores de personalidad normal y anormal<sup>72-75</sup>. Cuando se extraen factores adicionales, esta amplia dimensión de restricción *versus* disuasión se divide en dos componentes más específicos: amabilidad *versus* antagonismo y conciencia *versus* desinhibición<sup>73,75,76</sup>. Estas dos subdimensiones, a su vez, forman la base para distinguir las formas de externalización antagonistas de las desinhibidas.

La externalización antagonista se ha vinculado con diversos rasgos de inadaptación específicos que reflejan relaciones problemáticas con los demás. Cabe señalar que algunos de estos rasgos también muestran menores asociaciones con otras formas de psicopatología<sup>1,77-83</sup>. Los rasgos que más firme y sistemáticamente se han asociado con el espectro de externalización antagonista son la manipulación (es decir, explotar y aprovecharse de los demás), el engaño (es decir, mentir y engañar para conseguir los propios objetivos), la insensibilidad (es decir, ser insensible y carecer de empatía), el exhibicionismo (es decir, participar en conductas de búsqueda de atención), la grandiosidad (es decir, ser arrogante y sentirse con derecho a un trato especial por parte de los demás), la agresividad (es decir, incurrir en conducta hostil e incluso violenta), la grosería (es decir, ser brusco, sin tacto e insensible en las relaciones interpersonales), la dominancia (es decir, la propensión a ser dominante y controlador en las relaciones) y la desconfianza (es decir, cuestionar la honestidad, fidelidad y motivos de los demás).

La externalización desinhibida también se ha vinculado con múltiples rasgos de inadaptación que reflejan desorganización,

deficiente control de los impulsos y falta de preocupación por las consecuencias de la propia conducta<sup>1,77,78,80-83</sup>. Los rasgos específicos que más fuerte y sistemáticamente se han asociado con el espectro de externalización desinhibida incluyen impulsividad (es decir, actuar espontáneamente en el impulso del momento sin preocuparse por las consecuencias), irresponsabilidad (es decir, ser poco confiable y no cumplir con las obligaciones), distracción (es decir, problemas de atención y dificultades para concentrarse en las tareas), asunción de riesgos (es decir, ser imprudente y participar en actividades potencialmente peligrosas), (bajo) perfeccionismo (es decir, tener bajos estándares para finalizar el trabajo) y (baja) adicción al trabajo (es decir, estar más interesado en divertirse que en actividades relacionadas con el trabajo).

Estos rasgos correlacionados, a su vez, ayudan a explicar los tipos específicos de patología relacionada con la personalidad que se presentan dentro de cada espectro, incluidos los trastornos del adulto<sup>1,67,84,85</sup> y de los jóvenes<sup>86-93</sup>. Como puede verse en la Figura 1, el espectro de externalización antagonista presenta TP narcisista, paranoide e histriónico. La externalización desinhibida incluye TDAH, trastorno por consumo de alcohol y SUDs. Los trastornos como el trastorno de la conducta, TP antisocial, trastorno explosivo intermitente, ODD y TP límite contienen rasgos característicos relacionados con ambos espectros (por ejemplo, impulsividad e ira/agresión).

## EVIDENCIA DE VALIDEZ

### Evidencia genética del comportamiento

La evidencia para un superespectro externalizante genéticamente coherente ha surgido con más fuerza a partir de estudios de gemelos de trastornos constituyentes y rasgos de la personalidad relacionados, tanto en muestras de jóvenes y adolescentes como de adultos.

Específicamente, en muestras de jóvenes, los estudios de gemelos han demostrado altos grados de heredabilidad ( $h^2$ ) y niveles moderados de influencias ambientales no compartidas, pero influencias ambientales compartidas no significativas para TDAH ( $h^2 \approx 60-80\%$ )<sup>94</sup> y ODD ( $h^2 \approx 30-70\%$ )<sup>93</sup>, así como para rasgos psicopáticos (como insensibilidad-falta de emoción y narcisismo)<sup>95</sup>. Estos estudios también han revelado heredabilidad moderada ( $h^2 \approx 50\%$ ), influencias ambientales compartidas e influencias ambientales no compartidas para CD<sup>96</sup>; y heredabilidad moderada para diversas formas de conducta antisocial juvenil, incluida la infracción de reglas y la agresión<sup>97</sup>, en sus diversas formas como la agresión reactiva, proactiva y relacional<sup>96,98,99</sup>.

Lo que es más importante, estudios genéticos del comportamiento han proporcionado evidencia de la coherencia del superespectro externalizante al mostrar altos niveles de solapamiento genético entre TDAH, ODD y CD<sup>41,100,101</sup>, de manera que el factor contribuyente más importante al solapamiento entre estos trastornos o la covariación entre las dimensiones de sus síntomas está representado por influencias genéticas comunes. Esto también se ha confirmado por estudios que han estimado directamente la magnitud de las influencias genéticas sobre un factor de externalización, y han demostrado que son altamente heredables<sup>41,102</sup>.

La evidencia para la base genética del superespectro externalizante en los jóvenes también incluye estudios que han demostrado influencias genéticas comunes entre estos trastornos y rasgos de la personalidad como desinhibición de la conducta, neuroticismo y escasa prosocialidad<sup>54,103,104</sup>.

Estudios gemelares en muestras de adolescentes mayores/adultos proporcionan considerable evidencia sobre la validez del superespectro externalizante<sup>54,103,104</sup>. Esta evidencia proviene de estudios de TP, SUDs y sus dimensiones de síntomas y rasgos relacionados (por ejemplo, conducta antisocial).

Los TP del “Grupo B”, cuando se examinan de forma individual, muestran estimaciones de heredabilidad de moderada a considerable<sup>105</sup>. La covarianza entre estos trastornos puede deberse a un factor genético común, con un segundo factor genético que explica la varianza en los TP antisocial y límite<sup>106</sup>. También se ha incluido el TP antisocial como un indicador observado en un factor de externalización altamente heredable<sup>50,103</sup>. En relación con esto, Kendler et al<sup>66</sup> informaron sobre evidencia de un factor de externalización del “Eje I” genéticamente coherente que abarca TP antisocial, así como CD, abuso/dependencia de alcohol y abuso/dependencia de drogas. Estos autores también observaron un factor de externalización del “Eje II” genéticamente coherente que abarca DP dependientes, histriónicos, narcisistas, obsesivo-compulsivos, paranoides y límites, junto con trastornos de la conducta alimentaria.

El DSM-5 incluye un modelo dimensional alternativo de TP en contraposición a los criterios del modelo diagnóstico categórico. Muy relevantes para la externalización son los dominios de orden superior de antagonismo y desinhibición, que son moderadamente heredables<sup>107,108</sup>. En un análisis factorial exploratorio conjunto que incluye los dominios del modelo de rasgos alternativos del DSM-5, los síntomas de TP y los dominios de personalidad normal, surgieron tres factores genéticos: un factor de TP/neuroticismo, un factor de antagonismo/antisocial, y un factor que refleja trastorno esquizoide/desapego<sup>109</sup>.

Estudios de gemelos/familias demuestran convincentemente que los SUDs tienen influencia genética, de modo que ~50% de la varianza en los trastornos por consumo de alcohol<sup>110</sup>, 50-60% en el consumo problemático de cannabis<sup>111</sup>, ~40-80% en los trastornos por consumo de cocaína<sup>105,112,113</sup>, 20-50% en la dependencia de opioides<sup>105,112</sup>, y ~60% en la dependencia de nicotina<sup>114</sup> se debe a influencias genéticas. Críticamente, los estudios gemelares indican que las influencias genéticas en gran parte son compartidas entre los SUD<sup>115</sup>. Además, manifestaciones psiquiátricas y conductuales relacionadas, como problemas de conducta en la infancia, conducta antisocial del adulto, control deficiente de la conducta y la impulsividad<sup>116</sup>, también cargan sobre este factor genético compartido, que es altamente heredable (~80%)<sup>50,54</sup>. Una tendencia general hacia la externalización explica la mayor parte de las influencias genéticas para el alcohol y otros SUD, incluyendo 74-80% de las influencias genéticas en los trastornos por consumo de alcohol y 62-74% de las correspondientes a otros SUD; también representa el 33-37% de las influencias genéticas sobre la dependencia de nicotina.

## Evidencia genética molecular

La investigación genética molecular también respalda una contribución considerable de los genes a trastornos y rasgos individuales en el superespectro de externalización.

Los estudios de genes candidatos del TDAH han proporcionado alguna evidencia sugestiva de asociación de genes en los sistemas de neurotransmisores de dopamina y serotonina, incluidos los genes del transportador de dopamina y del receptor de D4 y D5 (DAT1, DRD4 y DRD5), los genes del transportador de serotonina

y receptor 1 (5HTT y HTR1B) y el gen 25 de la proteína asociada al sinapto 25 (SNAP-25)<sup>117</sup>.

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de diversos trastornos de la infancia como TDAH<sup>118</sup>, CD<sup>119</sup> y ODD o CD dentro del contexto de TDAH<sup>120</sup>, han mostrado evidencia de varias asociaciones significativas e influencias poligénicas en el genoma completo, cada una con una magnitud de efecto pequeña, que contribuyen al riesgo para estos trastornos. Además, se han observado correlaciones genéticas moderadas entre TDAH y otros trastornos, como depresión y anorexia nerviosa; rasgos relacionados con el neuroticismo y el bienestar subjetivo (negativo); y resultados vitales importantes, incluido el antecedente de tabaquismo, el número de cigarrillos fumados por día y la inteligencia y el nivel educativo (ambos negativos)<sup>120</sup>.

Curiosamente, el TDAH no se correlacionó genéticamente con la conducta antisocial en otro estudio, probablemente debido al tamaño de la muestra relativamente pequeño y la heterogeneidad de las medidas de conducta antisocial<sup>121</sup>. En cambio, el ODD o CD en el contexto del TDAH estaba altamente correlacionado desde el punto de vista genético con la agresión y la conducta antisocial, y su puntuación de riesgo poligénico fue más predictiva del funcionamiento cognitivo, resultados educativos y tener hijos a una edad más joven que la del TDAH sin ODD ni CD<sup>120</sup>. No obstante, la varianza máxima explicada por la puntuación de riesgo poligénico en estos resultados fue bastante baja (0,36%).

En muestras de adolescentes y adultos, los GWAS de los TP externalizantes todavía se encuentran en una etapa incipiente, y solo se han investigado hasta el momento los TP límite y antisocial, utilizando muestras relativamente pequeñas. Un estudio de genética molecular indicó que el TP límite es hereditario<sup>122</sup>, pero no evaluó su asociación genética con ninguna otra forma de psicopatología externalizante. La evidencia actual de GWAS indica que la conducta antisocial es hereditaria y se correlaciona en grado significativo desde el punto de vista genético con el CD y el neuroticismo, pero no con la esquizofrenia, trastorno bipolar o TDAH<sup>121</sup>. Por otra parte, un estudio mostró altas correlaciones genéticas de la conducta antisocial con el consumo de cannabis en el curso de la vida y el tabaquismo, pero no con el consumo de alcohol<sup>123</sup>, mientras que otro estudio no encontró asociación entre las puntuaciones de riesgo poligénico para el TP antisocial y el consumo de tabaco o alcohol<sup>124</sup>. Un GWAS de TP antisocial<sup>125</sup> informó de que el gen más asociado (ABCB1) está involucrado en la función inmunitaria y se asociaba con diversas formas de abuso de sustancia. Estos estudios también han encontrado que muchas variantes genéticas comunes, cada una con una magnitud de efecto pequeña, contribuyen al riesgo de conducta antisocial. Por último, un GWAS grande de rasgos de personalidad normales no mostró que la amabilidad tenga correlaciones genéticas con alguno de los trastornos externalizantes u otras formas de psicopatología<sup>126</sup>.

La mayoría de los GWAS sobre el consumo de sustancias se han enfocado en fenotipos relacionados con el alcohol, tales como la dependencia del alcohol<sup>127</sup>, el trastorno por consumo de alcohol<sup>128</sup>, número de bebidas alcohólicas por semana<sup>129</sup> e ingesta máxima de alcohol. En los estudios de estos fenotipos se han empleado tamaños de muestras de moderadas a extremadamente grandes, por lo que tienen un buen poder estadístico. Un hallazgo que surgió de manera contundente de estos GWAS es que las influencias genéticas sobre el consumo de alcohol solo se relacionan moderadamente con las de los trastornos por consumo de alcohol<sup>130</sup>. Los GWAS relacionados con el cannabis están comenzando a alcanzar una potencia adecuada<sup>131-133</sup>, pero todavía requieren muestras aún más grandes.

Los GWAS sobre la dependencia de cocaína<sup>134,135</sup> y dependencia de opioides<sup>136-138</sup> en la actualidad tienen poca potencia. Es importante señalar que, incluso en grandes cohortes, las puntuaciones de riesgo poligénico siguen prediciendo solo pequeñas proporciones de la varianza en muestras independientes (por ejemplo, la puntuación de riesgo poligénico de un GWAS que incluyó ~1 millón de participantes explicó solo cerca del 2,5% de la varianza en el consumo de alcohol).

Se pueden utilizar métodos multivariados más nuevos, como los modelos de ecuaciones estructurales genómicas (SEM genómicos)<sup>139,140</sup> para modelar la estructura factorial subyacente de las correlaciones genéticas a partir de un conjunto de fenotipos de interés utilizando estadísticas resumidas de GWAS. Estos métodos permiten a los investigadores ir más allá de solo un trastorno o comportamiento en los esfuerzos para la identificación de genes y enfocarse, en cambio, en identificar genes que contribuyen a los factores latentes subyacentes. Los SEM genómicos en la actualidad se está aplicando en el Consorcio de Externalización internacional, que analizó datos del genoma completo sobre siete fenotipos relacionados con el superespectro externalizante de ~1,5 millones de personas e identificó casi 600 loci genéticos significativos asociados con una susceptibilidad general a la externalización<sup>141</sup>. Una puntuación de riesgo poligénico derivado de este conjunto de datos predijo hasta un 10% de la varianza en las puntuaciones de externalización general en muestras independientes, y resultó significativa en las comparaciones tanto en hermanos como entre hermanos. Estos análisis sugieren que enfocar los esfuerzos de identificación de genes en la susceptibilidad a la externalización general más que en trastornos/conductas externalizantes individuales, es un enfoque fructífero para avanzar en el conocimiento de genes que contribuyen a este dominio psicopatológico.

## Factores de riesgo ambientales

Décadas de investigación observacional han identificado una amplia gama de factores de riesgo ambientales para los problemas de externalización que abarcan diversos dominios sociales. Hay metaanálisis que documentan que el abuso, la negligencia, la crianza hostil, la violencia de barrio y la afiliación con compañeros inadaptados también muestran asociaciones significativas con diversos fenómenos externalizantes<sup>142-144</sup>. La investigación longitudinal en la comunidad confirma que estos efectos pueden persistir hasta la adolescencia y más allá<sup>145</sup>.

Los efectos de entornos tóxicos no solo son contundentes, sino también difusos. Es decir, eventos etiológicos prominentes parecen engendrar riesgo para diversos trastornos externalizantes de salud mental y rasgos de personalidad desadaptativos<sup>146</sup>. De hecho, esencialmente no existen factores de riesgo ambientales únicos conocidos para ningún trastorno por consumo de sustancias o del comportamiento.

Esta observación impulsó la investigación sobre cómo los patógenos ambientales se relacionan con compuestos de fenotipos externalizantes. En una muestra epidemiológica, diversas formas de maltrato en la infancia predijeron diferencias individuales en una dimensión de externalización latente construida a partir de trastornos por consumo de sustancias y de conducta antisocial<sup>147</sup>. Este efecto se reprodujo en diversos estudios de cohortes<sup>148,149</sup>. En todos los estudios, la gravedad del estrés social predijo la variación en el amplio factor de externalización, pero no los componentes singulares de las condiciones de externalización específicas obser-

vadas. Este patrón es evidente en la investigación de otros factores de riesgo que se enfoca en los resultados de externalización que trascienden los límites tradicionales de los trastornos. La victimización entre pares, las experiencias de discriminación y otras condiciones crónicamente estresantes como el conflicto romántico y el desempleo, todos previstos en un espectro de externalización latente en muestras de comunidades separadas<sup>150,151</sup>.

La conexión entre problemas de externalización y factores de estrés ambiental a lo largo del tiempo es casi con certeza bidireccional. La investigación en muestras comunitarias muestra que la variación en un factor de externalización latente predice las tasas futuras de eventos vitales agudos (por ejemplo, arresto) y tensiones en curso (por ejemplo, discordia conyugal)<sup>152,153</sup>. Estas condiciones estresantes, a su vez, supuestamente prepararon el escenario para un comportamiento externalizante continuo. Este tipo de ajuste persona-ambiente es un ciclo vicioso de exposición al estrés y empeoramiento de los problemas de externalización, similar a los efectos transaccionales de selección de compañeros y socialización sobre el riesgo de externalización en la adolescencia<sup>145</sup>.

En conjunto, la investigación longitudinal ha revelado fuertes conexiones entre una amplia gama de exposiciones ambientales y el superespectro externalizante. Se sabe mucho menos respecto a si determinados entornos predisponen selectivamente a espectros desinhibidos *versus* antagonistas (o cualquier otro componente más homogéneo) dentro del superespectro. Los datos disponibles en este momento sugieren que el riesgo ambiental es en gran parte inespecífico. Se necesita más investigación que utilice diseños genéticamente informativos para verificar las funciones etiológicas de los factores de riesgo ambientales putativos mediante el control de la correlación pasiva gen-ambiente (por ejemplo, padres que crean un ambiente hogareño que está influido por sus características hereditarias)<sup>154</sup>.

## Anomalías en el procesamiento cognitivo y emocional

En términos generales, el modelo de superespectro externalizante ayuda a organizar los estudios sobre los déficits cognitivos, como se refleja en la Figura 1. En particular, hay evidencia abrumadora que indica que el deterioro cognitivo es prominente en las formas de externalización desinhibidas.

La evidencia de deterioro del funcionamiento ejecutivo es más sustancial para TP antisocial<sup>155-159</sup> y CD<sup>160,161</sup>, seguidos por los rasgos de desinhibición<sup>162-166</sup>. Asimismo, los déficits en la atención sostenida, el control inhibitorio y el ritmo cognitivo lento se asocian con el TDAH<sup>162,167-172</sup>. Hay evidencia de déficits cognitivos en niños con ODD, aunque menos abundante<sup>173,174</sup>, lo que podría en parte explicarse por la alta comorbilidad tanto con TDAH como CD<sup>175,176</sup>. Se cuenta incluso con menos evidencia de déficits cognitivos relacionados con el trastorno explosivo intermitente, que se caracteriza principalmente por deficiencias en la cognición social y la regulación de las emociones<sup>177-180</sup>. Las deficiencias en las funciones ejecutivas se informan ampliamente en personas con dependencia de drogas y alcohol<sup>181-188</sup>.

Bajo el espectro de externalización antagonista, la evidencia de déficits cognitivos es fuerte para el TP límite<sup>189,190</sup>, mientras que los hallazgos en relación con los TP narcisista, histriónico y paranoide en su mayor parte derivan de listas de verificación de síntomas, descripciones y rasgos<sup>191,192</sup>.

Los rasgos antisociales están vinculados con déficits en la capacidad de regular las emociones y una menor capacidad de

respuesta a la angustia en los demás<sup>193-196</sup>. El ODD se asocia con déficits en la empatía, y se ha comunicado que las alteraciones en la regulación de las emociones ocurren tanto en el ODD como en el trastorno explosivo intermitente<sup>180,197,198</sup>. Se dispone de evidencia de deterioro de la desregulación emocional también en individuos dependientes de sustancias<sup>199-201</sup>.

La alteración en el reconocimiento del afecto facial y en la regulación emocional se observan en individuos con TP límite<sup>202,203</sup>. La evidencia en torno a los TP narcisista y paranoide (respectivamente, dificultades en la empatía y regulación emocional<sup>204</sup>, e hipervigilancia y reactividad al estrés<sup>205</sup>) proviene de listas de verificación de síntomas, descripciones y rasgos, más que del desempeño en tareas conductuales.

## Indicadores neurofisiológicos

El indicador neurofisiológico mejor establecido de una externalización amplia es la reducción de la amplitud del potencial relacionado con eventos (ERP) del P300 (P3) visual<sup>206</sup>, un ERP que tiende a la positividad y que ocurre en relación con eventos visuales infrecuentes o por lo demás sobresalientes en una serie de estímulos continuos.

Originalmente se pensó que era indicativo de propensión a los problemas con el alcohol<sup>207</sup>, la investigación posterior mostró que la reducción de P3 también estaba relacionada con otros trastornos externalizantes<sup>208</sup>. Finalmente, quedó claro que P3 opera como un indicador de la responsabilidad altamente heredable para problemas de externalización en general<sup>209,210</sup>. Al igual que la externalización amplia, la amplitud de P3 es considerablemente hereditaria, y su asociación con este factor del superespectro refleja influencias genéticas aditivas en común entre los dos<sup>211,212</sup>.

Otra evidencia apunta a una asociación de base genética entre la externalización amplia y el desempeño en tareas de control ejecutivo<sup>213</sup>, y el solapamiento es evidente en las relaciones de la amplitud de P3 y el desempeño en tareas ejecutivas con la externalización amplia<sup>166,214</sup>. La implicación es que la P3 reducida refleja una debilidad en la capacidad de control cognitivo que se asocia con riesgo hereditario de problemas de externalización en general<sup>215,216</sup>, lo que resalta que P3 hace las veces de marcador del factor de externalización amplio a nivel del superespectro de HiTOP.

Otro indicador elegible menos establecido de externalización amplia es la amplitud reducida de la negatividad relacionada con el error (ERN), un ERP que tiende a la negatividad y es evidente después de errores en una tarea de tiempo de reacción acelerado; y se teoriza para reflejar la monitorización del desempeño y la detección de errores. La ERN reducida inicialmente fue notificada en individuos con altos rasgos de impulsividad<sup>217,218</sup>, y más tarde en individuos con alto nivel de externalización general<sup>219</sup>. Se necesita más investigación, no obstante, para evaluar la especificidad de la relación de ERN reducida con la externalización amplia, y la base de los sistemas neuronales de esta relación. Además, es necesaria una investigación sobre la base etiológica de la asociación entre ERN y los problemas de externalización, dada la limitada investigación de este tipo realizada hasta la fecha<sup>220</sup>.

Estudios que han evaluado específicamente las tendencias de externalización antagonistas junto con la externalización amplia han mostrado una reducción de P3 y ERN en relación con la última, pero no con la varianza específica del antagonismo<sup>221,222</sup>. En cambio, la alta externalización antagonista se asocia de manera fiable con una reducción de la reactividad cerebral a los estímulos faciales

temerosos. Múltiples estudios han comunicado una disminución de la activación de la amígdala ante rostros temerosos en niños/adolescentes que muestran tendencias de externalización antagonista (en ocasiones denominada “falta de emocionalidad insensible”)<sup>223,224</sup> junto con problemas de conducta, en comparación con niños que carecen de externalización antagonista. Es importante destacar que se ha descubierto que este efecto es específico de la externalización antagonista (insensibilidad-no emocionalidad) en contraste con grupos de niños emparejados por problemas de externalización pero que tienen diferentes niveles de insensibilidad-falta de emocionalidad<sup>210</sup>. De acuerdo con esto, dos estudios<sup>225,226</sup> informaron de reducción de las respuestas de ERP tempranas a rostros temerosos en adultos con puntuaciones elevadas en una medida de externalización antagonista (denominada “insensibilidad”); la externalización amplia también se evaluó en estos estudios, y se demostró que los efectos eran atribuibles a la varianza específica de la insensibilidad. Esta alteración de la reactividad a los rostros temerosos puede reflejar una insensibilidad emocional general entre aquellos que tienen un nivel alto de externalización antagonista, o tal vez una deficiencia más específica en la capacidad de empatía o de afiliación entre estos individuos<sup>227</sup>.

La interpretación de la literatura de investigación sobre indicadores neurofisiológicos de problemas situados específicamente dentro del espectro externalizante desinhibido de HiTOP -en particular, problemas por consumo de sustancias- se ve obstaculizada por la falta de diferenciación entre los factores específicos frente a una amplia responsabilidad de externalización<sup>228</sup>, la negligencia de la distinción entre indicadores de responsabilidad e indicadores de síntomas o “cicatrices”<sup>229</sup>, y la naturaleza específica de las sustancias de los indicadores específicos<sup>230</sup>. Por ejemplo, aunque hay considerable evidencia de un papel distinto de la disfunción del sistema de recompensas en las adicciones a sustancias, aún no está claro en este momento si la propensión a la adicción implica mayor o menor sensibilidad a las recompensas naturales<sup>231,233</sup>, debido a las limitaciones de la investigación existente. Para abordar estas limitaciones, se necesitan estudios longitudinales que diferencien entre medidas neuronales de susceptibilidad premórbida a externalizar problemas en general, en contraposición a medidas indicativas de susceptibilidad a las adicciones de forma más específica, o síntomas activos o consecuencias persistentes de la adicción a sustancias<sup>229</sup>.

## Neuroimagen

Al igual que con otros dominios psiquiátricos, los estudios de neuroimágenes sobre externalización se han visto dominados por estudios de casos y controles de trastornos individuales, pero estos ahora se han complementado con una creciente investigación que adopta el enfoque dimensional transdiagnóstico. Este trabajo está identificando alteraciones en una serie de circuitos que intervienen en el procesamiento socio-emocional, el aprendizaje aversivo, la regulación emocional y el control cognitivo, con niveles variables de especificidad entre dominios de antagonismo y desinhibición, así como constructos de orden inferior más estrechos que contribuyen a estos dominios. Destacamos algunos de los circuitos clave como una demostración de la compatibilidad de los datos derivados de neuroimágenes con el modelo de externalización de HiTOP.

Entre los hallazgos más frecuentes está la observación de un volumen reducido de la amígdala, que se ha visto en estudios de casos y controles o medidas de síntomas específicos de trastorno de psicopatía y personalidad antisocial<sup>234</sup>, problemas de conducta

y de oposición<sup>174</sup>, trastorno límite de la personalidad<sup>235,236</sup>, agresión y violencia<sup>237</sup>, riesgo de problemas de consumo de sustancias<sup>238,239</sup> y TDAH<sup>240</sup>. Aunque las relaciones del volumen de la amígdala se correlacionan con medidas amplias de rasgos externalizantes<sup>241,242</sup>, al parecer son más pronunciados para los rasgos de insensibilidad-falta de emocionalidad y antagonistas<sup>174,243</sup> en contraposición a las características de desinhibición.

Dada la importancia de la amígdala en el procesamiento socio-emocional, las respuestas emocionales a estímulos aversivos y el aprendizaje aversivo<sup>244</sup>, estos hallazgos encajan con los modelos psicológicos y psicofisiológicos que enfatizan los déficits de aprendizaje socio-emocional y del miedo como manifestaciones centrales en la etiología de los problemas del espectro antagonista<sup>245-247</sup>. Dicho esto, se ha informado también de reducción del volumen de la amígdala para otros constructos diagnósticos (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático)<sup>245-247</sup>, de manera que la especificidad de esta asociación se beneficiaría de estudios adicionales.

Las reducciones del volumen de la amígdala son paralelas a cambios en la actividad relacionada con la tarea en trastornos con características de alto antagonismo, como se ha demostrado repetidamente en los estudios de resonancia magnética funcional de individuos con rasgos de personalidad antisocial-psicopática y límite<sup>248,249</sup>. De nuevo, las asociaciones al parecer reflejan de forma más contundente antagonismo/insensibilidad-falta de emocionalidad más que desinhibición. Por ejemplo, se observan activaciones relevantes para tareas inferiores en la amígdala bilateral en individuos con ODD/CD en comparación con TDAH en diversas tareas<sup>174</sup>, y los estudios en que se utilizan medidas dimensionales de gravedad de los síntomas han observado repetidamente reducciones en la respuesta de la amígdala a estímulos socio-emocionales en relación con rasgos de insensibilidad-falta de emocionalidad<sup>210,223,250</sup>.

La amígdala es solo una parte de una red límbica/paralímbica que se ha visto implicada en diferentes aspectos de la externalización<sup>251,252</sup>. Los estudios de neuroimagen de la psicopatía resaltan especialmente la región cortical prefrontal orbitofrontal/ventromedial (OFC/VMPCF)<sup>253</sup>, que comparte una fuerte conectividad estructural y funcional con la amígdala<sup>254</sup>. Tal participación es consistente con el papel fundamental de esta región en la cognición social, incluyendo la empatía y el razonamiento moral<sup>255,256</sup>, y ha ayudado a formar la base de uno de los modelos neuronales más destacados de la psicopatía<sup>253</sup>. Críticamente, porciones de esta región se han asociado durante mucho tiempo con la capacidad para inhibir el comportamiento, y las lesiones a menudo causan tanto un comportamiento antisocial como problemas de impulsividad y desinhibición<sup>257</sup>. Por consiguiente, es notable que las asociaciones fenotípicas con las características estructurales y funcionales en estos circuitos se extiendan más allá de los rasgos de antagonismo o de insensibilidad-no emocionalidad. Tanto modelos humanos como animales demuestran la importancia de la región OFC/VMPCF en el historial de consumo de sustancias lo mismo que en el riesgo de desarrollar consumo de sustancias<sup>258-260</sup>, así como otras adicciones conductuales<sup>261</sup>.

A pesar de los indicios de solapamiento que apuntan a la implicación más allá de los dominios de antagonismo o desinhibición, surgen diferencias importantes entre las regiones prefrontales ventromedial y ventrolateral que, en general, parecen coherentes con las funciones cognitivas y emocionales centrales de estas regiones. Los problemas con los factores antagonistas sociales se reflejan más prominentemente en las regiones ventromediales, mientras que las alteraciones en regiones ventrolaterales (orbitaria lateral/

frontal inferior) están más relacionadas con el control cognitivo (incluyendo la inhibición de la respuesta) y las funciones ejecutivas<sup>262</sup>. Por ejemplo, los déficits en el control cognitivo muestran asociaciones significativas con la participación de la circunvolución frontal inferior relacionada con la tarea tanto en la dependencia de sustancias como en el TDAH<sup>263,264</sup>.

La corteza cingulada anterior dorsal ha sido de particular interés en relación con la externalización debido a su papel tanto en la atención como en la monitorización de errores. Las alteraciones en la estructura y la función se han comunicado para esta área en relación con diversos trastornos de externalización, como TDAH<sup>263,265,266</sup>, psicopatía y conducta violenta<sup>252</sup>, comportamiento disruptivo<sup>267</sup>, dependencia de sustancias<sup>260,268,269</sup> y adicciones conductuales<sup>261</sup>. Estos hallazgos son de particular interés dada la importancia de esta región en la generación de la ERN<sup>219</sup>, proporcionando evidencia convergente de un papel central de esta área en los déficits de control cognitivo en la externalización de problemas en su conjunto (es decir, en el nivel de superespectro del sistema HiTOP).

Al considerar la participación de las áreas corticales en la psicopatología de externalización, debe tenerse en cuenta que algunos correlatos neurales pueden extenderse de manera bastante amplia, aun cuando áreas específicas desempeñen papeles más focalizados en la expresión de formas específicas de externalización. Por ejemplo, el metaanálisis más grande hasta la fecha de los hallazgos sobre el TDAH<sup>265</sup> refiere evidencia no solo para el área de la superficie inferior en las regiones corticales frontal, cingulada y temporal, sino también un efecto promedio más bajo en toda el área cortical, y la gravedad de esta disfunción general disminuye desde la infancia hasta la adolescencia y desaparece en la edad adulta. Cada vez será más importante considerar cómo las expresiones fenotípicas de externalización se relacionan y cambian con los procesos de maduración cerebral<sup>270,271</sup>.

Los ganglios basales han sido otro foco de interés en los estudios de externalización. En particular, la disfunción en los sistemas mesolímbico y nigroestriatal se ha implicado repetidamente en los procesos de recompensa-motivación relevantes para el riesgo y desarrollo de adicciones<sup>272-274</sup> y también para el TDAH<sup>265,275,276</sup>. Las diferencias en el funcionamiento de estos sistemas se han vinculado con una alteración de los procesos de evaluación de la recompensa, comportamiento de descuento por demora e impulsividad que caracterizan a los problemas de externalización<sup>264,277-279</sup>. Incluso con respecto a las conductas antagonistas, las diferencias individuales en el funcionamiento de los circuitos mesolímbicos pueden afectar drásticamente la forma en que se expresan las acciones antagonistas, por ejemplo, en el tipo de acciones impulsivo-antisociales que surgen en estas condiciones.

En uno de los pocos estudios que examinó la activación de la neuroimagen en relación con un factor de externalización, mientras se controlaban las puntuaciones de un factor de psicopatología general, la hipoactivación de la red frontoparietal durante una tarea de memoria de trabajo se relacionó con un aumento de las puntuaciones en un factor de "alteración del comportamiento", que comprende principalmente síntomas de TDAH y CD<sup>280</sup>. Estos hallazgos se complementan con trabajos recientes que describen relaciones para el mismo factor de alteración del comportamiento con conectividad mejorada dentro de la red de control frontoparietal, pero conectividad disminuida en la red de modo predeterminado<sup>281</sup>. Otras medidas dimensionales de externalización se han asociado de manera similar con la disfunción de la red en muchas de las mismas regiones identificadas en el resumen anterior de hallazgos<sup>282,283</sup>. Es casi seguro que la consideración de las redes neuronales y sus

características, en contraposición a las regiones cerebrales individuales, resultará esencial para caracterizar el papel de los sistemas y procesos neuronales en la externalización de problemas.

## Otros biomarcadores

Patrones aberrantes de metilación del ADN se han relacionado con la psicopatología externalizante, incluyendo la adicción<sup>284,285</sup> y conductas antisociales<sup>286-288</sup>. Los hallazgos epigenéticos también indican procesos biológicos inferiores comunes en ODD y TDAH, incluida la desregulación de la plasticidad sináptica neuronal a largo plazo<sup>289</sup>. Se cree que la metilación del ADN representa una vía molecular a través de la cual las exposiciones ambientales se traducen en variaciones fenotípicas, lo que confiere una mayor susceptibilidad a los trastornos externalizantes<sup>290,291</sup>. En consecuencia, un estudio identificó una puntuación de riesgo epigenético para la susceptibilidad general al abuso de sustancias (tabaco, cannabis y alcohol), que medió la asociación prospectiva entre el tabaquismo materno prenatal y el uso de sustancias en la adolescencia<sup>292</sup>.

Una puntuación de riesgo epigenético relacionada con la inflamación al nacer se asoció con mayores problemas de externalización durante la niñez y la adolescencia<sup>293</sup>. También se han informado niveles elevados de marcadores proinflamatorios (p. ej., citocinas, proteína C reactiva) en tejidos periféricos como la sangre en psicopatología externalizante<sup>294-296</sup>, incluidos TDAH<sup>297-299</sup>, TP antisocial<sup>300</sup> y abuso de sustancias<sup>300-303</sup>, aunque en general la evidencia a este respecto es mixta.

La evidencia metaanalítica apoya niveles más bajos de cortisol en pacientes con TDAH<sup>304</sup>. En general, la reducción de cortisol también se asocia con agresión persistente y otras conductas antisociales y desinhibidas en niños y adultos<sup>305-307</sup>. Además, la respuesta atenuada del cortisol al estrés se ha asociado con recaídas en pacientes con adicción<sup>308</sup>. Por lo tanto, un cortisol más bajo puede reflejar un deterioro en la capacidad de regular la respuesta al estrés que sustenta la psicopatología externalizante crónica, así como otras formas de psicopatología de manera más amplia<sup>309</sup>.

Se ha demostrado sistemáticamente que la baja actividad de la enzima monoamino oxidasa B plaquetaria (MAO-B), que es un proxy de las funciones serotoninérgicas centrales bajas, se correlaciona con los rasgos y comportamientos de personalidad impulsivos, agresivos y antisociales, incluido el TDAH<sup>304</sup>, los problemas relacionados con el alcohol y el tabaquismo<sup>310</sup>. Se cree que el papel de la MAO-B en la externalización de los trastornos es independiente de los efectos del tabaquismo sobre la enzima<sup>311</sup>. Además, existe evidencia de niveles bajos del metabolito de la serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el líquido cefalorraquídeo, que caracteriza al abuso de alcohol y el comportamiento antisocial, incluidas las formas desinhibidas de agresión<sup>312,313</sup>, aunque este efecto sigue siendo debatido<sup>314</sup>. Por tanto, la hipofunción de la serotonina puede ser un mecanismo biológico compartido subyacente a la psicopatología desinhibida y antagonista.

En general, la evidencia de la investigación sugiere que los trastornos de los espectros de externalización desinhibido y antagonista comparten firmas biológicas comunes. Sin embargo, las conclusiones se han visto limitadas por las limitaciones metodológicas de los estudios existentes, incluidos los tamaños de muestra pequeños, el enfoque en un solo trastorno y la escasez de diseños longitudinales, que son particularmente relevantes para desentrañar los marcadores biológicos de riesgo frente a las consecuencias del uso de sustancias y/o medicamentos.

## Antecedentes temperamentales

La continuidad en los rasgos que subyacen al superespectro externalizante, desde la primera infancia hasta la adolescencia y la edad adulta, ha sido documentada a través de investigaciones<sup>74,315-319</sup>.

Por ejemplo, la desinhibición es captada por el control de esfuerzo bajo en la primera infancia<sup>315,316</sup>, que ha demostrado ser un predictor sólido de conductas de externalización subsiguientes<sup>320,321</sup>. Esta literatura es paralela a la evidencia de que la baja amabilidad y conciencia (capturadas juntas en un control de bajo esfuerzo) en conjunto predicen conductas de externalización posteriormente en la infancia y adolescencia<sup>315,320</sup>. También se ha encontrado que la afectividad negativa predice consistentemente la externalización<sup>320,321</sup>, pero con baja especificidad, ya que tiende a actuar como un riesgo de banda ancha para la psicopatología posterior<sup>31,322</sup>.

Se ha observado que un patrón similar de bajo control de esfuerzo y alta afectividad negativa predice de forma prospectiva indicadores de conducta antisocial como CD, TDAH, ODD y TP antisocial<sup>13,321,323-327</sup>. En cambio, existe escasa evidencia para el trastorno explosivo intermitente<sup>328</sup>. En un estudio prospectivo a gran escala (N=4,983) en Australia, se observó que la alta afectividad negativa, el bajo control de esfuerzo y la alta surgencia (extraversión) a los 4-5 años de edad predijeron de forma singular el desarrollo de síntomas de TDAH y CD a los 12-13 años de edad<sup>329</sup>. Asimismo, un estudio de dos cohortes de nacimiento de Noruega (N=797) mostró que una alta afectividad negativa y una alta surgencia predijeron aumentos de los síntomas de ODD de los 4 a los 6 años de edad<sup>326</sup>. Aunque no se incluyen en los modelos tradicionales de temperamento, los rasgos de insensibilidad y ausencia de emocionalidad en la infancia y adolescencia (es decir, baja empatía, falta de remordimiento e insensibilidad al malestar de otros) también predicen de manera sólida y prospectiva el riesgo de conductas antisocial y relacionadas graves<sup>224,330</sup>.

Se dispone de poca evidencia en torno a los antecedentes de la infancia del TP en el adulto incluido en el espectro antagonista del modelo HiTOP (por ejemplo, TP histriónico, narcisista y paranoide)<sup>317</sup>, mientras que en alguna investigación se ha visto que la afectividad negativa<sup>316,331</sup> y el bajo control de esfuerzo<sup>331,332</sup> predicen el TP límite, lo que refleja los hallazgos de otros trastornos externalizantes. Por último, los SUD, que reflejan externalización desinhibida en el modelo HiTOP, sistemáticamente se relacionan con un bajo control de esfuerzo<sup>333,334</sup>, así como con una alta afectividad negativa<sup>334</sup>; y algunos datos también apuntan a una relación con la surgencia/extraversión (por ejemplo, para el consumo de cannabis)<sup>335</sup>.

En general, la combinación de afectividad negativa con bajo control de esfuerzo representa una gama uniforme de rasgos temperamentales que actúa como antecedente del superespectro externalizante. Los espectros desinhibidos y antagonistas no tienden a mostrar asociaciones diferenciales con el temperamento en la infancia, aunque hay alguna evidencia que indica que la falta de emoción insensible representa un factor de riesgo adicional para la conducta antisocial grave.

## Curso de la enfermedad

Varios autores han descrito una trayectoria de conductas externalizantes que comienza con hiperactividad e impulsividad en niños en edad preescolar, seguida de delincuencia en la escuela media

y SUD y personalidad antisocial en la adolescencia tardía y la edad adulta incipiente<sup>336-338</sup>. Este patrón de progresión de conductas externalizantes sugiere una etiología compartida, y ha dado lugar a la sugerencia de que la llamada “co-ocurrencia” entre los trastornos externalizantes individuales del DSM en gran parte es un artefacto, derivado de la división de un constructo unitario en múltiples diagnósticos.

La validez del superespectro externalizante también está respaldada por la alta estabilidad de las conductas externalizantes<sup>339,340</sup> en el tiempo, desde la infancia media hasta la adolescencia tardía<sup>340</sup>. Olson et al<sup>341</sup> midieron los resultados de externalización a lo largo del período de edad escolar y a los 17 años utilizando un enfoque de múltiples informantes. Descubrieron que los niños en riesgo de trastornos externalizantes más tarde en la infancia y a los 17 años eran percibidos como “difíciles” y resistentes al control cuando eran pequeños. Las percepciones de los padres sobre los comportamientos de los niños predijeron el comportamiento de externalización desde los 13 meses y siguieron siendo predictores persistentes durante la adolescencia tardía.

Los espectros antagonista y desinhibido no han mostrado evidencia sustancial de patrones diferenciales de trayectorias del desarrollo.

## Respuesta al tratamiento

Múltiples tratamientos han demostrado eficacia en una amplia gama de trastornos de externalización en niños y adolescentes, incluidas las intervenciones conductuales/psicosociales<sup>342-344</sup>, basadas en sistemas o escuelas<sup>345-347</sup>, y las intervenciones psicofarmacológicas<sup>348-351</sup>, mientras que solo unos pocos tratamientos se han utilizado con éxito frente a la externalización en adultos (por ejemplo, las entrevistas motivacionales se han utilizado durante mucho tiempo para tratar los SUD, y se ha visto que los efectos del tratamiento duran hasta dos años, y que un 75% de los participantes logran algún tipo de mejora<sup>352</sup>).

Un metaanálisis de 36 estudios aleatorizados de comparación entre sujetos sobre la eficacia del tratamiento psicosocial para los problemas de externalización en niños menores de 8 años<sup>353</sup> mostró que los síntomas de externalización general mostraron la máxima respuesta al tratamiento, seguidos de la oposición/incumplimiento. La impulsividad/hiperactividad mostró la respuesta más débil (aunque la magnitud de efecto todavía se encontraba en el rango “medio”). Estos hallazgos sugieren que un enfoque dimensional diseñado para tratar componentes específicos de la externalización puede tener más utilidad clínica que aplicar tratamientos individuales a trastornos individuales.

En apoyo a un enfoque dimensional, Epstein et al<sup>354</sup> realizaron un metaanálisis de 28 estudios de intervenciones psicosociales para problemas de externalización en la infancia. Utilizando varianzas de efecto aleatorio, observaron que las puntuaciones de la gravedad de la externalización dimensional explicaban una variación adicional significativa en la predicción de los resultados del tratamiento.

Además, parece ser útil evaluar la gama completa del superespectro de externalización en ensayos clínicos aleatorios diseñados para tratar la psicopatología de externalización. Por ejemplo, en el metaanálisis de Battagliese et al<sup>355</sup>, los autores declararon que no podían examinar los efectos de la terapia cognitivo-conductual en ciertos subgrupos diagnósticos porque ningún estudio midió los síntomas de TDAH en niños con diagnóstico de ODD y solo dos estudios incluyeron niños afectados por CD. Dadas las altas tasas

de co-ocurrencia diagnóstica dentro del espectro de externalización, la evaluación y tratamiento de la gama completa de problemas de externalización de un paciente individual puede ser un enfoque parsimonioso y eficaz para diseñar intervenciones futuras.

## Resumen de la evidencia de validez

La evidencia de validez aquí revisada se resume en la Tabla 2. Esta tabla muestra una coherencia sustancial dentro de los espectros de desinhibición y antagonismo, así como un solapamiento entre ellos. Esto respalda la validez de una conceptualización jerárquica, que implica un superespectro externalizante global con dos espectros distinguibles. Como se muestra en la columna “Resumen de especificidad”, la mayor parte de los validadores (16) son evidentes para el amplio superespectro de externalización, con algunos (8) evidentes para la desinhibición y uno para el antagonismo.

En particular, las celdas que están en blanco en la tabla indican falta de evidencia, no falta de efecto. Por tanto, estas pueden ser áreas fructíferas para futuras investigaciones. En términos generales, los diseños de muestras grandes en las que todos los elementos del superespectro de externalización están bien caracterizados, junto con múltiples validadores, pueden mejorar las inferencias al ayudar a abordar cuestiones de generalidad y especificidad.

Muchos validadores considerados aquí pueden no ser específicos para la externalización. Por ejemplo, los biomarcadores proinflamatorios también se caracterizaron como relacionados con el superespectro de psicosis de HiTOP en nuestro artículo anterior de esta serie<sup>19</sup>. Es probable que estos y otros factores (por ejemplo, la adversidad en la infancia) sean ampliamente relevantes para el riesgo de psicopatología, y no específicos del riesgo externalizante.

En términos generales, estos hallazgos de validez encajan bien con la perspectiva estructural de la psicopatología adoptada en el consorcio de HiTOP. Al contemplar la validez de los conceptos psicopatológicos, ya no es suficiente enfocarse en categorías diagnósticas putativas de forma aislada. Más bien, la caracterización amplia de los fenómenos psicopatológicos, junto con la evaluación de validadores específicos en muestras grandes, puede profundizar nuestra comprensión al revelar la interacción entre la organización estructural de la psicopatología y múltiples causas putativas y correlatos.

## EVIDENCIA DE UTILIDAD

### Fiabilidad

Algunos de los estudios más importantes sobre la fiabilidad del diagnóstico de los trastornos mentales proceden de ensayos de campo de los sistemas de clasificación oficiales, DSM y CIE. Los resultados de los ensayos de campo del DSM-5 documentaron una fiabilidad moderada/buena para el trastorno por consumo de alcohol (coeficiente kappa test-retest de 0,40) y una fiabilidad cuestionable para el TP antisocial (kappa=0,21)<sup>356</sup>. Estas estimaciones son más bajas que las observadas en los ensayos de campo del DSM-IV, en gran parte debido al hecho de que en los ensayos de campo del DSM-5 se utilizaron “enfoques habituales de entrevistas clínicas”<sup>356</sup> en lugar de entrevistas diagnósticas altamente estructuradas como en los estudios de campo del DSM-IV<sup>357</sup>. No obstante, el análisis complementario de las medidas dimensionales transversales del DSM-5 sobre los constructos relacionados con

**Tabla 2** Validadores de espectros de desinhibición y antagonismo

	Ambos espectros						Espectro de desinhibición				Espectro de antagonismo				Resumen de especificidad
	ASPD	CD	ODD	IED	TLP	Rasgos	AUD	SUD	TDAH	Rasgos	NPD	HPD	PPD	Rasgos	
<b>Genética</b>															
Familia/gemelos	++	+	+	++	++	+	+	+++	+	++	++	++	++	+	B
Riesgo poligénico		+	+				+								B
GWAS	+	+	+	+			+++	+	+	++					D
<b>Entorno</b>															
Factores de riesgo de barrio							++								B
Interacciones con pares							++								B
Malos tratos en la infancia	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	B
<b>Cognición/neurobiología</b>															
Déficits cognitivos	+++	+++	+	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+	B
Anomalías en el proceso emocional	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+	+	B
Volumen reducido de la amígdala	++	+	+		++	+	+	++	+	++				+++	B
Participación de OFC/vMPFC							++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	B
Participación de la circunvolución frontal inferior relacionada con tareas							++	++	++	++	++	++	++	++	D
Anomalías en la corteza cingulada anterior dorsal				+			++	++	++	++	++	++	++	+	B
Disfunción del sistema de recompensas							+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	D
Disfunción en los sistemas mesolímbico y nigroestriatal							+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	D
Reducción de la activación de la amígdala ante rostros temerosos			++				++	++	++	++	++	++	++	++	A
P300 reducido							++	++	++	++	++	++	++	++	B
Negatividad relacionada con el error reducida														++	D
<b>Biomarcadores</b>															
Metilación del ADN							+	+	+	+	+	+	+	+	B
Marcadores proinflamatorios elevados	+							+	+	+	+	+	+	+	D
Cortisol bajo							+	+	+	+	+	+	+	+	D
MAO-B bajo							+	+	+	+	+	+	+	+	D
<b>Antecedentes/Evolución</b>															
Bajo control de esfuerzo	++	++	+	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	B
Afectividad negativa elevada	+	+	++	++	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++	B
Extroversión/surgencia		+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	B
<b>Tratamiento</b>															
Respuesta a intervenciones psicosociales						+	+	+	+	+	+	+	+	+	B

+: alguna evidencia de efecto; ++: algunas repeticiones; +++: hallazgo replicado repetidamente; -: alguna evidencia de efecto inverso; --: algunas repeticiones del efecto inverso; ---: efecto inverso replicado repetidamente; A, vinculado a antagonismo; B, vinculado a desinhibición; D, vinculado a ambos; ASPD, trastorno antisocial de la personalidad; CD, trastorno por oposición desafiante; IED, trastorno explosivo intermitente; TLP, trastorno límite de la personalidad; AUD, trastorno por consumo de alcohol; SUD, trastorno por consumo de sustancias; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; NPD, trastorno narcisista de la personalidad; HPD, trastorno histriónico de la personalidad; PPD, trastorno paranoide de la personalidad; GWAS, estudios de asociación de genoma completo; OFC/vMPFC, corteza prefrontal orbitofrontal/ventromedial; MAO-B, monoaminoxidasa B.

la externalización (confinados al consumo de alcohol, tabaco y drogas ilícitas) demostró mayor fiabilidad en comparación con sus contrapartes categóricas<sup>358</sup>.

Las comparaciones directas de mediciones continuas y categóricas de la psicopatología son raras. En una revisión exhaustiva, Markon et al<sup>4</sup> observaron que las mediciones continuas de psicopatología por lo general eran más fiables que las mediciones distintivas en todos los dominios de la psicopatología, y que la estimación de la fiabilidad metaanalítica en general para el dominio de externalización era 0,77.

Un conjunto de investigación creciente ha analizado la fiabilidad de los TP y las dimensiones de la personalidad que encajan en el espectro de externalización. Utilizando el Cuestionario de la Personalidad para el DSM-5 (PID-5)<sup>359</sup>, un cuestionario desarrollado específicamente para operacionalizar el modelo de rasgos dimensionales del DSM-5 para los TP, se documentó una alta fiabilidad interna de los dominios de desinhibición (omega de McDonald=0,80) y antagonismo (omega=0,83)<sup>360</sup>.

En un estudio de la estabilidad de los dominios de PID-5 durante un periodo de un año, los dominios de externalización del PID-5 fueron relativamente estables durante un periodo de un año en individuos con diagnóstico de TP<sup>361</sup>. En un estudio en que se analizaron rasgos de la personalidad como los TP, se notificaron altos niveles de estabilidad durante un periodo de dos semanas (designados como confiabilidad por los autores) en los dominios de antagonismo (0,86) y desinhibición (0,86) del PID-5<sup>362</sup>. Además, los autores proporcionaron evidencia de claras ventajas de las calificaciones dimensionales con respecto a las categóricas para los TP tradicionalmente vinculados al dominio de externalización (por ejemplo, TP antisocial).

### Poder explicativo y de pronóstico

Utilizando datos de las dos rondas de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Trastornos Relacionados (NESARC), una investigación longitudinal extensa de la población general, Kim y Eaton<sup>61</sup> demostraron que una dimensión de externalización en la Ronda 1 predecía diagnósticos de trastorno mental en la Ronda 2 con más fuerza que los diagnósticos individuales.

Las dimensiones de externalización también han funcionado mejor que los diagnósticos a la hora de explicar la varianza en tendencias suicidas, experiencias psicóticas y trastornos de tipo internalizante<sup>363</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que la dimensión de externalización media en las relaciones de constructos como el maltrato en la infancia con trastornos mentales de tipo externalizante diagnosticados (por ejemplo, SUD)<sup>147</sup>. Hallazgos similares generales frente a trastornos específicos resultan evidentes al analizar conceptos como la discriminación racial percibida<sup>151</sup>, la reactividad al estrés<sup>59</sup> y la transmisión de trastornos externalizantes de padres a hijos.

En conjunto, esta investigación apunta a la superioridad de la conceptualización HiTOP de la psicopatología externalizante en la predicción de una amplia gama de validadores de trastornos.

### Utilidad clínica

Recientemente se ha abordado la utilidad de integrar el modelo HiTOP en la práctica clínica<sup>364</sup>. Conway et al<sup>44</sup> demostraron que la estructura HiTOP se generaliza bien a patrones de comorbilidad

entre los diagnósticos asignados por los médicos en la práctica diaria. Además, demostraron que los diagnósticos categóricos no ofrecían validez creciente adicional para predecir las tendencias suicidas y la autolesión por encima de las dimensiones identificadas de HiTOP.

La investigación sobre la utilidad clínica de las conceptualizaciones dimensionales frente a las categóricas de la externalización en gran parte proviene del campo de los TP, y se basa en gran medida en estudios que examinan las calificaciones de utilidad de los profesionales. Utilizando viñetas de casos, así como datos obtenidos de pacientes reales, estos estudios evalúan la utilidad clínica de los modelos dimensionales y categóricos en varias dimensiones de utilidad (p. ej., facilidad de uso, utilidad para comunicarse con otros profesionales de la salud, utilidad para formular una intervención terapéutica, y utilidad en la planificación del tratamiento). Recientemente, Bornstein y Natoli<sup>365</sup> resumieron esta literatura y encontraron que los modelos dimensionales de los TP se calificaban de manera más positiva que los modelos categóricos con respecto a la mayoría de las áreas de utilidad clínica.

### MEDICIÓN

El Cuestionario del Espectro de Externalización (ESI) es uno de los instrumentos mejor validados para medir facetas individuales y niveles globales del superespectro de externalización. El ESI fue desarrollado utilizando un proceso ascendente para abordar 23 facetas unidimensionales de externalización y capturar la estructura jerárquica de la externalización amplia (o desinhibición) junto con factores específicos asociados con insensibilidad/agresión y abuso de sustancias<sup>15</sup>.

Estudios de validación independientes han demostrado que los factores amplios del ESI poseen validez concomitante frente al Cuestionario Multidimensional de la Personalidad (MPQ)<sup>366</sup>, medidas de integridad y una gama de síntomas de trastornos externalizantes del DSM-IV, rasgos de la personalidad, psicopatía y síntomas de dependencia de sustancias<sup>219,367,368</sup>.

Los esfuerzos recientes se han enfocado en mejorar la utilidad clínica del ESI a través del desarrollo de formularios breves basados en datos y escalas de adaptación. Patrick et al<sup>16</sup> elaboraron formularios breves de las 23 facetas con un total de 160 apartados (por debajo de 415 apartados), que fluctuaban de 3 a 11 apartados por faceta, que mantenían una alta consistencia interna, reproducían la estructura del ESI completo y demostraban validez similar en relación con el MPQ. Una validación independiente adicional ha confirmado las propiedades psicométricas favorables del formulario breve<sup>369</sup>. Más recientemente, Sunderland et al<sup>370</sup> demostraron la viabilidad de las versiones adaptativas informatizadas del ESI, produciendo puntuaciones similares a las del ESI completo con niveles aceptables de confiabilidad utilizando muy pocos ítems adaptados a cada encuestado.

También se dispone de cuestionarios de personalidad clínicos ómnibus para evaluar el espectro de externalización. Ejemplos importantes son el Cuestionario Multifásico de la Personalidad de Minnesota-2-Reestructurado (MMPI-2-RF)<sup>371</sup> y el Cuestionario de Evaluación de la Personalidad (PAI)<sup>372</sup>. En concreto, el MMPI-2-RF captura la disfunción conductual/exteriorizada en el nivel de orden superior, que comprende disfunción generalizada y conductas no bien controladas o de mal comportamiento, así como la medición de facetas específicas (problemas de conducta juvenil, abuso de sustancias, agresión y propensión a la ira), todos los cuales

han demostrado que se asignan directamente al mismo modelo de espectro de externalización que HiTOP y ESI<sup>373-376</sup>.

Las Cinco Escalas de Psicopatología de la Personalidad del MMPI-2-RF (PSY-5-RF) también tienen medidas a nivel de rasgo de antagonismo de orden superior (agresividad) y desinhibición (distorsión). Por otra parte, la investigación analítica factorial con las escalas PAI ha revelado típicamente estructuras de tres o cuatro factores, en las que generalmente surgen factores parecidos a la desinhibición y el antagonismo<sup>373</sup>.

Asimismo, hay varias medidas de la personalidad que se mapean y, por tanto, se operacionalizan en el superespectro de externalización a través de rasgos dimensionales de la personalidad, incluyendo el PID-5<sup>359</sup>, el Cuestionario de la Personalidad NEO 3 (NEO-PI-3)<sup>377</sup> y la Evaluación Integral de Rasgos Relevantes para Trastornos de la Personalidad (CAT-PD)<sup>378</sup>. El PID-5 explícitamente mide dominios de los rasgos de antagonismo y desinhibición que surgen de un superespectro de externalización más amplio<sup>379</sup>. De manera similar, un análisis conjunto de varios cuestionarios dimensionales de rasgos de personalidad -el PID-5, CAT-PD y NEO-PI-3- ha proporcionado evidencia de una solución de cinco factores que tiene una fuerte semejanza con el modelo HiTOP e incluye factores para el antagonismo y la desinhibición que convergían en una única dimensión exteriorizada en el análisis jerárquico<sup>83</sup>.

En poblaciones de niños y adolescentes, se ha utilizado ampliamente una serie de medidas para evaluar conductas externalizantes y desinhibidas, como la Lista de Verificación de Conducta del Niño (CBCL)<sup>380</sup>, el Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (SDQ)<sup>381</sup> y el Programa de Entrevista Diagnóstica para Niños (DISC)<sup>382</sup>, en que el análisis factorial identifica consistentemente una fuerte coherencia entre estas medidas y la estructura HiTOP más amplia<sup>383-385</sup>.

Por último, hay numerosas escalas diseñadas para medir facetas específicas de la conducta exteriorizada y desinhibida, como el consumo de sustancias, la impulsividad y la agresión<sup>386-388</sup>.

## IMPLICACIONES

El enfoque HiTOP tiene como objetivo avanzar en nuestra comprensión de la organización natural de la psicopatología externalizante en al menos tres formas principales.

En primer lugar, la psicopatología externalizante abarca dos espectros, desinhibición y antagonismo. Estos espectros muestran similitudes y diferencias, en consonancia con la idea fundamentalmente esclarecedora de los aspectos desinhibitorio y antagonista de un superespectro externalizante más amplio y general. No obstante, para caracterizar plenamente a un paciente, es necesario tener en cuenta un perfil a través de los principales espectros de la psicopatología, según se detalló en publicaciones previas de HiTOP<sup>1,19,364</sup>.

En segundo lugar, el enfoque HiTOP subraya un consenso creciente de que los problemas de externalización clínicamente significativos yacen en un proceso continuo con rasgos de funcionamiento normativo y rasgos de inadaptación. Las expresiones más tempranas del desarrollo de rasgos desinhibidores y antagonistas a menudo preceden a la aparición de secuelas graves (p. ej., comportamientos que son motivo de arresto). De esta manera, el enfoque HiTOP fusiona perspectivas dimensionales y de desarrollo en la psicopatología, como parte de un enfoque más integrado para comprender tanto el desarrollo como la variación a nivel de la población en general en las tendencias de externalización que socialmente tienen consecuencias.

En tercer lugar, el enfoque HiTOP aborda la heterogeneidad en los problemas de externalización al explicar rasgos específicos y dimensiones de síntomas que constituyen espectros más amplios. La Figura 1 muestra una guía basada en la evidencia sobre los elementos constitutivos de la externalización de banda estrecha. No obstante, sería bienvenida una investigación continua sobre la naturaleza de subelementos específicos de la psicopatología externalizante, ya que el campo gira hacia la base de la nosología en la evidencia, en oposición al diagnóstico por tradición y autoridad putativa<sup>15,374</sup>.

## TENDENCIAS FUTURAS

El modelo HiTOP propuesto del superespectro de externalización se basa en una amplia evidencia. Sin embargo, existen posibilidades interesantes para explorar la naturaleza discreta *versus* continua de la psicopatología con base en datos. El modelo HiTOP está destinado a incluir todas las entidades psicopatológicas empíricas, ya sean de naturaleza dimensional o categórica. Hasta la fecha, solo se han establecido dimensiones de forma empírica. Dejando de lado las complejas cuestiones políticas implícitas en esta situación (por ejemplo, la forma en que las nosologías autorizadas tienden a reconocer las categorías derivadas de los comités en contraposición a las dimensiones derivadas empíricamente), las técnicas cuantitativas pueden adjudicar descripciones más continuas y definidas de la estructura de la psicopatología. Investigación adicional en este sentido puede ayudar a continuar ubicando la nosología psiquiátrica sobre una base empírica más firme<sup>3,19</sup>.

La investigación sistemática también puede proporcionar un medio para vincular la variación psicopatológica con las implicaciones de la intervención de manera principal. En lugar de imponer umbrales diagnósticos arbitrarios, los algoritmos diagnósticos pueden vincular los cuadros clínicos con estrategias de intervención óptimas. En términos prácticos, las decisiones clínicas rara vez se centran en “tratar o no tratar”. Más bien, una serie ordinal de intervenciones que varían en intensidad generalmente se despliegan en respuesta a un nivel correspondiente de necesidad clínica. Por ejemplo, los problemas de externalización también se presentan como SUD, pues la dependencia de sustancias crea una necesidad clínica aguda. La intervención por el consumo de sustancias puede fluctuar desde la desintoxicación ambulatoria médicamente responsable, hasta la hospitalización parcial y los servicios para pacientes internados. Esta escala ordinal aproximada de intervención suele estar vinculada a la necesidad clínica (por ejemplo, las complicaciones médicas pueden requerir observación cercana para resolverse y el ingreso hospitalario correspondiente). Por último, estos tipos de opciones de tratamiento se pueden vincular a la intensidad del cuadro clínico de una manera basada en principios, en función de los tipos de evidencia revisados en este documento.

## CONCLUSIONES

El enfoque HiTOP para el diagnóstico clínico proporciona una conceptualización jerárquica y de base empírica de los trastornos externalizantes derivada de la evidencia. La validez de la evidencia aquí revisada es considerable, y la utilidad del enfoque también fue revisada y es evidente. Por consiguiente, ya existen instrumentos de evaluación para externalizar constructos y se puede implementar fácilmente el enfoque HiTOP.

Se necesitará más investigación pero el modelo HiTOP ya está listo para su uso por científicos y profesionales clínicos interesados en basar sus enfoques en la evidencia en contraposición a la autoridad putativa. El enfoque HiTOP aborda problemas de heterogeneidad, comorbilidad y baja confiabilidad, proporcionando así descripciones válidas y fiables de los pacientes para impulsar tanto el descubrimiento como la intervención.

## APÉNDICE

Son miembros del Grupo de Trabajo de Utilidad de HiTOP, además de los autores de este artículo, Kamran Afzali, Marina A. Bornovalova, Natacha Carragher, David C. Cicero, Anna R. Docherty, Michael B. First, Eiko I. Fried, Michael N. Hallquist, Katherine Jonas, Kristian E. Markon, Les C. Morey, Stephanie N. Mullins-Sweatt, Kristin Naragon-Gainey, Brady Nelson, Thomas M. Olino, Praveetha Patalay, Aaron L. Pincus, Craig Rodriguez-Seijas, Lauren A. Rutter, Giovanni A. Salum, Alexander J. Shackman, Andrew E. Skodol, Kathryn Tabb, Nicholas Wagner, Ahley L. Watts, Amanda A. Uliaszek, Johannes Zimmermann y Richard E. Zinbarg.

## AGRADECIMIENTOS

R.F. Krueger cuenta con el apoyo parcial del US National Institutes of Health, becas n° R01AG053217, U19AG051426). K. Hobbs está apoyado por el Programa de Becas de Investigación de Posgrado de la National Science Foundation (beca n° 00074041). K. Forbush está respaldado por el US Department of Defense, y la University of Kansas, Research Excellence Initiative. D. Dick está financiado por el US National Institutes of Health (becas n° K02AA018755, P50AA022537, R01DA050721). Puede encontrar más información sobre el consorcio HiTOP en <http://medicine.stonybrookmedicine.edu/HITOP>. D. Watson y R. Kotov son coautores principales de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
- Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
- Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
- Markon KE, Chmielewski M, Miller CJ. The reliability and validity of discrete and continuous measures of psychopathology: a quantitative review. *Psychol Bull* 2011;137:856-79.
- Shankman SA, Funkhouser CJ, Klein DN et al. Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID). *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27:e1590.
- Chmielewski M, Clark LA, Bagby RM et al. Method matters: understanding diagnostic reliability in DSM-IV and DSM-5. *J Abnorm Psychol* 2015;124:764-9.
- Watson D. Subtypes, specifiers, epicycles, and eccentrics: toward a more parsimonious taxonomy of psychopathology. *Clin Psychol Sci Pract* 2003; 10:233-8.
- Cuesta MJ, Peralta V. Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: a hierarchical approach. *Schizophr Res* 2001;52:215-29.
- Kotov R, Foti D, Li K et al. Validating dimensions of psychosis symptomatology: neural correlates and 20-year outcomes. *J Abnorm Psychol* 2016; 125:1103-19.
- Reininghaus U, Böhnke JR, Chavez-Baldini U et al. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry* 2019;18:67-76.
- Ruggiero CJ, Kotov R, Watson D et al. Beyond a single index of mania symptoms: structure and validity of subdimensions. *J Affect Disord* 2014;161: 8-15.
- Anderson JL, Sellbom M, Ayeart L et al. Associations between DSM-5 section III personality traits and the Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2-Restructured Form (MMPI-2-RF) scales in a psychiatric patient sample. *Psychol Assess* 2015;27:801-15.
- Forbes MK, Kotov R, Ruggiero CJ et al. Delineating the joint hierarchical structure of clinical and personality disorders in an outpatient psychiatric sample. *Compr Psychiatry* 2017;79:19-30.
- Krueger RF, Chentsova-Dutton YE, Markon KE et al. A cross-cultural study of the structure of comorbidity among common psychopathological syndromes in the general health care setting. *J Abnorm Psychol* 2003;112:437-47.
- Krueger RF, Markon KE, Patrick CJ et al. Linking antisocial behavior, substance use, and personality: an integrative quantitative model of the adult externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2007;116:645-66.
- Patrick CJ, Kramer MD, Krueger RF et al. Optimizing efficiency of psychopathology assessment through quantitative modeling: development of a brief form of the Externalizing Spectrum Inventory. *Psychol Assess* 2013;25:1332-48.
- Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
- Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. A hierarchical causal taxonomy of psychopathology across the life span. *Psychol Bull* 2016;143:142-86.
- Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
- Mullins-Sweatt SN, DeShong HL, Lengel GJ et al. Disinhibition as a unifying construct in understanding how personality dispositions undergird psychopathology. *J Res Personal* 2019;80:55-61.
- Lynam DR, Miller JD. The basic trait of antagonism: an unfortunately under-appreciated construct. *J Res Personal* 2019;81:118-26.
- DeYoung CG, Chmielewski M, Clark LA et al. The distinction between symptoms and traits in the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP). Submitted for publication.
- Krueger RF, Eaton NR. Transdiagnostic factors of mental disorders. *World Psychiatry* 2015;14:27-9.
- Blanco C, Wall MM, He J-P et al. The space of common psychiatric disorders in adolescents: comorbidity structure and individual latent liabilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:45-52.
- Castellanos-Ryan N, Struve M, Whelan R et al. Neural and cognitive correlates of the common and specific variance across externalizing problems in young adolescence. *Am J Psychiatry* 2014;171:1310-9.
- Gomez R, Stavropoulos V, Vance A et al. Re-evaluation of the latent structure of common childhood disorders: is there a general psychopathology factor (P-factor)? *Int J Ment Health Addict* 2019;17:258-78.
- Lahey BB, Rathouz PJ, Van Hulle C et al. Testing structural models of DSM-IV symptoms of common forms of child and adolescent psychopathology. *J Abnorm Child Psychol* 2008;36:187-206.
- Martel MM, Pan PM, Hoffmann MS et al. A general psychopathology factor (P factor) in children: structural model analysis and external validation through familial risk and child global executive function. *J Abnorm Psychol* 2017;126:137-48.
- Olino TM, Bufferd SJ, Dougherty LR et al. The development of latent dimensions of psychopathology across early childhood: stability of dimensions and moderators of change. *J Abnorm Child Psychol* 2018;46:1373-83.
- Verona E, Javdani S, Sprague J. Comparing factor structures of adolescent psychopathology. *Psychol Assess* 2011;23:545-51.
- Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014; 2:119-37.
- Keyes KM, Eaton NR, Krueger RF et al. Thought disorder in the meta-structure of psychopathology. *Psychol Med* 2013;43:1673-83.
- Verona E, Sachs-Ericsson N, Joiner TE. Suicide attempts associated with externalizing psychopathology in an epidemiological sample. *Am J Psychiatry* 2004;161:444-51.
- Wright AGC, Krueger RF, Hobbs MJ et al. The structure of psychopathology: toward an expanded quantitative empirical model. *J Abnorm Psychol* 2013;122:281-94.
- Krueger RF, Caspi A, Moffitt TE et al. The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): a longitudinal-epidemiological study. *J Abnorm Psychol* 1998;107:216-27.

36. Beesdo-Baum K, Höfler M, Gloster AT et al. The structure of common mental disorders: a replication study in a community sample of adolescents and young adults. *Int J Methods Psychiatr Res* 1998;18:204-20.
37. Wittchen HU, Beesdo-Baum K, Gloster AT et al. The structure of mental disorders re-examined: Is it developmentally stable and robust against additions?. *Int J Methods Psychiatr Res* 2009;18:189-203.
38. Carragher N, Krueger RF, Eaton NR et al. ADHD and the externalizing spectrum: direct comparison of categorical, continuous, and hybrid models of liability in a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1307-17.
39. Eaton NR, Krueger RF, Keyes KM et al. Borderline personality disorder comorbidity: relationship to the internalizing-externalizing structure of common mental disorders. *Psychol Med* 2011;41:1041-50.
40. Lahey BB, Applegate B, Hakes JK et al. Is there a general factor of prevalent psychopathology during adulthood? *J Abnorm Psychol* 2012;121:971-7.
41. Waldman ID, Poore HE, van Hulle C et al. External validity of a hierarchical dimensional model of child and adolescent psychopathology: tests using confirmatory factor analyses and multivariate behavior genetic analyses. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1053-66.
42. De Jonge P, Wardenaar KJ, Lim CC et al. The cross-national structure of mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2018;48:2073-84.
43. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90-100.
44. Conway CC, Mansolf M, Reise SP. Ecological validity of a quantitative classification system for mental illness in treatment-seeking adults. *Psychol Assess* 2019;31:730-40.
45. Cox BJ, Clara IP, Enns MW. Posttraumatic stress disorder and the structure of common mental disorders. *Depress Anxiety* 2002;15:168-71.
46. Forbush KT, Watson D. The structure of common and uncommon mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:97-108.
47. Forbush KT, South SC, Krueger RF et al. Locating eating pathology within an empirical diagnostic taxonomy: evidence from a community-based sample. *J Abnorm Psychol* 2010;119:282-92.
48. James LM, Taylor J. Revisiting the structure of mental disorders: borderline personality disorder and the internalizing/externalizing spectra. *Br J Clin Psychol* 2008;47:361-80.
49. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
50. Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ et al. Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior and personality: modeling the externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol* 2002;111:411-24.
51. Miller MW, Fogler JM, Wolf EJ et al. The internalizing and externalizing structure of psychiatric comorbidity in combat veterans. *J Trauma Stress* 2018;21:58-65.
52. Miller MW, Wolf EJ, Reardon A et al. Personality and the latent structure of PTSD comorbidity. *J Anxiety Disord* 2012;26:599-607.
53. Tuvblad C, Zheng M, Raine A et al. A common genetic factor explains the covariation among ADHD ODD and CD symptoms in 9-10 year old boys and girls. *J Abnorm Child Psychol* 2009;37:153-67.
54. Young SE, Stallings MC, Corley RP et al. Genetic and environmental influences on behavioral disinhibition. *Am J Med Genet* 2000;96:684-95.
55. Kotov R, Ruggero CJ, Krueger RF et al. New dimensions in the quantitative classification of mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1003-11.
56. Kendler KS, Aggen SH, Knudsen GP et al. The structure of genetic and environmental risk factors for syndromal and subsyndromal common DSM-IV Axis I and Axis II disorders. *Am J Psychiatry* 2011;168:29-39.
57. Røysamb E, Kendler KS, Tambs K et al. The joint structure of DSM-IV Axis I and Axis II disorders. *J Abnorm Psychol* 2011;120:198-209.
58. Conway CC, Brown TA. Evaluating dimensional models of psychopathology in outpatients diagnosed with emotional disorders: a cautionary tale. *Depress Anxiety* 2018;35:898-902.
59. Conway CC, Starr LR, Espejo EP et al. Stress responsivity and the structure of common mental disorders: transdiagnostic internalizing and externalizing dimensions are associated with contrasting stress appraisal biases. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1079-89.
60. Farmer RF, Seeley JR, Kosty DB et al. Refinements in the hierarchical structure of externalizing psychiatric disorders: patterns of lifetime liability from mid-adolescence through early adulthood. *J Abnorm Psychol* 2009;118:699-710.
61. Kim H, Eaton NR. The hierarchical structure of common mental disorders: connecting multiple levels of comorbidity, bifactor models, and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 2015;124:1064-78.
62. Slade T, Watson D. The structure of common DSM-IV and ICD-10 mental disorders in the Australian general population. *Psychol Med* 2006;36:1593-1600.
63. Vollebergh WA, Iedema J, Bijl RV et al. The structure and stability of common mental disorders: the NEMESIS study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:597-603.
64. Wright AGC, Simms LJ. A metastructural model of mental disorders and pathological personality traits. *Psychol Med* 2015;45:2309-19.
65. Kotov R. New dimensions in the quantitative classification of mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:1003-11.
66. Kendler KS, Myers JM, Maes HH et al. The relationship between the genetic and environmental influences on common internalizing psychiatric disorders and mental well-being. *Behav Genet* 2011;41:641-50.
67. Samuel D, Widiger T. A meta-analytic review of the relationships between the five-factor model and DSM-IV-TR personality disorders: a facet level analysis. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1326-42.
68. Saulsman LM, Page AC. The five-factor model and personality disorder empirical literature: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2004;23:1055-85.
69. Shiner RL, Tackett JL. Personality disorders in children and adolescents. In: Mash EJ, Barkley RA (eds). *Child psychopathology*. New York: Guilford, 2014:848-96.
70. Frick PJ, Myers TDW. Conduct disorder and callous-unemotional traits. In: Lochman JE, Matthys W (eds). *The Wiley handbook of disruptive and impulse-control disorders*. Chichester: Wiley-Blackwell, 2018:37-54.
71. Widiger TA, Sellbom M, Chmielewski M et al. Personality in a hierarchical model of psychopathology. *Clin Psychol Sci* 2019;7:77-92.
72. Krueger RF, South SC. Externalizing disorders: cluster 5 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med* 2009;39:2061-70.
73. Markon KE, Krueger RF, Watson D. Delineating the structure of normal and abnormal personality: an integrative hierarchical approach. *J Pers Soc Psychol* 2005;88:139-57.
74. Rothbart MK, Ahadi SA, Evans DE. Temperament and personality: origins and outcomes. *J Pers Soc Psychol* 2000;78:122-35.
75. Watson D, Clark LA, Chmielewski M. Structures of personality and their relevance to psychopathology: II. Further articulation of a comprehensive unified trait structure. *J Pers* 2008;76:1545-86.
76. Tackett JL, Slobodskaya HR, Mar RA et al. The hierarchical structure of childhood personality in five countries: continuity from early childhood to early adolescence. *J Pers* 2012;80:847-79.
77. Crego C, Widiger TA. Convergent and discriminant validity of alternative measures of maladaptive personality traits. *Psychol Assess* 2016;28:1561-75.
78. Somma A, Krueger RF, Markon KE et al. The replicability of the personality inventory for DSM-5 domain scale factor structure in U.S. and non-U.S. samples: a quantitative review of the published literature. *Psychol Assess* 2019;31:861-77.
79. Tackett JL, Martel MM, Kushner SC. Temperament, externalizing disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Zentner M, Shiner RL (eds). *Handbook of temperament*. New York: Guilford, 2012:562-80.
80. Watson D, Clark LA. Personality traits as an organizing framework for personality pathology. *Personal Ment Health* 2020;14:51-75.
81. Watson D, Stasik SM, Ro E et al. Integrating normal and pathological personality: relating the DSM-5 Trait-Dimensional Model to general traits of personality. *Assessment* 2013;20:312-26.
82. Watters CA, Bagby RM. A meta-analysis of the five-factor internal structure of the Personality Inventory for DSM-5. *Psychol Assess* 2018;30:1255-60.
83. Wright AGC, Simms LJ. On the structure of personality disorder traits: conjoint analyses of the CAT-PD, PID-5, and NEO-PI-3 trait models. *Personal Disord Theory Res Treat* 2014;5:43-54.
84. Rojas SL, Widiger TA. Coverage of the DSM-IV-TR/DSM-5 Section II Personality Disorders with the DSM-5 Dimensional Trait Model. *J Personal Disord* 2017;31:462-82.
85. Watters CA, Bagby RM, Sellbom M. Meta-analysis to derive an empirically based set of personality facet criteria for the alternative DSM-5 model for personality disorders. *Personal Disord Theory Res Treat* 2018;10:97-104.
86. Burke JD, Boylan K, Rowe R et al. Identifying the irritability dimension of ODD: application of a modified bifactor model across five large community samples of children. *J Abnorm Psychol* 2014;123:841-51.
87. Coccaro EF, Lee R, McCloskey MS. Relationship between psychopathy, aggression, anger, impulsivity, and intermittent explosive disorder. *Aggress Behav* 2014;40:526-36.
88. Fernandez E, Johnson SL. Anger in psychological disorders: prevalence, presentation, etiology and prognostic implications. *Clin Psychol Rev* 2016;46:124-35.

89. Gomez R, Corr PJ. ADHD and personality: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2014;34:376-88.
90. Herzhoff K, Tackett JL. Subfactors of oppositional defiant disorder: converging evidence from structural and latent class analyses. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:18-29.
91. Johnston OG, Cruess DG, Burke JD. Irritability and behavioral symptom dimensions of oppositional defiant disorder in young adults: associations with DSM-5 pathological personality traits. *J Psychopathol Behav Assess* 2020;42:424-35.
92. Reardon KW, Tackett JL, Lynam D. The personality context of relational aggression: a Five-Factor Model profile analysis. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;9:228-38.
93. Waldman ID, Rowe R, Boylan K et al. External validation of a bifactor model of oppositional defiant disorder. *Mol Psychiatry* 2021;26:682-93.
94. Nikolas MA, Burt SA. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2010;119:1-17.
95. Ficks CA, Dong L, Waldman ID. Sex differences in the etiology of psychopathic traits in youth. *J Abnorm Psychol* 2014;123:406-11.
96. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002;128:490-529.
97. Burt SA. Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2009;29:163-78.
98. Tackett JL, Krueger RF, Iacono WG et al. Symptom-based subfactors of DSM-defined conduct disorder: evidence for etiologic distinctions. *J Abnorm Psychol* 2005;114:483-7.
99. Tackett JL, Waldman ID, Lahey BB. Etiology and measurement of relational aggression: a multi-informant behavior genetic investigation. *J Abnorm Psychol* 2009;118:722-33.
100. Burt SA, Krueger RF, McGue M et al. Sources of covariation among attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: the importance of shared environment. *J Abnorm Psychol* 2001;110:516-25.
101. Dick DM, Viken RJ, Kaprio J et al. Understanding the covariation among childhood externalizing symptoms: genetic and environmental influences on conduct disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and oppositional defiant disorder symptoms. *J Abnorm Child Psychol* 2005;33:219-29.
102. Cosgrove VE, Rhee SH, Gelhorn HL et al. Structure and etiology of co-occurring internalizing and externalizing disorders in adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2011;39:109-23.
103. Hicks BM, Krueger RF, Iacono WG et al. Family transmission and heritability of externalizing disorders: a twin-family study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:922-8.
104. Waldman ID, Tackett JL, Van Hulle CA et al. Child and adolescent conduct disorder substantially shares genetic influences with three socioemotional dispositions. *J Abnorm Psychol* 2011;120:57-70.
105. Kendler KS, Karkowski LM, Neale MC et al. Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:261-9.
106. Torgersen S, Czajkowski N, Jacobson K et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* 2008;38:1617-25.
107. South SC, Krueger RF, Knudsen GP et al. A population based twin study of DSM-5 maladaptive personality domains. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;8:366-75.
108. Wright ZE, Pahlen S, Krueger RF. Genetic and environmental influences on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition (DSM-5) maladaptive personality traits and their connections with normative personality traits. *J Abnorm Psychol* 2017;126:416-28.
109. Kendler KS, Aggen SH, Gillespie N et al. The structure of genetic and environmental influences on normative personality, abnormal personality traits, and personality disorder symptoms. *Psychol Med* 2019;49:1392-9.
110. Verhulst B, Neale MC, Kendler KS. The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Med* 2015;45:1061-72.
111. Verweij KJH, Zietsch BP, Lynskey MT et al. Genetic and environmental influences on cannabis use initiation and problematic use: a meta-analysis of twin studies. *Addiction* 2010;105:417-30.
112. Tsuang MT, Bar JL, Harley RM et al. The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harv Rev Psychiatry* 2001;9:267-79.
113. van den Bree MBM, Johnson EO, Neale MC et al. Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend* 1998;52:231-41.
114. Maes HH, Sullivan PF, Bulik CM et al. A twin study of genetic and environmental influences on tobacco initiation, regular tobacco use and nicotine dependence. *Psychol Med* 2004;34:1251-61.
115. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. Specificity of genetic and environmental risk factors for symptoms of cannabis, cocaine, alcohol, caffeine, and nicotine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1313-20.
116. Kendler KS, Prescott CA, Myers J et al. The structure of genetic and environmental risk factors for common psychiatric and substance use disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:929-37.
117. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009;126:51-90.
118. Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019;51:63-75.
119. Dick DM, Li T-K, Edenberg HJ et al. A genome-wide screen for genes influencing conduct disorder. *Mol Psychiatry* 2004;9:81-6.
120. Demontis D, Walters R, Rajagopal VM et al. Identification of risk variants and characterization of the polygenic architecture of disruptive behavior disorders in the context of ADHD. *bioRxiv* 2019:791160.
121. Tielbeek JJ, Johansson A, Polderman TJC et al. Genome-wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1242-50.
122. Witt SH, Streit F, Jungkunz M et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1155.
123. Tielbeek JJ, Vink JM, Polderman TJC et al. Genetic correlation of antisocial behaviour with alcohol, nicotine, and cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2018;187:296-9.
124. Chang L-H, Whitfield JB, Liu M et al. Associations between polygenic risk for tobacco and alcohol use and liability to tobacco and alcohol use, and psychiatric disorders in an independent sample of 13,999 Australian adults. *Drug Alcohol Depend* 2019;205:107704.
125. Salvatore JE, Edwards AC, McClintick JN et al. Genome-wide association data suggest ABCB1 and immune-related gene sets may be involved in adult antisocial behavior. *Transl Psychiatry* 2015;5:e558.
126. Lo M-T, Hinds DA, Tung JY et al. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat Genet* 2017;49:152-6.
127. Walters RK, Polimanti R, Johnson EC et al. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2018;21:1656-69.
128. Kranzler HR, Zhou H, Kember RL et al. Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nat Commun* 2019;10:1499.
129. Liu M, Jiang Y, Wedow R et al. Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet* 2019;51:237-44.
130. Johnson EC, Sanchez-Roige S, Acion L et al. Polygenic contributions to alcohol use and alcohol use disorders across population-based and clinically ascertained samples. *Psychol Med* (in press).
131. Pasman JA, Verweij KJH, Gerring Z et al. GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci, genetic overlap with psychiatric traits, and a causal effect of schizophrenia liability. *Nat Neurosci* 2018;21:1161-70.
132. Minica CC, Verweij KJH, van der Most PJ et al. Genome-wide association meta-analysis of age at first cannabis use. *Addiction* 2018;113:2073-86.
133. Demontis D, Rajagopal VM, Thorgeirsson TE et al. Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nat Neurosci* 2019;22:1066-74.
134. Gelernter J, Sherva R, Koesterer R et al. Genome-wide association study of cocaine dependence and related traits: FAM53B identified as a risk gene. *Mol Psychiatry* 2014;19:717-23.
135. Cabana-Domínguez J, Shivalikanjli A, Fernández-Castillo N et al. Genome-wide association meta-analysis of cocaine dependence: shared genetics with comorbid conditions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;94:109667.
136. Cheng Z, Zhou H, Sherva R et al. Genome-wide association study identifies a regulatory variant of RGMA associated with opioid dependence in European Americans. *Biol Psychiatry* 2018;84:762-70.
137. Zhou H, Rentsch CT, Cheng Z et al. GWAS including 82,707 subjects identifies functional coding variant in OPRM1 gene associated with opioid use disorder. *medRxiv* 2019:19007039.
138. Polimanti R, Walters RK, Johnson EC et al. Leveraging genome-wide data to investigate differences between opioid use vs. opioid dependence in 41,176 individuals from the Psychiatric Genomics Consortium. *Mol Psychiatry* 2020;25:1673-87.

139. Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nat Hum Behav* 2019;3:513-25.
140. Waldman ID, Poore HE, Luningham JM et al. Testing structural models of psychopathology at the genomic level. *World Psychiatry* 2020;19:350-9.
141. Karlsson Linnér RK, Mallard TT, Barr PB et al. Using the genetic architecture of substance use disorders to aid in gene identification: findings from the Externalizing Consortium. Presented at the NIDA Genetics and Epigenetics Cross-Cutting Research Team Meeting, Rockville, January 2020.
142. Cicchetti D, Handley ED. Child maltreatment and the development of substance use and disorder. *Neurobiol Stress* 2019;10:100144.
143. Deater-Deckard K, Dodge KA, Bates JE et al. Multiple risk factors in the development of externalizing behavior problems: group and individual differences. *Dev Psychopathol* 1998;10:469-93.
144. Pinquart M. Associations of parenting dimensions and styles with externalizing problems of children and adolescents: an updated meta-analysis. *Dev Psychol* 2017;53:873-932.
145. Samek DR, Goodman RJ, Erath SA et al. Antisocial peer affiliation and externalizing disorders in the transition from adolescence to young adulthood: selection versus socialization effects. *Dev Psychol* 2016;52:813-23.
146. McKee L, Colletti C, Rakow A et al. Parenting and child externalizing behaviors: are the associations specific or diffuse? *Aggress Violent Behav* 2008;13:201-15.
147. Keyes KM, Eaton NR, Krueger RF et al. Childhood maltreatment and the structure of common psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 2012;200:107-15.
148. Conway CC, Raposa EB, Hammen C et al. Transdiagnostic pathways from early social stress to psychopathology: a 20-year prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:855-62.
149. Vachon DD, Krueger RF, Rogosch FA et al. Assessment of the harmful psychiatric and behavioral effects of different forms of child maltreatment. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1135-42.
150. Forbes MK, Magson NR, Rapee RM. Evidence that different types of peer victimization have equivalent associations with transdiagnostic psychopathology in adolescence. *J Youth Adolesc* 2020;49:590-604.
151. Rodriguez-Seijas C, Stohl M, Hasin DS et al. Transdiagnostic factors and mediation of the relationship between perceived racial discrimination and mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2015;72:706-13.
152. Conway CC, Hammen C, Brennan PA. Expanding stress generation theory: test of a transdiagnostic model. *J Abnorm Psychol* 2012;121:754-66.
153. Snyder HR, Young JF, Hankin BL. Chronic stress exposure and generation are related to the p-factor and externalizing specific psychopathology in youth. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2019;48:306-15.
154. Ensink JBM, de Moor MHM, Zafarmand MH et al. Maternal environmental risk factors and the development of internalizing and externalizing problems in childhood: the complex role of genetic factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2020;183:17-25.
155. Morgan AB, Lilienfeld SO. A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clin Psychol Rev* 2000;20:113-36.
156. Ogilvie JM, Stewart AL, Chan RCK et al. Neuropsychological measures of executive function and antisocial behavior: a meta-analysis. *Criminology* 2011;49:1063-107.
157. Pasion R, Fernandes C, Pereira MR et al. Antisocial behaviour and psychopathy: uncovering the externalizing link in the P3 modulation. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;91:170-86.
158. Bernat EM, Nelson LD, Steele VR et al. Externalizing psychopathology and gain-loss feedback in a simulated gambling task: dissociable components of brain response revealed by time-frequency analysis. *J Abnorm Psychol* 2011;120:352-64.
159. Friedman NP, Rhee SH, Ross JM et al. Genetic and environmental relations of executive functions to antisocial personality disorder symptoms and psychopathy. *Int J Psychophysiol* (in press).
160. Romer D, Betancourt LM, Brodsky NL et al. Does adolescent risk taking imply weak executive function? A prospective study of relations between working memory performance, impulsivity, and risk taking in early adolescence. *Dev Sci* 2011;14:1119-33.
161. Lansing AE, Plante WY, Golshan S et al. Emotion regulation mediates the relationship between verbal learning and internalizing, trauma-related and externalizing symptoms among early-onset, persistently delinquent adolescents. *Learn Individ Differ* 2019;70:201-15.
162. Becker SP, Leopold DR, Burns GL et al. The internal, external, and diagnostic validity of sluggish cognitive tempo: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:163-78.
163. Fragkaki I, Cima M, Meesters C. The association between callous-unemotional traits, externalizing problems, and gender in predicting cognitive and affective morality judgments in adolescence. *J Youth Adolesc* 2016;45:1917-30.
164. McDonald JB, Bozzay ML, Bresin K et al. Facets of externalizing psychopathology in relation to inhibitory control and error processing. *Int J Psychophysiol* (in press).
165. Endres MJ, Rickert ME, Bogg T et al. Externalizing psychopathology and behavioral disinhibition: working memory mediates signal discriminability and reinforcement moderates response bias in approach-avoidance learning. *J Abnorm Psychol* 2011;120:336-51.
166. Brennan GM, Baskin-Sommers AR. Brain-behavior relationships in externalizing: P3 amplitude reduction reflects deficient inhibitory control. *Behav Brain Res* 2018;337:70-9.
167. Pan XX, Ma HW, Dai XM. Value of integrated visual and auditory continuous performance test in the diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Chin J Contemp Pediatr* 2007;9:210-2.
168. Slobodin O, Cassuto H, Berger I. Age-related changes in distractibility: developmental trajectory of sustained attention in ADHD. *J Atten Disord* 2018;22:1333-43.
169. Slobodin O, Blankers M, Kapitány-Fövény M et al. Differential diagnosis in patients with substance use disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder using continuous performance test. *Eur Addict Res* 2020;26:151-62.
170. Berger I, Slobodin O, Cassuto H. Usefulness and validity of continuous performance tests in the diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder children. *Arch Clin Neuropsychol* 2017;32:81-93.
171. Zeeuw PD, Aarnoudse-Moens C, Bijlhou J et al. Inhibitory performance, response speed, intraindividual variability, and response accuracy in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:808-16.
172. Huang-Pollock CL, Karalunas SL, Tam H et al. Evaluating vigilance deficits in ADHD: a meta-analysis of CPT performance. *J Abnorm Psychol* 2012;121:360-71.
173. Xu M, Jiang W, Du Y et al. Executive function features in drug-naive children with oppositional defiant disorder. *Shanghai Arch Psychiatry* 2017;29:228-36.
174. Noordermeer SDS, Luman M, Oosterlaan J. A systematic review and meta-analysis of neuroimaging in oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) taking attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) into account. *Neuropsychol Rev* 2016;26:44-72.
175. Connor DF, Chartier KG, Preen EC et al. Impulsive aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: symptom severity, comorbidity, and attention-deficit/hyperactivity disorder subtype. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010;20:119-26.
176. Frick PJ, Nigg JT. Current issues in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:77-107.
177. McCloskey MS, Phan KL, Angstadt M et al. Amygdala hyperactivation to angry faces in intermittent explosive disorder. *J Psychiatr Res* 2016;79:34-41.
178. Coccaro EF, Fanning JR, Keedy SK et al. Social cognition in intermittent explosive disorder and aggression. *J Psychiatr Res* 2016;83:140-50.
179. Fahlgren MK, Puhalla AA, Sorgi KM et al. Emotion processing in intermittent explosive disorder. *Psychiatry Res* 2019;273:544-50.
180. Fettich KC, McCloskey MS, Look AE et al. Emotion regulation deficits in intermittent explosive disorder. *Aggress Behav* 2015;41:25-33.
181. Izquierdo A, Jentsch JD. Reversal learning as a measure of impulsive and compulsive behavior in addictions. *Psychopharmacology* 2012;219:607-20.
182. Volkow ND, Li T-K. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:963-70.
183. Finn PR, Rickert ME, Miller MA et al. Reduced cognitive ability in alcohol dependence: examining the role of covarying externalizing psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2009;118:100-16.
184. Kirisci L, Tarter R, Ridenour T et al. Externalizing behavior and emotion dysregulation are indicators of transmissible risk for substance use disorder. *Addict Behav* 2015;42:57-62.
185. Verdejo-García A, Pérez-García M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 2007;190:517-30.
186. Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:319-30.
187. Smith JL, Mattick RP, Jamadar SD et al. Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2014;145:1-33.

188. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:777-810.
189. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005;137:191-202.
190. Kalpakci A, Ha C, Sharp C. Differential relations of executive functioning to borderline personality disorder presentations in adolescents. *Personal Ment Health* 2018;12:93-106.
191. Coolidge FL, Thede LL, Jang KL. Are personality disorders psychological manifestations of executive function deficits? Bivariate heritability evidence from a twin study. *Behav Genet* 2004;34:75-84.
192. Herpertz SC, Bertsch K. The social-cognitive basis of personality disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:73-7.
193. Lovett BJ, Sheffield RA. Affective empathy deficits in aggressive children and adolescents: a critical review. *Clin Psychol Rev* 2007;27:1-13.
194. Domes G, Schulze L, Herpertz SC. Emotion recognition in borderline personality disorder – a review of the literature. *J Personal Disord* 2009;23:6-19.
195. Frick PJ, White SF. Research Review: The importance of callous-unemotional traits for developmental models of aggressive and antisocial behavior. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:359-75.
196. Glenn AL, Johnson AK, Raine A. Antisocial personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:427.
197. O’Kearney R, Salmon K, Liwag M et al. Emotional abilities in children with oppositional defiant disorder (ODD): impairments in perspective-taking and understanding mixed emotions are associated with high callous-unemotional traits. *Child Psychiatry Hum Dev* 2017;48:346-57.
198. Jiang W, Li Y, Du Y et al. Emotional regulation and executive function deficits in unmedicated Chinese children with oppositional defiant disorder. *Psychiatry Investig* 2016;13:277-87.
199. Verdejo-García A, Pérez-García M, Bechara A. Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:17-31.
200. Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, Vilar-López R et al. Strategic self-regulation, decision-making and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2007;86:139-46.
201. Wilcox CE, Pommy JM, Adinoff B. Neural circuitry of impaired emotion regulation in substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2016;173:344-61.
202. Herpertz SC, Schneider I, Schmahl C et al. Neurobiological mechanisms mediating emotion dysregulation as targets of change in borderline personality disorder. *Psychopathology* 2018;51:96-104.
203. Carpenter RW, Trull TJ. Components of emotion dysregulation in borderline personality disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:335.
204. Baskin-Sommers A, Krusemark E, Ronningstam E. Empathy in narcissistic personality disorder: from clinical and empirical perspectives. *Personal Disord* 2014;5:323-33.
205. Lee DS. A longitudinal analysis of executive functions, learning-related skills, and mathematics achievement. Dissertation, University of California, Irvine, 2017.
206. Gao Y, Raine A. P3 event-related potential impairments in antisocial and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Biol Psychol* 2009;82:199-210.
207. Begleiter H, Porjesz B, Bihari B et al. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 1984;225:1493-6.
208. Iacono WG, Carlson SR, Malone SM et al. P3 event-related potential amplitude and the risk for disinhibitory disorders in adolescent boys. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:750-7.
209. Patrick CJ, Bernat EM, Malone SM et al. P300 amplitude as an indicator of externalizing in adolescent males. *Psychophysiology* 2006;43:84-92.
210. Viding E, Sebastian CL, Dadds MR et al. Amygdala response to preattentive masked fear in children with conduct problems: the role of callous-unemotional traits. *Am J Psychiatry* 2012;169:1109-16.
211. Hicks BM, Bernat E, Malone SM et al. Genes mediate the association between P3 amplitude and externalizing disorders. *Psychophysiology* 2007;44:98-105.
212. Yancey JR, Venables NC, Hicks BM et al. Evidence for a heritable brain basis to deviance-promoting deficits in self-control. *J Crim Justice* 2013;41:309-17.
213. Young SE, Friedman NP, Miyake A et al. Behavioral disinhibition: liability for externalizing spectrum disorders and its genetic and environmental relation to response inhibition across adolescence. *J Abnorm Psychol* 2009;118:117-30.
214. Venables NC, Foell J, Yancey JR et al. Quantifying inhibitory control as externalizing proneness: a cross-domain model. *Clin Psychol Sci* 2018;6:561-80.
215. Iacono WG, Carlson SR, Taylor J et al. Behavioral disinhibition and the development of substance-use disorders: findings from the Minnesota Twin Family Study. *Dev Psychopathol* 1999;11:869-900.
216. Patrick CJ, Foell J, Venables NC et al. Substance use disorders as externalizing outcomes. In: Beauchaine T, Hinshaw S (eds). *Oxford handbook of externalizing spectrum*. Oxford: Oxford University Press, 2016:38-60.
217. Dikman ZV, Allen JJB. Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals. *Psychophysiology* 2000;37:43-54.
218. Pailing PE, Segalowitz SJ, Dywan J et al. Error negativity and response control. *Psychophysiology* 2002;39:198-206.
219. Hall JR, Bernat EM, Patrick CJ. Externalizing psychopathology and the error-related negativity. *Psychol Sci* 2007;18:326-33.
220. Michelini G, Cheung CHM, Kitsune V et al. The etiological structure of cognitive-neurophysiological impairments in ADHD in adolescence and young adulthood. *J Atten Disord* 2021;25:91-104.
221. Pasion R, Cruz AR, Barbosa F. Dissociation of boldness and disinhibition psychopathic traits in ERN modulation. *Personal Individ Differ* 2016;95:6-10.
222. Ribes-Guardiola P, Poy R, Patrick CJ et al. Electrocardiac measures of performance monitoring from go/no-go and flanker tasks: differential relations with trait dimensions of the triarchic model of psychopathy. *Psychophysiology* 2020;57:e13573.
223. Marsh AA. Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2008;165:712-20.
224. Frick PJ, Ray JV, Thornton LC et al. Can callous-unemotional traits enhance the understanding, diagnosis, and treatment of serious conduct problems in children and adolescents? A comprehensive review. *Psychol Bull* 2013;140:1-57.
225. Brislin SJ, Patrick CJ. Callousness and affective face processing: clarifying the neural basis of behavioral-recognition deficits through the use of brain event-related potentials. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1389-402.
226. Brislin SJ, Yancey JR, Perkins ER et al. Callousness and affective face processing in adults: behavioral and brain-potential indicators. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;9:122-32.
227. Patrick CJ, Fowles DC, Krueger RF. Triarchic conceptualization of psychopathy: developmental origins of disinhibition, boldness, and meanness. *Dev Psychopathol* 2009;21:913-38.
228. Vanyukov MM, Tarter RE, Kirillova GP et al. Common liability to addiction and “gateway hypothesis”: theoretical, empirical and evolutionary perspective. *Drug Alcohol Depend* 2012;123:S3-17.
229. Perkins ER, Joyner KJ, Patrick CJ et al. Neurobiology and the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology: progress toward ontogenetically informed and clinically useful nosology. *Dialogues Clin Neurosci* 2020;22:51-63.
230. Bartholow BD, Henry EA, Lust SA. Effects of alcohol sensitivity on P3 event-related potential reactivity to alcohol cues. *Psychol Addict Behav* 2007;21:555-63.
231. van Hemel-Ruiter ME, de Jong PJ, Ostafin BD et al. Reward sensitivity, attentional bias, and executive control in early adolescent alcohol use. *Addict Behav* 2015;40:84-90.
232. Blum K, Braverman ER, Holder JM et al. The reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000;32:1-112.
233. Joyner KJ, Bowyer CB, Yancey JR et al. Blunted reward sensitivity and trait disinhibition interact to predict substance use problems. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1109-24.
234. Weber S, Habel U, Amunts K et al. Structural brain abnormalities in psychopaths – a review. *Behav Sci Law* 2008;26:7-28.
235. de-Almeida CP, Wenzel A, de-Carvalho CS et al. Amygdala volume in borderline personality disorder with and without comorbid post-traumatic stress disorder: a meta-analysis. *CNS Spectr* 2012;17:70-5.
236. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakkani KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2012;201:245-52.
237. Pardini DA, Raine A, Erickson K et al. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol Psychiatry* 2014;75:73-80.
238. Dager AD, McKay DR, Kent JW et al. Shared genetic factors influence amygdala volumes and risk for alcoholism. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:412-20.
239. Hill SY, De Bellis MD, Keshavan MS et al. Right amygdala volume in adolescent and young adult offspring from families at high risk for developing alcoholism. *Biol Psychiatry* 2001;49:894-905.

240. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:310-9.
241. Benegal V, Antony G, Venkatasubramanian G et al. Imaging study: gray matter volume abnormalities and externalizing symptoms in subjects at high risk for alcohol dependence. *Addict Biol* 2007;12:122-32.
242. Cheetham A, Allen NB, Whittle S et al. Amygdala volume mediates the relationship between externalizing symptoms and daily smoking in adolescence: a prospective study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;276:46-52.
243. Cardinale EM, O'Connell K, Robertson EL et al. Callous and uncaring traits are associated with reductions in amygdala volume among youths with varying levels of conduct problems. *Psychol Med* 2019;49:1449-58.
244. Zald DH. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Rev* 2003;41:88-123.
245. Karl A, Schaefer M, Malta L et al. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1004-31.
246. Woon FL, Sood S, Hedges DW. Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1181-8.
247. Morey RA, Gold AL, LaBar KS et al. Amygdala volume changes in post-traumatic stress disorder in a large case-controlled veterans group. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1169-78.
248. Poepl TB, Donges MR, Mokros A et al. A view behind the mask of sanity: meta-analysis of aberrant brain activity in psychopaths. *Mol Psychiatry* 2019;24:463-70.
249. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Choi-Kain LW et al. Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: an activation-like-lihood-estimation meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2013;73:153-60.
250. Jones AP, Laurens KR, Herba CM et al. Amygdala hypoactivity to fearful faces in boys with conduct problems and callous-unemotional traits. *Am J Psychiatry* 2009;166:95-102.
251. Kiehl KA. A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Res* 2006;142:107-28.
252. Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2009;174:81-8.
253. Blair RJR. The amygdala and ventromedial prefrontal cortex: functional contributions and dysfunction in psychopathy. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2008;363:2557-65.
254. Zald DH, McHugo M, Ray KL et al. Meta-analytic connectivity modeling reveals differential functional connectivity of the medial and lateral orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2014;24:232-48.
255. Boccia M, Dacquino C, Piccardi L et al. Neural foundation of human moral reasoning: an ALE meta-analysis about the role of personal perspective. *Brain Imaging Behav* 2017;11:278-92.
256. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.
257. Koenigs M, Tranel D. Pseudopsychopathy: a perspective from cognitive neuroscience. In: Zald D, Rauch S (eds). *Orbitofrontal cortex*. Oxford: Oxford University Press, 2006:597-619.
258. Cheetham A, Allen NB, Whittle S et al. Orbitofrontal cortex volume and effortful control as prospective risk factors for substance use disorder in adolescence. *Eur Addict Res* 2017;23:37-44.
259. Schoenbaum G, Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry* 2008;63:256-62.
260. Zilverstand A, Huang AS, Alia-Klein N et al. Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: a systematic review. *Neuron* 2018;98:886-903.
261. Qin K, Zhang F, Chen T et al. Shared gray matter alterations in individuals with diverse behavioral addictions: a voxel-wise meta-analysis. *J Behav Addict* 2020;9:44-57.
262. Rubia K. "Cool" inferior frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder versus "hot" ventromedial orbitofrontal-limbic dysfunction in conduct disorder: a review. *Biol Psychiatry* 2011;69:e69-87.
263. Hart H, Radua J, Nakao T et al. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013;70:185-98.
264. Morein-Zamir S, Robbins TW. Fronto-striatal circuits in response-inhibition: relevance to addiction. *Brain Res* 2015;1628:117-29.
265. Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP et al. Brain imaging of the cortex in ADHD: a coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry* 2019;176:531-42.
266. Norman LJ, Carlisi C, Lukito S et al. Structural and functional brain abnormalities in attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder: a comparative meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73: 815-25.
267. Alegria AA, Radua J, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2016;173:1119-30.
268. Luijten M, Machielsen MWJ, Veltman DJ et al. Systematic review of ERP and fMRI studies investigating inhibitory control and error processing in people with substance dependence and behavioural addictions. *J Psychiatry Neurosci* 2014;39:149-69.
269. Xiao P, Dai Z, Zhong J et al. Regional gray matter deficits in alcohol dependence: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Drug Alcohol Depend* 2015;153:22-8.
270. Sato JR, Salum GA, Gadelha A et al. Default mode network maturation and psychopathology in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:55-64.
271. Whittle S, Vijayakumar N, Simmons JG et al. Internalizing and externalizing symptoms are associated with different trajectories of cortical development during late childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:177-85.
272. Tervo-Clemmens B, Quach A, Calabro FJ et al. Meta-analysis and review of functional neuroimaging differences underlying adolescent vulnerability to substance use. *NeuroImage* 2020;209:116476.
273. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS et al. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:321-36.
274. Willuhn I, Wanat MJ, Clark JJ et al. Dopamine signaling in the nucleus accumbens of animals self-administering drugs of abuse. *Curr Top Behav Neurosci* 2010;3:29-71.
275. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
276. Nakao T, Radua J, Rubia K et al. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011;168:1154-63.
277. Bickel WK, Koffarnus MN, Moody L et al. The behavioral- and neuro-economic process of temporal discounting: a candidate behavioral marker of addiction. *Neuropharmacology* 2014;76:518-27.
278. Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL et al. Mesolimbic dopamine reward system hypersensitivity in individuals with psychopathic traits. *Nat Neurosci* 2010;13:419-21.
279. Plichta MM, Scheres A. Ventral-striatal responsiveness during reward anticipation in ADHD and its relation to trait impulsivity in the healthy population: a meta-analytic review of the fMRI literature. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;38:125-34.
280. Shanmugan S, Wolf DH, Calkins ME et al. Common and dissociable mechanisms of executive system dysfunction across psychiatric disorders in youth. *Am J Psychiatry* 2016;173:517-26.
281. Xia CH, Ma Z, Ciric R et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. *Nat Commun* 2018;9:3003.
282. Abram SV, Wisner KM, Grazioplene RG et al. Functional coherence of insula networks is associated with externalizing behavior. *J Abnorm Psychol* 2015;124:1079-91.
283. Sadeh N, Spielberg JM, Logue MW et al. Linking genes, circuits, and behavior: network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychol Med* 2019;49:1905-13.
284. Cecil CAM, Walton E, Viding E. DNA methylation, substance use and addiction: a systematic review of recent animal and human research from a developmental perspective. *Curr Addict Rep* 2015;2:331-46.
285. Prom-Wormley EC, Ebejer J, Dick DM et al. The genetic epidemiology of substance use disorder: a review. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:241-59.
286. Provençal N, Suderman MJ, Guillemin C et al. Association of childhood chronic physical aggression with a DNA methylation signature in adult human T cells. *PLoS One* 2014;9:e89839.
287. Provençal N, Booij L, Tremblay RE. The developmental origins of chronic physical aggression: biological pathways triggered by early life adversity. *J Exp Biol* 2015;218:123-33.
288. Waltes R, Chiochetti AG, Freitag CM. The neurobiological basis of human aggression: a review on genetic and epigenetic mechanisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171:650-75.
289. Barker ED, Walton E, Cecil CAM et al. A methylome-wide association study of trajectories of oppositional defiant behaviors and biological overlap with attention deficit hyperactivity disorder. *Child Dev* 2018;89:1839-55.
290. Knopik VS, Marceau K, Bidwell LC et al. Prenatal substance exposure and offspring development: does DNA methylation play a role? *Neurotoxicol Teratol* 2019;71:50-63.
291. Barker ED, Walton E, Cecil CAM. Annual research review: DNA methylation as a mediator in the association between risk exposure and child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:303-22.

292. Cecil CAM, Walton E, Smith RG et al. DNA methylation and substance-use risk: a prospective, genome-wide study spanning gestation to adolescence. *Transl Psychiatry* 2016;6:e976.
293. Barker ED, Cecil CAM, Walton E et al. Inflammation-related epigenetic risk and child and adolescent mental health: a prospective study from pregnancy to middle adolescence. *Dev Psychopathol* 2018;30:1145-56.
294. Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC. Internalizing and externalizing behaviors predict elevated inflammatory markers in childhood. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2854-62.
295. Coccaro EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry* 2014;71:158-65.
296. Marsland AL, Prather AA, Petersen KL et al. Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain Behav Immun* 2008;22:753-61.
297. Mitchell RHB, Goldstein BI. Inflammation in children and adolescents with neuropsychiatric disorders: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:274-96.
298. Anand D, Colpo GD, Zeni G et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and inflammation: what does current knowledge tell us? A systematic review. *Front Psychiatry* 2017;8:228.
299. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimmunomodulation* 2018; 25:328-33.
300. Wang T-Y, Lee S-Y, Hu M-C et al. More inflammation but less brain-derived neurotrophic factor in antisocial personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2017;85:42-8.
301. Ashare RL, Wetherill RR. The intersection of sex differences, tobacco use, and inflammation: implications for psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:75.
302. Nennig SE, Schank JR. The role of NFkB in drug addiction: beyond inflammation. *Alcohol Alcohol* 2017;52:172-9.
303. Harricharan R, Abboussi O, Daniels WMU. Addiction: a dysregulation of satiety and inflammatory processes. In: Calvey T, Daniels WMU (eds). *Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier, 2017:65-91.
304. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV et al. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1003-1019.e20.
305. Haltigan JD, Roisman GI, Susman EJ et al. Elevated trajectories of externalizing problems are associated with lower awakening cortisol levels in mid adolescence. *Dev Psychol* 2011;47:472-8.
306. Loney BR, Butler MA, Lima EN et al. The relation between salivary cortisol, callous-unemotional traits, and conduct problems in an adolescent non-referred sample. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:30-6.
307. Lovallo WR. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk. *Int J Psychophysiol* 2006;59:195-202.
308. Marceau K, Abel E. Mechanisms of cortisol substance use development associations: hypothesis generation through gene enrichment analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;92:128-39.
309. Zorn JV, Schür RR, Boks MP et al. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2017;77:25-36.
310. Harro J, Orelund L. The role of MAO in personality and drug use. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;69:101-11.
311. Kiive E, Fischer K, Harro M et al. Platelet monoamine oxidase activity in association with adolescent inattentive and hyperactive behaviour: a prospective longitudinal study. *Personal Individ Differ* 2007;43:155-66.
312. Moore TM, Scarpa A, Raine A. A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggress Behav* 2002;28:299-316.
313. Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggress Violent Behav* 2008;13:383-95.
314. Duke AA, Bègue L, Bell R et al. Revisiting the serotonin-aggression relation in humans: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2013;139:1148-72.
315. Mervielde I, De Clercq B, De Fruyt F et al. Temperament, personality, and developmental psychopathology as childhood antecedents of personality disorders. *J Personal Disord* 2005;19:171-201.
316. Tackett JL, Balsis S, Oltmanns TF et al. A unifying perspective on personality pathology across the life span: developmental considerations for the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Dev Psychopathol* 2009;21:687-713.
317. Widiger TA, De Clercq B, De Fruyt F. Childhood antecedents of personality disorder: an alternative perspective. *Dev Psychopathol* 2009;21:771-91.
318. Clark LA. Temperament as a unifying basis for personality and psychopathology. *J Abnorm Psychol* 2005;114:505-21.
319. Shiner RL. A developmental perspective on personality disorders: lessons from research on normal personality development in childhood and adolescence. *J Personal Disord* 2005;19:202-10.
320. Martel MM, Smith TE, Lee CA. Personality development and externalizing psychopathology. In: McAdams DP, Shiner RL, Tackett JL (eds). *Handbook of personality development*. New York: Guilford, 2019:534-50.
321. Morizot J. The contribution of temperament and personality traits to criminal and antisocial behavior development and desistance. In: Morizot J, Kazemian L (eds). *The development of criminal and antisocial behavior: theory, research and practical applications*. Cham: Springer, 2015:137-65.
322. Lahey BB, Applegate B, Chronis AM et al. Psychometric characteristics of a measure of emotional dispositions developed to test a developmental propensity model of conduct disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2008;37:794-807.
323. Caspi A, Henry B, McGee RO et al. Temperamental origins of child and adolescent behavior problems: from age three to age fifteen. *Child Dev* 1995;66:55-68.
324. Caspi A. Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders: longitudinal evidence from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1033-9.
325. Clercq BD, Fruyt FD. A five-factor model framework for understanding childhood personality disorder antecedents. *J Pers* 2012;80:1533-63.
326. Nielsen IKM. The impact of temperamental dimensions on change in symptoms of oppositional defiant disorder from preschool to first grade. Master Thesis, Norwegian University of Science and Technology, 2014.
327. Stringaris A, Maughan B, Goodman R. What's in a disruptive disorder? Temperamental antecedents of oppositional defiant disorder: findings from the Avon Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:474-83.
328. Tremblay RE, Galera C, Orri M et al. Developmental trajectories of aggression and other problematic behaviors associated with IED. In: Coccaro EF, McCloskey MS (eds). *Intermittent explosive disorder*. Cambridge: Academic Press, 2019:3-15.
329. Forbes MK, Rapee RM, Camberis A-L et al. Unique associations between childhood temperament characteristics and subsequent psychopathology symptom trajectories from childhood to early adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2017;45:1221-33.
330. Waller R, Wagner NJ, Barstead MG et al. A meta-analysis of the associations between callous-unemotional traits and empathy, prosociality, and guilt. *Clin Psychol Rev* 2020;75:101809.
331. Chanan AM, Kaess M. Developmental pathways to borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:45-53.
332. Stepp SD, Whalen DJ, Pedersen SL. The externalizing pathway to borderline personality disorder in youth. In: Sharp C, Tackett JL (eds). *Handbook of borderline personality disorder in children and adolescents*. New York: Springer, 2014:247-63.
333. Ivanov I, Schulz KP, London ED et al. Inhibitory control deficits in childhood and risk for substance use disorders: a review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008;34:239-58.
334. Rioux C, Castellanos-Ryan N, Parent S et al. The interaction between temperament and the family environment in adolescent substance use and externalizing behaviors: support for diathesis-stress or differential susceptibility? *Dev Rev* 2016;40:117-50.
335. Creemers HE, Verhulst FC, Huizink AC. Temperamental risk factors for adolescent cannabis use: a systematic review of prospective general population studies. *Subst Use Misuse* 2009;44:1833-54.
336. Moffitt TE. Life-course-persistent and adolescence-limited antisocial behavior: a developmental taxonomy. *Psychol Rev* 1993;100:674-701.
337. Loeber R, Hay D. Key issues in the development of aggression and violence from childhood to early adulthood. *Annu Rev Psychol* 1997;48:371-410.
338. Kuperman S, Schlosser SS, Kramer JR et al. Risk domains associated with an adolescent alcohol dependence diagnosis. *Addiction* 2001;96:629-36.
339. Lynam DR, Charnigo R, Moffitt TE et al. The stability of psychopathy across adolescence. *Dev Psychopathol* 2009;21:1133-53.
340. Wichers M, Gardner C, Maes HH et al. Genetic innovation and stability in externalizing problem behavior across development: a multi-informant twin study. *Behav Genet* 2013;43:191-201.
341. Olson SL, Bates JE, Sandy JM et al. Early developmental precursors of externalizing behavior in middle childhood and adolescence. *J Abnorm Child Psychol* 2000;28:119-33.
342. Helmond P, Overbeek G, Brugman D et al. A meta-analysis on cognitive distortions and externalizing problem behavior: associations, moderators, and treatment effectiveness. *Crim Justice Behav* 2015;42:245-62.
343. Maughan DR, Christiansen E, Jensen WR et al. Behavioral parent training as a treatment for externalizing behaviors and disruptive behavior disorders: a meta-analysis. *Sch Psychol Rev* 2005;34:267-86.

344. Reyno SM, McGrath PJ. Predictors of parent training efficacy for child externalizing behavior problems – a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:99-111.
345. Barnes TN, Smith SW, Miller MD. School-based cognitive-behavioral interventions in the treatment of aggression in the United States: a meta-analysis. *Aggress Violent Behav* 2014;19:311-21.
346. Kremer KP, Maynard BR, Polanin JR et al. Effects of after-school programs with at-risk youth on attendance and externalizing behaviors: a systematic review and meta-analysis. *J Youth Adolesc* 2015;44:616-36.
347. Mingeback T, Kamp-Becker I, Christiansen H et al. Meta-meta-analysis on the effectiveness of parent-based interventions for the treatment of child externalizing behavior problems. *PLoS One* 2018;13:e0202855.
348. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ et al. Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *Medscape Gen Med* 2006;8:4.
349. Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010;19:353-64.
350. Faraone SV, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010;71:754-63.
351. Ipser J, Stein DJ. Systematic review of pharmacotherapy of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Psychopharmacology* 2007;191:127-40.
352. Lundahl BW, Kunz C, Brownell C et al. A meta-analysis of motivational interviewing: twenty-five years of empirical studies. *Res Soc Work Pract* 2010;20:137-60.
353. Comer JS, Chow C, Chan PT et al. Psychosocial treatment efficacy for disruptive behavior problems in very young children: a meta-analytic examination. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:26-36.
354. Epstein RA, Fennesbeck C, Potter S et al. Psychosocial interventions for child disruptive behaviors: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015;136:947-60.
355. Battagliese G, Caccetta M, Luppino OI et al. Cognitive-behavioral therapy for externalizing disorders: a meta-analysis of treatment effectiveness. *Behav Res Ther* 2015;75:60-71.
356. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part II: Test-retest reliability of selected categorical diagnoses. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
357. Cottler L. The DSM-IV field trial for substance use disorders: major results. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:59-69.
358. Narrow WE, Clarke DE, Kuramoto SJ et al. DSM-5 field trials in the United States and Canada, Part III: Development and reliability testing of a cross-cutting symptom assessment for DSM-5. *Am J Psychiatry* 2013;170:71-82.
359. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2012;42:1879-90.
360. Quilty LC, Ayeast L, Chmielewski M et al. The psychometric properties of the personality inventory for DSM-5 in an APA DSM-5 field trial sample. *Assessment* 2013;20:362-9.
361. Wright AGC, Calabrese WR, Rudick MM et al. Stability of the DSM-5 Section III pathological personality traits and their longitudinal associations with psychosocial functioning in personality disordered individuals. *J Abnorm Psychol* 2014;124:199-207.
362. Chmielewski M, Ruggiero CJ, Kotov R et al. Comparing the dependability and associations with functioning of the DSM-5 Section III trait model of personality pathology and the DSM-5 Section II personality disorder model. *Personal Disord Theory Res Treat* 2017;8:228-36.
363. Sunderland M, Slade T, Krueger RF. Examining the shared and unique relationships among substance use and mental disorders. *Psychol Med* 2015;45:1103-13.
364. Ruggiero CJ, Kotov R, Hopwood CJ et al. Integrating the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) into clinical practice. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:1069-84.
365. Bornstein RF, Natoli AP. Clinical utility of categorical and dimensional perspectives on personality pathology: a meta-analytic review. *Personal Disord* 2019;10:479-90.
366. Tellegen A, Waller N. Exploring personality through test construction: development of the Multidimensional Personality Questionnaire. In: Boyle GJ, Matthews G, Saklofske DH (eds). *The SAGE handbook of personality theory and assessment*. Thousand Oaks: Sage, 2008:261-92.
367. Blonigen DM, Patrick CJ, Gasperi M et al. Delineating the construct network of the Personality Reaction Blank: associations with externalizing tendencies and normal personality. *Psychol Assess* 2010;23:18-30.
368. Venables NC, Patrick CJ. Validity of the Externalizing Spectrum Inventory in a criminal offender sample: relations with disinhibitory psychopathology, personality, and psychopathic features. *Psychol Assess* 2011;24:88-100.
369. Soe-Agnie SE, Patrick CJ, Nijman HLI et al. Validation of the full and brief Externalizing Spectrum Inventory in Dutch forensic inpatients. *J Forensic Psychiatry Psychol* 2016;27:77-91.
370. Sunderland M, Slade T, Krueger RF et al. Efficiently measuring dimensions of the externalizing spectrum model: development of the Externalizing Spectrum Inventory-Computerized Adaptive Test (ESI-CAT). *Psychol Assess* 2016;29:868-80.
371. Ben-Porath YS, Tellegen A. Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2-Restructured Form. [www.pearsonassessments.com](http://www.pearsonassessments.com).
372. Moray LC. Professional manual for the Personality Assessment Inventory, 2nd ed. Lutz: Psychological Assessment Resources, 2007.
373. Lee TTC, Sellbom M, Hopwood CJ. Contemporary psychopathology assessment: mapping major personality inventories onto empirical models of psychopathology. In: Bowden SC (ed). *Neuropsychological assessment in the age of evidence-based practice: diagnostic and treatment evaluations*. New York: Oxford University Press, 2017:65-94.
374. Sellbom M. Elucidating the validity of the externalizing spectrum of psychopathology in correctional, forensic, and community samples. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1027-38.
375. Sellbom M. Mapping the MMPI-2-RF specific problems scales onto extant psychopathology structures. *J Pers Assess* 2017;99:341-50.
376. Sellbom M. The MMPI-2-Restructured Form (MMPI-2-RF): assessment of personality and psychopathology in the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:149-77.
377. McCrae RR, Costa PT Jr, Martin TA. The NEO-PI-3: a more readable revised NEO personality inventory. *J Pers Assess* 2005;84:261-70.
378. Simms LJ, Goldberg LR, Roberts JE et al. Computerized Adaptive Assessment of Personality Disorder: introducing the CAT-PD project. *J Pers Assess* 2011;93:380-9.
379. Wright AGC, Thomas KM, Hopwood CJ et al. The hierarchical structure of DSM-5 pathological personality traits. *J Abnorm Psychol* 2012;121:951-7.
380. Achenbach TM, Ruffle TM. The Child Behavior Checklist and related forms for assessing behavioral/emotional problems and competencies. *Pediatr Rev* 2000;21:265-71.
381. Goodman R. Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1337-45.
382. Shaffer D, Fisher P, Lucas C et al. NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version IV (NIMH DISC-IV): description, differences from previous versions, and reliability of some common diagnoses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:28-38.
383. Carragher N, Teesson M, Sunderland M et al. The structure of adolescent psychopathology: a symptom-level analysis. *Psychol Med* 2016;46:981-94.
384. Lahey BB, Zald DH, Perkins SF et al. Measuring the hierarchical general factor model of psychopathology in young adults. *Int J Methods Psychiatr Res* 2018;27:e1593.
385. McElroy E, Belsky J, Carragher N et al. Developmental stability of general and specific factors of psychopathology from early childhood to adolescence: dynamic mutualism or p-differentiation? *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:667-75.
386. Conway KP, Levy J, Vanyukov M et al. Measuring addiction propensity and severity: the need for a new instrument. *Drug Alcohol Depend* 2010;111:4-12.
387. McKenna H, Treanor C, O'Reilly D et al. Evaluation of the psychometric properties of self-reported measures of alcohol consumption: a COSMIN systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2018;13:6.
388. Suris A, Lind L, Emmett G et al. Measures of aggressive behavior: overview of clinical and research instruments. *Aggress Violent Behav* 2004;9:165-227.

DOI:10.1002/wps.20844

## Racismo y salud mental

La pandemia de COVID-19, con sus notables desigualdades en tasas de mortalidad entre caucásicos y grupos raciales/étnicos estigmatizados en EEUU y Reino Unido, y las recientes protestas globales por la violencia policial han planteado interrogantes y un mayor interés en torno a las repercusiones potenciales del racismo en la salud y, sobre todo, en la salud mental.

El racismo es un sistema social organizado en el que el grupo caucásico dominante clasifica a los individuos en “razas” y devalúa, desempodera y asigna de manera diferente recursos a grupos étnicos considerados inferiores<sup>1</sup>. La ideología de la inferioridad impregna los sistemas e instituciones sociales asegurándose de que el racismo no se limite a creencias y conductas individuales<sup>1</sup>. El racismo opera a través de vías institucionales, interpersonales y culturales. Aquí proporcionamos un breve panorama de estos niveles de racismo y cómo pueden afectar negativamente la salud mental.

El racismo institucional o estructural se puede definir como la discriminación racial arraigada en las estructuras y políticas institucionales<sup>1</sup>. Son ejemplos de racismo institucional la segregación residencial, la política de inmigración racializada y el encarcelamiento racializado. Por ejemplo, en EE UU, la segregación residencial, la separación física de las razas mediante la residencia obligatoria en lugares específicos, es un factor central que determina las desigualdades raciales en salud. Residir en zonas con pobreza concentrada y marginación social puede afectar negativamente a la salud mental al generar altos niveles de exposición a factores estresantes (psicosociales, físicos y químicos) y un acceso reducido a oportunidades y recursos, como educación, empleo y servicios de salud. El análisis empírico revela que eliminar la segregación residencial en EEUU erradicaría las diferencias raciales en ingresos, educación y desempleo, y disminuiría en dos tercios las diferencias raciales en la maternidad monoparental<sup>1</sup>.

Las políticas de inmigración a menudo reproducen ideologías de pertenencia y alteridad que se basan en la raza/etnia y pueden afectar negativamente a grupos de inmigrantes racializados. La investigación documenta que las políticas de inmigración de exclusión con restricciones de derechos y la aplicación agresiva de políticas antiinmigrantes tienen efectos negativos en la salud mental<sup>2</sup>.

El encarcelamiento por motivos raciales también tiene consecuencias en la salud mental. EE UU tiene la población encarcelada más numerosa a nivel mundial, con una sobrerrepresentación de negros y latinos<sup>3</sup>. Esto ha facilitado un cambio histórico en el que las enfermedades mentales que se trataban en hospitales ahora se están tratando en los sistemas carcelarios, lo que ha dado lugar a que las cárceles y prisiones de EE UU se conviertan en los principales proveedores de atención de salud mental. Un estudio nacional en EE UU demostró que el antecedente de encarcelamiento se asociaba con la prevalencia de trastorno depresivo mayor entre afroamericanos y negros caribeños<sup>4</sup>. Además, otra investigación en EE UU reveló que las prácticas policíacas agresivas, como el asesinato de afroamericanos desarmados, conduce a un deterioro de la salud mental de toda la población de color en el estado en el que ocurre el incidente<sup>1</sup>.

La discriminación interpersonal autonotificada es el dominio más estudiado del racismo en la literatura sobre salud mental.

Una revisión de análisis y metaanálisis publicados entre 2013 y 2019 sobre discriminación y salud identificó ocho revisiones enfocadas en la salud mental<sup>5</sup>. Aunque la mayoría de los estudios provenía de EE UU, hubo estudios de unos 20 países. Este conjunto de investigación indica que la discriminación se asoció positivamente con un mayor riesgo de trastornos mentales graves y se relacionó inversamente con resultados positivos en la salud mental, como satisfacción con la vida y autoestima. La acumulación de experiencias de discriminación en el curso del tiempo se asoció con un mayor riesgo de problemas de salud mental. La exposición a la discriminación también se asoció con cambios adversos en la personalidad a lo largo del tiempo, como aumentos en el neuroticismo.

Aunque la mayoría de los estudios han sido transversales, un número creciente de estudios prospectivos vincula la discriminación con el riesgo para la salud mental. Algunos estudios también han documentado que la asociación entre discriminación y salud mental es fuerte con respecto al ajuste de factores de confusión psicológicos potenciales como el neuroticismo<sup>6</sup>. Además, la discriminación racial también se vincula con peor salud mental y aumento de las conductas de riesgo en niños y adolescentes<sup>7</sup>. Además de la exposición directa a la discriminación racial, la exposición indirecta, a través de experiencias de discriminación de padres o cuidadores, también se asocia con peores resultados en salud mental<sup>8</sup>.

El racismo cultural se refiere a las ideologías racistas que están presentes en los medios de comunicación, estereotipos y normas de la sociedad que apuntalan el racismo institucional e interpersonal<sup>1</sup>. Puede afectar la salud mental de múltiples formas. En primer lugar, el racismo cultural puede iniciar y sostener políticas que crean condiciones perjudiciales para la salud mental, como las decisiones sobre vivienda para mantener la segregación residencial que facilitan una mayor exposición a experiencias traumáticas y una amplia gama de factores físicos y sociales estresantes. En segundo lugar, algunos miembros de grupos raciales estigmatizados interiorizan los estereotipos raciales negativos de la cultura, lo que a su vez puede dar lugar a mayor angustia psicológica y consumo de sustancias. En tercer lugar, el racismo cultural también puede desencadenar amenazas de estereotipos -expectativas y ansiedades activadas por un grupo estigmatizado cuando sobresalen los estereotipos negativos sobre su grupo. La investigación revela que la amenaza de los estereotipos puede dar lugar a mayor ansiedad, reducción de la autorregulación y alteración de la toma de decisiones, lo que también puede afectar a la comunicación entre paciente y profesional, y al cumplimiento de los consejos médicos<sup>1</sup>.

Por otra parte, el racismo cultural puede dar lugar a un sesgo inconsciente a nivel individual en profesionales clínicos que puede desencadenar una discriminación que afecte negativamente la calidad de la atención clínica. Por ejemplo, la investigación ha documentado diferencias raciales en la aplicación de criterios diagnósticos psiquiátricos, de manera que a los latinos se les diagnostica trastornos de ansiedad con más frecuencia que los caucásicos que refieren los mismos síntomas<sup>4</sup>. De manera similar, los profesionales clínicos expuestos a los mismos síntomas tienen más probabilidad de diagnosticar de trastornos psicóticos en vez de trastornos del

estado de ánimo a los afroamericanos en comparación con los blancos<sup>4</sup>.

Se necesita más investigación para comprender mejor la intersección de la discriminación racial con otras formas de discriminación de grupo (por ejemplo, relacionadas con el género) e identificar de qué manera múltiples formas de discriminación pueden repercutir en la salud mental. La evidencia emergente indica que múltiples formas de discriminación, como el racismo y heterosexismo, conllevan mayor riesgo de problemas de salud mental<sup>9</sup>. Además, nuestro conocimiento actual sobre las repercusiones intergeneracionales potenciales del racismo, y sus efectos epigenéticos relacionados, es limitado, y nueva evidencia sugiere que estos procesos probablemente son operativos<sup>1</sup>.

La investigación sobre racismo y salud mental, hasta el momento, se ha enfocado más en documentar que el racismo es importante, que en identificar intervenciones para minimizar los efectos adversos de la exposición al racismo y reducir la presentación del racismo en primera instancia. Algunos datos señalan que los recursos psicosociales, como los vínculos sociales y la participación religiosa, pueden reducir algunos de los efectos negativos de la discriminación sobre la salud mental<sup>6</sup>. Sin embargo, abordar efectivamente los impactos multifactoriales del racismo sobre la salud mental exige intervenciones sociales a múltiples niveles, que procuren fortalecer la equidad racial en hogares, escuelas, barrios y centros de trabajo, a fin de minimizar las brechas económicas raciales actuales y mejorar las condiciones socioeconómicas y de vida de los desfavorecidos.

Las intervenciones en torno a la resiliencia y la competencia cultural/estructural en el campo médico se han mostrado prometedoras, pero se necesita más atención concertada para abordar los

múltiples e interconectados sistemas a través de los cuales opera el racismo<sup>1,3</sup>. La diversificación de la fuerza operativa de salud mental, en términos de inclusión de grupos raciales/étnicos subrepresentados, y la experiencia profesional (por ejemplo, medicina, trabajo social, religión) también es un paso necesario para abordar las desigualdades en la atención de la salud mental<sup>3</sup>. Se necesitan iniciativas integrales, coordinadas y estratégicas, tanto dentro como fuera de la psiquiatría y la medicina, para comprender mejor, prevenir e intervenir eficazmente sobre los efectos del racismo en la salud mental.

**David R. Williams<sup>1,2</sup>, Onisha S. Etkins<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Social and Behavioral Sciences, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Department of African and African American Studies, Harvard University, Cambridge, MA, USA

1. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. *Annu Rev Publ Health* 2019;40:105-25.
2. Hatzenbuehler ML, Prins SJ, Flake M et al. *Soc Sci Med* 2017;174:169-78.
3. Medlock MM, Shtasel D, Trinh N-HT et al (eds). *Racism and psychiatry: contemporary issues and interventions*. Berlin: Springer, 2018.
4. Anglin DM, Lighty Q, Yang LH et al. *Psychiatry Res* 2014;219:114-21.
5. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA et al. *Health Serv Res* 2019;54:1374-88.
6. Lewis TT, Cogburn CD, Williams DR. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:407-40.
7. Priest N, Paradies Y, Trenerry B et al. *Soc Sci Med* 2013;95:115-27.
8. Heard-Garris NJ, Cale M, Camaj L et al. *Soc Sci Med* 2018;199:230-40.
9. Vargas SM, Huey SJ, Miranda J. *Am J Orthopsychiatry* 2020;90:374-90.

DOI:10.1002/wps.20845

(Williams DR, Etkins OS. *Racism and mental health. World Psychiatry* 2021;20:194-195)

## La epidemia de uso indebido y sobredosis de fentanilo: retos y estrategias

El fentanilo, un opioide sintético con propiedades analgésicas y anestésicas, en la actualidad está relacionado con una de las crisis de adicción más letales en EE UU. Se ha estimado que el uso indebido de fentanilo (y análogos de fentanilo) fue responsable de 48.000 (de un total de 83.335) muertes por sobredosis en los 12 meses que concluyeron en junio de 2020<sup>1</sup>, una tasa que aumentó más de 29 veces desde 2012, cuando las muertes anuales por fentanilo y sus análogos fueron 1.615.

Los casos de sobredosis y muertes en EE UU están vinculados con la producción ilegal de fentanilo, que rápidamente penetró en el mercado ilícito de EE UU desde 2013. Aunque no de manera tan generalizada como en EE UU, los aumentos de muertes por sobredosis debidas a fentanilo ilícito y sus análogos, también han ocurrido en Canadá, en varios países europeos (como Estonia, Alemania, Finlandia y Reino Unido) y en Australia<sup>2</sup>.

El fentanilo es relativamente fácil de sintetizar y fabricar, y menos difícil de traficar que la heroína, pues requiere volúmenes mucho más pequeños de transporte a través de las fronteras. Por consiguiente, es un negocio enormemente rentable para los narcotraficantes (50-100 veces más que la heroína), lo que cabe esperar que dé lugar a una expansión del mercado ilícito de fentanilo en todo el mundo.

La mayoría de las muertes por sobredosis relacionadas con opioides en EE UU son el resultado de la ingestión de fentanilo

como sustituto de la heroína o con drogas como la cocaína y la metanfetamina que han sido adulteradas (cortadas) con el opioide, frecuentemente sin que los usuarios se percaten de ello. El fentanilo, cuando se utiliza solo o en combinación con otras drogas, se puede tomar por vía oral, inyectarse, inhalarse o fumarse. La mayoría de los consumidores de heroína no refieren buscar activamente fentanilo y algunos le tienen miedo, pero es posible que no tengan otra opción debido a los mayores costos de la heroína no contaminada o su falta de disponibilidad.

Cuando se utiliza fentanilo para adulterar otras drogas (heroína, opioides de prescripción, psicoestimulantes), aumenta su letalidad. En el caso de los psicoestimulantes, esto ocurre no solo debido a los efectos sinérgicos sobre el sistema cardiopulmonar, sino también porque los usuarios de estimulantes, que no tienen tolerancia a los opioides, tienen un riesgo muy alto de sobredosis cuando ingieren fentanilo.

Los efectos farmacológicos únicos del fentanilo han contribuido a su uso indebido generalizado y también son los que lo convierten en un tratamiento valioso para la anestesia y el tratamiento del dolor intenso. El fentanilo se une a receptores mu-opioides (MOR), que median los efectos analgésicos y gratificantes de los opioides, como la morfina y la heroína, así como sus acciones de depresión respiratoria<sup>3</sup>. Sin embargo, el fentanilo es mucho más potente para activar la señalización asociada a MOR que la morfina (80-100

veces) o la heroína (30-50 veces), y su mayor lipofili- dad da lugar a una captación cerebral mayor y más rápida que esas otras drogas. Estas propiedades determinan la alta potencia del fentanilo como analgésico y sus acciones rápidas, que son beneficiosas para el tratamiento del dolor irruptivo u otros trastornos dolorosos graves. Sin embargo, también son responsables de sus potentes efectos gratificantes, que rápidamente pueden dar lugar a dependencia física y adicción, y de su inhibición intensa y brusca de la respiración, lo que aumenta el riesgo de sobredosis.

El tratamiento de la adicción al fentanilo (trastorno por consumo de opioide fentanilo o fOUD) es el mismo que para otros trastornos por consumo de opioides (OUD). Se basa en el uso de medicamentos como metadona (agonista de MOR completo), buprenorfina (agonista de MOR parcial) y naltrexona (antagonista de MOR)<sup>4</sup>. Estos fármacos son el estándar de oro para el tratamiento de OUD, y múltiples estudios han demostrado que previenen la sobredosis y recaída en pacientes expuestos al fentanilo.

Sin embargo, los casos clínicos y los informes anecdóticos indican que es mucho más difícil tratar a pacientes con fOUD que con otros OUD. Es más difícil iniciar el tratamiento con buprenorfina, como resultado de la abstinencia precipitada por la buprenorfina<sup>5</sup> y menores tasas de abstinencia y retención después de seis meses de tratamiento con buprenorfina<sup>6</sup>. El lento aclaramiento del fentanilo como resultado de su acumulación en el tejido adiposo puede requerir una desintoxicación más lenta antes de la inducción con buprenorfina o naltrexona, y las mayores tasas de tolerancia y dependencia física, asociadas con el uso repetido de fentanilo, podrían precisar dosis más altas de metadona o buprenorfina que en otros OUD. El tratamiento de los síntomas de abstinencia durante la desintoxicación de fentanilo podría facilitarse, como ocurre con otros opioides, con el uso de fármacos alfa-adrenérgicos lofexidina y clonidina<sup>7</sup>. En general, se necesita mucha más investigación clínica para investigar cómo tratar de manera óptima el fOUD.

Al igual que otros opioides, el fentanilo puede provocar sobredosis como consecuencia de sus efectos depresores sobre la respiración. Los signos de sobredosis consisten en respiración irregular y lenta, entumecimiento de la circulación, sedación, dificultad respiratoria aguda, convulsiones y coma. Con la exposición repetida a opioides, las personas desarrollan tolerancia a los efectos depresores sobre la respiración de los opioides (también se desarrolla tolerancia a la analgesia y la gratificación), lo que les permite tolerar dosis mucho más altas que las personas sin experiencia<sup>8</sup>. Debido a que la tolerancia a opioides disminuye con la interrupción de su uso, ya sea durante la desintoxicación voluntaria o el encarcelamiento, la recaída en el consumo de opioides después de la interrupción del tratamiento o tras la liberación de la cárcel es particularmente peligrosa.

Incluso para quienes han desarrollado tolerancia a los opioides, la potencia tan alta del fentanilo, la imposibilidad de dosificarlo con precisión y la frecuencia con la que se mezclan drogas en el mercado ilegal, contribuyen al alto riesgo de sobredosis asociado con su uso indebido. Al igual que con otros opioides, el tratamiento de la sobredosis de fentanilo precisa la administración oportuna de naloxona (antagonista de MOR) por vía parenteral o intranasal<sup>3</sup>. La naloxona, que también tiene una afinidad muy alta por MOR, desplaza al fentanilo del receptor, restableciendo de esta manera la respiración (además de desencadenar una abstinencia aguda de opioides).

Los casos clínicos y los informes de casos han indicado que la sobredosis de fentanilo a menudo requiere múltiples administraciones de naloxona, debido a la duración más breve de la acción de la naloxona ( $t_{1/2}$ : 1,3-2,4 horas) que la del fentanilo ( $t_{1/2}$ : 7-8 horas), que se prolonga aún más por las lentas tasas de aclaramiento del fentanilo en consumidores frecuentes. Además, cuando se inyecta rápidamente fentanilo, puede dar lugar a rigidez de la pared torácica, lo que interfiere aún más con la respiración y exacerba el riesgo de muerte; estos efectos no están mediados por MOR y podrían reflejar mecanismos noradrenérgicos y colinérgicos<sup>9</sup>.

Todo esto genera la necesidad de un mayor desarrollo de tratamientos de sobredosis de fentanilo, tales como formulaciones de naloxona en dosis más altas, autoinyectores que liberen automáticamente naloxona ante una sobredosis inminente, antagonistas opioides de acción prolongada (es decir, nalmefeno), tratamientos contra la rigidez de la pared torácica y medicamentos para estimular la respiración y la oxigenación para tratar las sobredosis por la combinación de opioides con alcohol, benzodiazepinas o estimulantes.

Los estudios de modelización han revelado que la epidemia de muertes por sobredosis de opioides, incluidas las debidas a fentanilo, puede revertirse mediante enfoques múltiples que amplíen el acceso a medicamentos para tratar los trastornos por consumo de opioides y aumenten la persistencia en el tratamiento medicamentoso, y mediante la amplia facilitación del acceso a naloxona para revertir la sobredosis. También exigirá reforzar la capacitación de los profesionales sanitarios en el manejo del dolor, el uso seguro de opioides y en cómo detectar y tratar los trastornos por consumo de sustancias (incluido el OUD).

Es necesaria la asignación de recursos para implementar estas intervenciones, y serían también útiles sistemas de vigilancia oportunos que puedan servir de señales de advertencia temprana respecto a la disponibilidad ilegal de fentanilo u otros opioides en una comunidad. En paralelo, se necesitan intervenciones preventivas para proteger contra el inicio del uso indebido de opioides, reconociendo que los factores socioeconómicos han contribuido a la crisis de opioides y que es necesario abordarlos para prevenir el OUD y otros trastornos por consumo de sustancias a largo plazo.

#### **Nora D. Volkow**

National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

1. US Centers for Disease Control and Prevention. Increase in fatal drug over-doses across the United States driven by synthetic opioids before and during the COVID-19 pandemic. CDC Health Alert Network, December 17, 2020.
2. United Nations. World drug report 2020. <https://wdr.unodc.org/wdr2020/>.
3. Comer SD, Cahill CM. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;106:49-57.
4. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Medications for opioid use disorder save lives. Washington: National Academies Press, 2019.
5. Silverstein SM, Daniulaityte R, Martins SS et al. *Int J Drug Policy* 2019; 74:76-83.
6. Wakeman SE, Chang Y, Regan S et al. *J Addict Med* 2019;13:253-7.
7. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. *Lancet* 2020;395:1938-48.
8. Volkow ND, McLellan AT. *N Engl J Med* 2016;374:1253-63.
9. Torralva R, Janowsky A. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;371:453-75.

DOI:10.1002/wps.20846

(Volkow ND. *The epidemic of fentanyl misuse and overdoses: challenges and strategies. World Psychiatry* 2021;20:195-196)

# Necesidad de investigación del uso terapéutico de drogas psicodélicas con fondos públicos

Una droga psicodélica es aquella que “produce cambios en el pensamiento, el estado de ánimo y la percepción que de otra manera se experimentan raramente, excepto en los sueños, la exaltación contemplativa y religiosa, los destellos de memoria involuntaria vívida y la psicosis aguda”<sup>1</sup>. Tiene este efecto “sin causar adicción física, compulsión, alteraciones fisiológicas importantes, delirio, desorientación o amnesia”<sup>1</sup>.

Los “psicodélicos clásicos” son mescalina, psilocibina, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), dimetiltryptamina (DMT) y sustancias de origen vegetal como la ibogaína y la ayahuasca. Sus estructuras químicas difieren, pero todas actúan sobre el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub><sup>1</sup>. También se incluye la 3,4-metilendioxitamfetamina (MDMA), aunque no produce los efectos perceptuales de los psicodélicos clásicos<sup>2</sup>.

En las últimas dos décadas, ha habido un resurgimiento de la investigación clínica sobre el uso terapéutico de psilocibina y MDMA<sup>2,3</sup>. Esta investigación ha sido alentada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE UU debido a que en los ensayos de fase 2 estas drogas han producido beneficios considerables, respectivamente, en pacientes con depresión resistente al tratamiento y trastorno de estrés postraumático (TEPT)<sup>3</sup>. La financiación para la investigación psicodélica en gran parte ha sido filantrópica, pues la industria farmacéutica no está interesada en fármacos libres de patente.

La nueva investigación psicodélica que se está realizando en las principales universidades de EE UU y Europa incluye ensayos controlados aleatorizados llevados a cabo conforme al estándar requerido para la aprobación por la FDA<sup>3</sup>. Se ha elegido la psilocibina en vez del LSD, porque tiene un periodo de acción más breve (4-6 horas frente a 8-12 horas), están mejor dilucidadas sus características farmacológicas, es menos probable que produzca “viajes malos” y no conlleva el bagaje cultural del LSD<sup>3</sup>. También se han efectuado estudios clínicos sobre psicoterapia asistida por MDMA en pacientes con TEPT.

Si los ensayos de fase 3 confirman los resultados de los estudios de fase 1 y 2, es probable que la psilocibina sea aprobada para la depresión resistente al tratamiento, y para la depresión y ansiedad en pacientes con cáncer terminal. La psicoterapia asistida por MDMA también puede aprobarse para tratar el TEPT.

Un desafío importante en la realización de ensayos aleatorizados controlados con placebo sobre los psicodélicos es que resulta imposible para pacientes y terapeutas no percatarse de a quién se le ha administrado una droga psicodélica<sup>4</sup>. En estudios recientes se ha utilizado un “placebo activo”, como metilfenidato o dextroanfetamina, o se han utilizado dosis bajas, moderadas y altas de la droga psicodélica para ver si los efectos del tratamiento están relacionados con la dosis<sup>5</sup>.

Se ha argumentado<sup>6</sup> que la psilocibina tiene un bajo potencial de abuso, porque no produce euforia en humanos ni autoadministración en animales, y son mucho más bajas las tasas de uso regular de esta droga en encuestas a la población que para el cannabis, cocaína y opioides. Por otra parte, los usuarios desarrollan rápidamente tolerancia a sus efectos por lo que no persisten en su uso.

Studerus et al<sup>4</sup> informaron de muy pocos efectos agudos, subagudos y a largo plazo de la psilocibina en 110 participantes en

estudios de laboratorio que fueron objeto de seguimiento durante 8-16 meses. Este fue un grupo selecto en el que se excluyó a personas con antecedentes familiares o personales de trastornos psiquiátricos y el 40% había utilizado una droga psicodélica por lo menos una vez. Los efectos adversos a corto plazo fueron menores: fatiga, cefalea, falta de energía y dificultad para concentrarse al día siguiente. Once individuos refirieron “cambios negativos en el bienestar psicológico y/o en las funciones mentales” después de la sesión de psilocibina. Uno informó de “inestabilidad emocional persistente, ansiedad y sentimientos depresivos” que “atribuyó a recuerdos reprimidos” liberados por la droga. Se recuperó después de recibir psicoterapia.

La psilocibina se ha descrito como un tratamiento “disruptivo” porque una sola dosis produce una respuesta clínica inmediata —a diferencia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que requieren dos semanas de tratamiento— y sus beneficios persisten durante seis meses en una proporción considerable de pacientes<sup>2,3</sup>. También al parecer actúa por mecanismos diferentes a los de ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)<sup>2</sup>.

Las principales limitaciones de la evidencia actual para las drogas psicodélicas están interconectadas. Ante la falta de interés de la industria farmacéutica, el limitado apoyo de fuentes filantrópicas ha financiado la investigación, restringiéndose los estudios a muestras relativamente pequeñas de pacientes debido al costo de realizar estudios a mayor escala. Las personas que han realizado la investigación creen en la utilidad terapéutica de las drogas psicodélicas. Esto era de esperar, dada la historia de los psicodélicos y los problemas de reputación para realizar investigaciones clínicas sobre ellos.

Si se introducen drogas psicodélicas en la práctica clínica, existe el riesgo de que su uso se adelante a la evidencia sobre su seguridad y eficacia, de una forma muy parecida a como ha ocurrido con el “cannabis medicinal”<sup>7</sup>. Si se aprueba la psilocibina para la depresión resistente al tratamiento, es probable que los pacientes y los prescriptores exijan su uso como tratamiento de primera línea frente a la depresión grave en lugar de requerir que los pacientes no respondan primero a ISRS y otros antidepresivos. No está claro si la FDA y otras agencias reguladoras de medicamentos exigirán estudios sobre la psilocibina como tratamiento de primera línea. También puede haber demandas por utilizar psilocibina fuera de su indicación autorizada para tratar los trastornos de ansiedad. Si se aprueba la psicoterapia asistida por MDMA para tratar el TEPT, puede haber demandas por utilizar MDMA fuera de su indicación autorizada para tratar otros trastornos de ansiedad y depresión. Si se relajan los criterios para determinar quién es un terapeuta calificado, se puede utilizar MDMA para tratar la infelicidad, la ansiedad y la angustia existencial.

Se puede utilizar la evidencia para defender el acceso compasivo a otras drogas psicodélicas, como LSD, mescalina y DMT. No se sabe si el uso de psicodélicos permanecerá bajo supervisión médica para trastornos aprobados, o si se recomendará su uso para fines espirituales y otros fines no médicos. Se puede utilizar una combinación de argumentos libertarios y utilitarios para justificar la legalización del uso de estas drogas por adultos con cualquier

fin, pues producen escaso daño a los usuarios y tienen un bajo potencial de abuso<sup>8</sup>.

También puede haber demandas para el acceso compasivo a drogas psicodélicas de origen vegetal antes de que se tenga cualquier evidencia de las investigaciones. Los estados de EE UU pueden aprobar referendos iniciados por ciudadanos para legalizar el uso médico de hongos y plantas psicodélicas, como la ibogaína y la ayahuasca, apelando a los supuestos efectos putativos sobre el “entorno” de todas las plantas y el concepto erróneo de que los medicamentos derivados de plantas son más inocuos que los productos farmacéuticos “sintéticos”<sup>9</sup>.

Por todos estos motivos, necesitamos financiación pública de evaluaciones independientes sobre la eficacia de las drogas psicodélicas. Los estudios deben incluir un mayor número de pacientes que sean representativos de los trastornos clínicos para los que se pueden usar estas drogas, y deben incluir evaluaciones de seguimiento a más largo plazo de la seguridad y sostenibilidad de los resultados favorables.

## Wayne Hall

University of Queensland National Centre for Youth Substance Use Research, Brisbane, QLD, Australia

1. Grinspoon L, Bakalar J. Psychedelic drugs reconsidered. New York: Basic Books, 1979.
2. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS et al. *Pharmacol Ther* 2019;197:83-102.
3. Bogenschutz MP, Ross S. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;36:361-91.
4. Studerus E, Kometer M, Hasler F et al. *J Psychopharmacol* 2011;25:1434-52.
5. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS et al. *Neuropharmacology* 2018;142:143-66.
6. Strassman RJ. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:577-95.
7. Hall W, Lynskey M. *World Psychiatry* 2020;19:179-86.
8. Yaden D, Anderson D, Mattar M. In: Ellens J, Roberts T (eds). *Psychedelic policy quagmire: health, law, freedom, and society*. Santa Barbara: Praeger, 2015:267-93.
9. Ribeiro S. In: Labate BC, Cavnar C (eds). *Plant medicines, healing and psychedelic science*. Cham: Springer International, 2018:133-49.

DOI:10.1002/wps.20847

(Hall W. *The need for publicly funded research on therapeutic use of psychedelic drugs*. *World Psychiatry* 2021;20:197-198)

## Justificación y utilidad de la inclusión del trastorno por videojuegos en la CIE-11

Los videojuegos se encuentran entre los productos electrónicos de consumo más populares en el mundo. Están teniendo un atractivo masivo cada vez mayor como actividad recreativa interactiva, en la que uno puede participar individualmente o con otros jugadores, y como entretenimiento pasivo en forma de audiencia de eventos de videojuegos transmitidos, incluidos deportes electrónicos y juegos transmitidos en vivo (por ejemplo, twitch.tv). Los videojuegos modernos ofrecen una amplia gama de experiencias únicas y altamente inmersivas. Las consolas portátiles y los dispositivos inteligentes han promovido la ubicuidad de los videojuegos al hacerlos fácilmente accesibles en casi cualquier lugar.

Los juegos pueden producir numerosos beneficios para muchos jugadores, incluida la satisfacción de necesidades psicológicas de relación social, autonomía y competencia. Sin embargo, durante las últimas tres décadas, ha habido un creciente interés por la investigación del fenómeno de los videojuegos problemáticos. Los estudios de encuestas y los informes de casos clínicos han puesto de relieve que algunas personas experimentan dificultades para regular su participación en las actividades de videojuegos y juegan en un grado excesivo, lo que resulta en síntomas mentales y físicos, así como deterioro funcional<sup>1,2</sup>. Un metaanálisis<sup>3</sup> informó que la prevalencia mundial de videojuegos problemáticos, según la definición de los criterios de adicción estándar, se puede estimar en 1-2%.

El trastorno de los juegos de internet se consideró como un trastorno mental potencial en el DSM-5, pero se decidió incluirlo solo como trastorno para estudio adicional. Los criterios del DSM-5 fueron consistentes con el consumo de sustancias y los trastornos adictivos, incluida la referencia a la pérdida de control, tolerancia y abstinencia. El trastorno por videojuegos se incluye actualmente en la CIE-11 entre los “trastornos debidos a conductas adictivas”. Aquí describimos el enfoque adoptado en la CIE-11.

En la CIE-11, el trastorno por videojuegos se define como un patrón disfuncional del juego, caracterizado por: a) control deficiente (por ejemplo, intentos fallidos para suspender o disminuir la participación en el juego; participación en el juego de manera más prolongada o intensiva de la planeada; b) se da una prioridad

creciente al videojuego al grado que se prioriza sobre otros intereses de la vida y actividades cotidianas; y c) participación continua en videojuegos a pesar de las consecuencias negativas para el individuo y sus conocidos. Para cumplir el diagnóstico, el patrón de juego desadaptativo debe ser continuo o episódico y recurrente, manifestarse durante un periodo prolongado de tiempo (típicamente 12 meses) y causar angustia psicológica o deterioro significativo en el ámbito personal, familiar, social, profesional y/u otras áreas importantes de funcionamiento.

Es decisivo resaltar varias características. En primer lugar, las guías incluyen solo algunos requisitos esenciales, por lo que son prácticas para su uso en múltiples contextos por diferentes profesionales de la salud. En segundo lugar, las guías no incluyen abstinencia y tolerancia, pues no son relevantes para los videojuegos<sup>4</sup>. En tercer lugar, el énfasis en el deterioro funcional es clave para distinguir entre las personas con trastorno por videojuego y la gran proporción de individuos que participan en patrones de videojuego intensos o persistentes (por ejemplo, 20-30 horas por semana) sin experimentar consecuencias negativas asociadas<sup>5</sup>.

La decisión de introducir el trastorno por videojuego en la CIE-11 se basó en estudios epidemiológicos, clínicos y neurobiológicos, así como en datos obtenidos de proveedores de tratamiento<sup>1,2</sup>. Estas líneas de evidencia han demostrado consistentemente que los comportamientos de juego problemáticos están asociados con una variedad de resultados negativos (por ejemplo, depresión del estado de ánimo, desempeño laboral deficiente y calificaciones escolares deficientes, dormir peor, conflictos interpersonales). Además, hay una demanda creciente de tratamiento a nivel internacional para problemas relacionados con los videojuegos, en particular en adolescentes y jóvenes, y un número creciente de estudios clínicos incluyen pacientes autoreferidos que buscan ayuda para estos problemas<sup>6</sup>. Los estudios publicados sobre tratamiento, aunque todavía están en desarrollo, indican que algunas terapias dirigidas a los mecanismos subyacentes al trastorno por videojuego y que promueven estrategias de afrontamiento adaptativas pueden tener resultados positivos a largo plazo<sup>7</sup>.

Aunque existe un acuerdo creciente entre investigadores y profesionales clínicos, en las áreas de psiquiatría, psicología clínica y salud pública, de que los daños relacionados con los videojuegos constituyen un importante problema de salud mental<sup>1,2,8</sup>; una preocupación clave es la posibilidad de que este diagnóstico conduzca a medicalización, políticas y tratamiento inadecuados<sup>9</sup>. En concreto, algunos investigadores han argumentado que la introducción de la categoría diagnóstica de trastorno por videojuego puede fomentar la patologización de todas las formas de comportamientos relacionados con el videojuego, incluidas las actividades seguras o adaptativas. Sin duda es importante que las guías clínicas definan y delimiten cuidadosamente la participación perjudicial y patológica en videojuegos, de aquellos comportamientos consistentes con una pasión o un pasatiempo saludable. Tales consideraciones son decisivas para garantizar la validez clínica y la utilidad de un diagnóstico clínico<sup>5</sup>. En la CIE-11, esta delimitación importante incluye una referencia explícita al deterioro funcional causado por los videojuegos.

Un reciente estudio Delphi<sup>4</sup> proporciona más apoyo al enfoque de la CIE-11 para el trastorno por videojuego. En este estudio participó un panel representativo e internacional de expertos a los que se les pidió que hicieran una evaluación crítica, en base a la evidencia disponible, de todos los criterios propuestos para el trastorno por videojuego de acuerdo con su validez diagnóstica (definida como el grado en que un criterio específico es una característica del trastorno), utilidad clínica (definida como la medida en que un criterio específico es capaz de distinguir la conducta normal de la problemática), y el valor pronóstico (definido como la medida en que un criterio específico es crucial para predecir la cronicidad del trastorno). Siguiendo el método estructurado e iterativo del consenso de expertos de Delphi, el estudio indicó que hubo un fuerte acuerdo sobre las pautas de la CIE-11 para el trastorno por videojuego, y que estas pautas permitirían un diagnóstico clínicamente válido y relevante del trastorno por videojuego sin patologizar el juego sano.

La inclusión del trastorno por videojuego en la CIE-11 es un paso importante para cumplir los retos globales relacionados con el uso nocivo excesivo de las tecnologías digitales. Esto incluye el desarrollo de un modelo de salud pública que identifique y promueva medidas para reducir los daños relacionados con el videojuego<sup>8</sup>. Además, el reconocimiento del trastorno por videojuego promueve el valor de múltiples esfuerzos de investigación, dirigidos a evaluar la eficacia y efectividad de las intervenciones preventivas y clínicas, y dilucidar los mecanismos etiológicos (por ejemplo, factores relacionados con la personalidad, ambientales y neurobiológicos) que afectan al inicio, mantenimiento y progresión del

trastorno. Los esfuerzos de investigación que deben promoverse son también los dirigidos a replantear cómo mapear los efectos de los videojuegos en niños y adolescentes, en particular con respecto a los géneros de juegos más populares.

El reconocimiento del trastorno por videojuego probablemente aliente los pasos hacia mayores medidas de responsabilidad social, ya sea aplicadas por el gobierno y/o desarrolladas en la propia industria de videojuegos. Los productos de videojuegos en la actualidad en gran parte no están regulados, a pesar de la preocupación de que algunos sistemas de compra dentro del videojuego (por ejemplo, las “cajas de botín”) son similares a las apuestas electrónicas y pueden explotar económicamente a jugadores vulnerables. La ayuda importante que la industria puede brindar incluye compartir datos telemétricos, revelar las características del diseño del producto y/o el acceso a poblaciones especiales (por ejemplo, usuarios muy involucrados).

Estos esfuerzos de colaboración ayudarán en última instancia a las personas que son vulnerables o se ven afectadas por problemas relacionados con los videojuegos, al tiempo que reconocen el estado cultural popular y el disfrute de las experiencias del juego para la mayoría de las personas.

**Joël Billieux<sup>1,2</sup>, Dan J. Stein<sup>3</sup>, Jesus Castro-Calvo<sup>4</sup>, Susumu Higushi<sup>5</sup>, Daniel L. King<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Psychology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; <sup>2</sup>Centre for Excessive Gambling, Lausanne University Hospitals, Lausanne, Switzerland; <sup>3</sup>South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>4</sup>Department of Personality, Assessment, and Psychological Treatments, University of Valencia, Valencia, Spain; <sup>5</sup>National Hospital Organization Kurihama Medical and Addiction Center, Yokosuka, Japan; <sup>6</sup>College of Education, Psychology, and Social Work, Flinders University, Adelaide, SA, Australia

1. Saunders JB, Hao W, Long J et al. *J Behav Addict* 2017;6:271-9.
2. Rumpf HJ, Achab S, Billieux J et al. *J Behav Addict* 2018;7:556-61.
3. Stevens MWR, Dorstyn D, Delfabbro P et al. *Aust N Z J Psychiatry* (in press).
4. Castro-Calvo J, King DL, Stein D et al. *Addiction* (in press).
5. Billieux J, Flayelle M, Rumpf HJ et al. *Curr Addict Rep* 2019;6:323-30.
6. Müller KW, Dreier M, Duvén E et al. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e244-51.
7. Wölfling K, Müller KW, Dreier M et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1018-25.
8. Stein DJ, Billieux J, Bowden-Jones H et al. *World Psychiatry* 2018;17:363-4.
9. Van Rooij AJ, Ferguson CJ, Carras MC et al. *J Behav Addict* 2018;7:1-9.

DOI:10.1002/wps.20848

*(Billieux J, Stein DJ, Castro-Calvo J, Higushi S, King DL. Rationale for and usefulness of the inclusion of gaming disorder in the ICD-11. World Psychiatry 2021;20:198–199)*

## Psiquiatría preventiva: un plan para mejorar la salud mental de los jóvenes

Paolo Fusar-Poli<sup>1-3</sup>, Christoph U. Correll<sup>4-7</sup>, Celso Arango<sup>8-10</sup>, Michael Berk<sup>11-14</sup>, Vikram Patel<sup>15,16</sup>, John P.A. Ioannidis<sup>17-19</sup>

<sup>1</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>3</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>5</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>6</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>7</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>8</sup>Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; <sup>9</sup>Instituto de Investigaciones en Salud (IiGSM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; <sup>10</sup>Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España; <sup>11</sup>Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation, School of Medicine, Deakin University, Barwon Health, Geelong, VIC, Australia; <sup>12</sup>Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>13</sup>Orygen Youth Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>14</sup>Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>15</sup>Department of Global Health and Social Medicine, Harvard University T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; <sup>16</sup>Department of Global Health and Population, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA; <sup>17</sup>Stanford Prevention Research Center, Department of Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA; <sup>18</sup>Department of Biomedical Data Science, Stanford University, Stanford, CA, USA; <sup>19</sup>Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University, Stanford, CA, USA

*Los enfoques preventivos últimamente han ganado terreno para mejorar la salud mental de los jóvenes. En este artículo, evaluamos primeramente los fundamentos conceptuales de la psiquiatría preventiva, abarcando los modelos de salud pública de Gordon, el Instituto de Medicina de Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud y los modelos de salud mental satisfactoria, así como los modelos de estadificación clínica que tienen en cuenta el neurodesarrollo. A continuación, revisamos la evidencia que respalda la prevención primaria de trastornos mentales psicóticos, bipolares y comunes, y la promoción de una buena salud mental como estrategias transformadoras potenciales para reducir la incidencia de estos trastornos en los jóvenes. Dentro de las estrategias indicadas, el paradigma de alto riesgo clínico de psicosis ha recibido la validación más empírica, mientras que los estados de alto riesgo clínico de trastornos mentales bipolares y comunes se están convirtiendo cada vez más en un foco de atención. Las estrategias selectivas en su mayor parte se han dirigido a la vulnerabilidad familiar y a las exposiciones a riesgos no genéticos. El cribado selectivo y las intervenciones psicológicas/psicoeducativas en subgrupos vulnerables pueden mejorar los síntomas de ansiedad/depresión, pero no está documentada su eficacia para reducir la incidencia de trastornos mentales psicóticos/bipolares/comunes. El ejercicio físico selectivo puede reducir la incidencia de trastornos de ansiedad. Las intervenciones psicológicas/psicoeducativas universales pueden mejorar los síntomas de ansiedad pero no prevenir los trastornos de ansiedad/depresión, mientras que el ejercicio físico universal puede reducir la incidencia de los trastornos de ansiedad. Los enfoques de salud pública universal dirigidos al entorno escolar o a los factores determinantes sociales (demográficos, económicos, de vecindario, ambientales, sociales/culturales) de los trastornos mentales tienen el máximo potencial para reducir el perfil de riesgo de la población en su conjunto. El enfoque para la promoción de la buena salud mental está actualmente fragmentado. Aprovechamos el conocimiento obtenido de la revisión para desarrollar un plan para la investigación y práctica futuras de la psiquiatría preventiva en los jóvenes: integración de modelos universales y específicos; avance del conocimiento epidemiológico multivariable, transdiagnóstico y de múltiples criterios de valoración; prevención sinérgica de trastornos mentales comunes e infrecuentes; prevención conjunta de la morbilidad física y de salud mental; implementación del pronóstico estratificado/personalizado; establecimiento de intervenciones preventivas basadas en la evidencia; desarrollo de un marco ético, mejora de la prevención a través de la educación/formación; consolidación de la rentabilidad de la psiquiatría preventiva; y reducción de las desigualdades. Estos objetivos solo pueden lograrse a través de una respuesta urgente a nivel individual, social y global, que fomente una colaboración vigorosa entre los sectores científico, sanitario, social y gubernamental para implementar la psiquiatría preventiva, pues hay mucho en juego para los jóvenes con trastornos mentales emergentes o en riesgo de padecerlos.*

**Palabras clave:** Jóvenes, prevención, trastornos mentales, psiquiatría preventiva, psicosis, trastorno bipolar, ansiedad, depresión, medicina basada en la evidencia, neurodesarrollo, niños, adolescentes.

**(Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C, Berk M, Patel V, Ioannidis JPA. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. World Psychiatry 2021;20:200-221)**

Según el último estudio de la Carga Global de Enfermedad de la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente mil millones de personas de la población global total (7.500 millones) se ven afectadas por algún trastorno mental<sup>1</sup>, incluidos trastornos psicótico, bipolar o trastornos mentales comunes como depresión y ansiedad. En general, aproximadamente un 50% de los trastornos mentales comienzan hacia los 14 años de edad, y el 75% comienza hacia los 24 años<sup>2,3</sup>. Las personas jóvenes representan un 41% de la población global actual (0-14 años: 25,4% y 15-24 años: 15,5%<sup>4</sup>). Con razón, los trastor-

nos mentales se han denominado “las enfermedades crónicas de los jóvenes”<sup>5</sup>.

Después de su inicio, los trastornos mentales suelen persistir, alterando la capacidad de los jóvenes para desarrollar su potencial<sup>6,7</sup>, limitando el acceso a la atención sanitaria mental<sup>8</sup> y física<sup>9-12</sup>, y exponiéndolos a una educación deficiente y a menos oportunidades laborales<sup>13</sup>, estigma, aislamiento social, discriminación y violación de derechos humanos<sup>14-16</sup>. Los jóvenes que padecen trastornos mentales tienen riesgos más elevados de morbilidad y mortalidad por cualquier motivo (incluido el suicidio<sup>17</sup>) que la población en general,

lo que se traduce en una notable reducción de 10 a 20 años en la esperanza de vida<sup>18</sup>.

La salud mental de la generación más joven, y de hecho de nuestro futuro, ya es frágil y está amenazada por fuerzas mundiales excepcionales como la pandemia en curso, migraciones de la población, incertidumbres económicas, la sustentabilidad de los ecosistemas y el cambio climático<sup>19</sup>. Es necesaria una respuesta urgente a nivel individual, social y global para reducir la incidencia y la carga de trastornos mentales en los jóvenes<sup>6,20</sup>. Los enfoques preventivos en psiquiatría quedaron rezagados con respecto a la medicina somática<sup>21</sup> y surgieron hace

apenas algunas décadas, ganando cada vez más terreno. Al mismo tiempo, los avances futuros exigen continuar los esfuerzos para identificar y superar sus limitaciones.

En este artículo se abordan estas cuestiones, con un enfoque en la reducción de la incidencia de trastornos psicóticos, bipolares y mentales comunes. Primero resumimos los fundamentos conceptuales de la psiquiatría preventiva y luego evaluamos la evidencia que respalda diferentes enfoques preventivos en personas jóvenes, así como sus limitaciones actuales. El conocimiento revisado se utiliza a continuación para desarrollar un plan para futuras investigaciones y prácticas preventivas para mejorar la salud mental de los jóvenes.

## DEFINICIÓN DE PSIQUIATRÍA PREVENTIVA

En esta sección se revisan los conceptos y marcos fundamentales de la psiquiatría preventiva que tienen relevancia para evaluar la evidencia y las limitaciones de la prevención en poblaciones jóvenes y fundamentar la investigación futura.

### Modelo de salud pública

Se llevan preconizando “posibles medidas de prevención”<sup>22</sup> para los trastornos mentales desde finales del siglo XIX. A principios del siglo XX, un individuo con la experiencia vivida de un trastorno mental inició el movimiento de la higiene mental<sup>23</sup>, que generó nuevas prácticas comunitarias para prevenir los trastornos mentales en jóvenes<sup>24</sup>, estableciendo los principios preliminares de salud pública<sup>25</sup> de la psiquiatría preventiva<sup>26</sup>. Por consiguiente, desde el punto de vista histórico, los usuarios de servicios y la comunidad han sido actores clave en el desarrollo de la psiquiatría preventiva, una disciplina que está íntimamente relacionada con los valores sociales y culturales.

Los primeros trabajos de Leavell y Clark (de mediados del siglo XX) introdujeron una clasificación de la prevención en medicina<sup>27</sup>, que se ajustó a las fases de pre-patogenia (prevención primaria: promoción de la salud y protección específica) y patogenia (prevención secundaria y terciaria) de la sífilis<sup>28</sup>. Caplan, en 1964, clasificó la prevención en salud mental de la siguiente manera: a) prevención primaria, que “tiene como objetivo reducir la incidencia de nuevos casos de trastorno

mental y discapacidad en una población”; b) prevención secundaria, que tiene como “objetivo reducir la duración de los casos (y por tanto la prevalencia) de los trastornos mentales, que inevitablemente ocurrirán a pesar de los programas de prevención primaria”; c) prevención terciaria, que tiene como “propósito reducir la tasa comunitaria de defecto residual, que es una secuela de la enfermedad mental aguda”<sup>29</sup>.

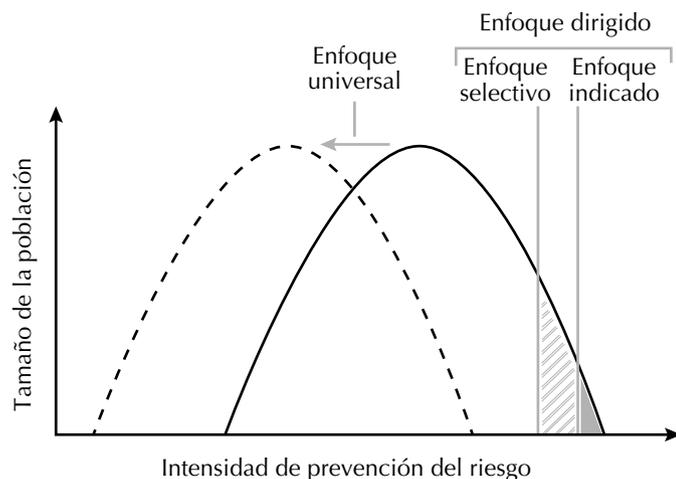
En 1978, Strasser introdujo un cuarto nivel de “prevención primordial” para denotar actividades que impedían la penetración y aparición de factores de riesgo (los factores de riesgo aumentan la probabilidad de eventos clínicos, mientras que los factores protectores disminuyen esta probabilidad) en la población misma, en contraposición a la prevención primaria que aborda los factores de riesgo para prevenir enfermedades<sup>30</sup>. Por último, Bradford Hill definió nueve criterios que pueden considerarse para lidiar con la difícil cuestión de la causalidad versus la asociación simple: fuerza de la asociación, consistencia en diferentes situaciones, especificidad y temporalidad entre exposición y resultados, gradiente biológico, plausibilidad biológica, coherencia con el conocimiento actual, experimento (en ensayos de laboratorio aleatorizados) y analogía con clases similares de exposiciones y resultados<sup>31,32</sup>.

### Modelo de Gordon

La formulación original del modelo de salud pública estaba orientada a la enfermedad, basándose en la linealidad meca-

nista de las enfermedades infecciosas y la identificación de un inicio biológico claro. También ignoraba el conocimiento epidemiológico sobre asociaciones estadísticas entre factores de riesgo/protectores y eventos clínicos, así como etiopatologías multifactoriales con un largo periodo de latencia<sup>33</sup>. Asimismo, varios trastornos pueden ser factores de riesgo para otros trastornos, por lo que todos los tratamientos podrían potencialmente etiquetarse como intervenciones preventivas.

En 1983, Gordon<sup>33</sup> abordó estas cuestiones en el contexto de las enfermedades físicas, reservando el término prevención para los individuos que no “sufrían ningún malestar o discapacidad por la enfermedad o el trastorno a prevenir”, excluyendo así la prevención terciaria al igual que los antecedentes como síndromes de alto riesgo clínico (véase más adelante). Asimismo, Gordon señaló que las definiciones de prevención de salud pública tenían escasa correspondencia con las intervenciones ofrecidas, y propuso una clasificación alternativa triple basada en los costos y beneficios de implementar la intervención: a) prevención universal, “una medida deseable para todos”, incluyendo acciones para el público en general que, en muchos casos, se pueden “aplicar sin asesoramiento o asistencia profesional”; b) prevención selectiva, “un procedimiento que puede recomendarse solo cuando el individuo es miembro de un subgrupo de la población cuyo riesgo de enfermar es superior a la media”; c) medidas preventivas indicadas, que “son aconsejables solo para personas que, en el examen, manifiestan un factor de riesgo, condición



**Figura 1** Prevención universal, selectiva e indicada. Los enfoques selectivos e indicados dirigidos tienen como objetivo reducir el riesgo entre quienes tienen más a ganar y, por lo tanto, llegan a una pequeña proporción de la población. Los enfoques universales tienen como objetivo modificar el perfil de riesgo de toda la población.

**Tabla 1** Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los enfoques preventivos para los trastornos mentales<sup>36</sup>

Clasificación de la prevención de salud pública	Clasificación de la prevención de Gordon <sup>33</sup> , modificada por el US Institute of Medicine <sup>34</sup>
La <b>prevención primaria</b> busca prevenir la aparición (incidencia) de un trastorno o enfermedad	<p>La <b>prevención universal</b> se define como aquellas intervenciones que se dirigen al público en general o a un grupo de población completo que no ha sido identificado sobre la base de un mayor riesgo</p> <p>La <b>prevención selectiva</b> se dirige a individuos o subgrupos de la población cuyo riesgo de desarrollar un trastorno mental es significativamente más alto que el promedio, como demuestran los factores de riesgo biológicos, psicológicos o sociales</p> <p>La <b>prevención indicada</b> se dirige a personas de alto riesgo que se identifican con signos o síntomas mínimos pero detectables que presagian un trastorno mental, o marcadores biológicos que indican predisposición a los trastornos mentales, pero que no cumplen los criterios diagnósticos para el trastorno en ese momento</p>
La <b>prevención secundaria</b> busca reducir la tasa de casos establecidos del trastorno o enfermedad en la población (prevalencia) mediante la detección y el tratamiento precoces de las enfermedades diagnosticables	
La <b>prevención terciaria</b> consiste en intervenciones que reducen la discapacidad, mejoran la rehabilitación y previenen recaídas y recidivas de la enfermedad	

o anomalía que las identifica, individualmente, como de riesgo suficientemente alto para requerir la intervención preventiva”<sup>33</sup>.

Como se ilustra en la Figura 1, mientras que los enfoques dirigidos (es decir, selectivos y/o indicados) tienen como objetivo reducir el riesgo entre quienes tienen más que ganar y, por lo tanto, llegar a una pequeña proporción de la población, los enfoques universales tienen como objetivo cambiar el perfil de riesgo toda la población.

### Modelo del Instituto de Medicina de EEUU

La clasificación de Gordon no estaba concebida para utilizarse en trastornos mentales. En 1994, el Instituto de Medicina de EEUU<sup>34</sup> señaló que la definición de casuística es más difícil de establecer en psiquiatría que en medicina somática, y que la presentación de síntomas y disfunciones es frecuente aun cuando no se cumplan los criterios diagnósticos (CIE/DSM) para el trastorno mental en cuestión. Por consiguiente, se redefinió la prevención como «la reducción de la incidencia, prevalencia, recurrencia de trastornos mentales, el tiempo de presentación de síntomas, o el estado de riesgo para una enfermedad mental, previniendo o retrasando las recidivas y también disminuyendo el impacto de la enfermedad en la persona afectada, sus familias y la sociedad”<sup>34</sup>. El Instituto permitió intervenciones indicadas para abordar

los antecedentes del trastorno, como síndromes de alto riesgo clínico<sup>34</sup>.

También se reconoció que, aunque algunas personas que reciben intervenciones preventivas indicadas pueden ya tener trastornos mentales comórbidos, si se las selecciona para la intervención en función de tener síntomas tempranos, la intervención todavía se considera preventiva<sup>34</sup>. Kessler y Price<sup>35</sup> posteriormente redefinieron el concepto como prevención primaria de comorbilidades psiquiátricas secundarias.

El Instituto también definió el cribado de la prevención para identificar la exposición al riesgo a nivel de la población (para los esfuerzos de prevención universal, por ejemplo, pobreza, violencia, falta de atención médica) o al nivel de grupo/individuo en riesgo (para los esfuerzos de prevención selectiva, por ejemplo, depresión materna o abuso infantil), o para identificar características centrales/distintivas en individuos de alto riesgo (para la prevención indicada, por ejemplo, síntomas atenuados, deterioro funcional o características fenotípicas tempranas). Los requisitos básicos del cribado preventivo son factores de riesgo/protectores identificables relacionados con un trastorno, la disponibilidad de una herramienta de cribado validada, una intervención eficaz para abordar los factores identificados y mejorar los resultados, pautas sólidas sobre las vías asistenciales después de la detección, amplia aceptabilidad para la población, e implementación dinámica de los procedimientos de detección<sup>34</sup>.

### Modelo de la OMS

En el modelo actual de la OMS (Tabla 1), todas las intervenciones preventivas universales, selectivas e indicadas están incluidas en la prevención primaria<sup>36</sup>, y está permitido que los enfoques indicados se dirijan a antecedentes/síndromes clínicos de alto riesgo (véase más adelante).

La OMS clasifica el manejo de los trastornos mentales como un proceso continuo que abarca prevención (enfoques complementarios universales, selectivos e indicados), tratamiento (prevención secundaria y tratamiento temprano o estándar) y rehabilitación (prevención terciaria y atención a largo plazo). Los límites conceptuales entre “intervenciones” preventivas (en “individuos”) y “tratamientos” (en “pacientes”), particularmente en el manejo temprano<sup>37</sup>, son a veces porosos y están asociados con varios aspectos empíricos, éticos y sociales.

### Prevención de trastornos mentales vs. promoción de una buena salud mental

La OMS define ampliamente la buena salud mental como “un estado de bienestar en el que el individuo se da cuenta de sus propias capacidades, puede hacer frente a las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera y puede contribuir a su comunidad”<sup>36</sup>. Por tanto, la salud mental es mucho más que la ausencia de trastornos mentales.

La buena salud mental y los trastornos mentales, aunque están interrelacionados, no se encuentran en un continuo unidimensional. Por ejemplo, la evidencia empírica ha asociado niveles individuales de creatividad con trastornos psicóticos o bipolares<sup>38,39</sup>, y esta asociación ha sido confirmada recientemente a nivel genético<sup>40</sup>. Por el contrario, las personas sin trastornos mentales no necesariamente tienen buena salud mental. Los jóvenes con un desarrollo normal pueden mostrar una ansiedad leve reactiva o depresión como estrategias de adaptación fisiológica destinadas a evitar el daño y extinguir las conductas desadaptativas<sup>41</sup>.

Por lo tanto, la promoción de la salud mental puede implementarse en todas las etapas ilustradas en la Figura 2 (por ejemplo, desde personas sanas a individuos afectados por trastornos mentales crónicos)<sup>34</sup>, y no solo durante la fase prepatológica (es decir, en los enfoques preventivos primarios, como señalaron Leavell y Clark<sup>27</sup>). La promoción de una buena salud mental también podría mejorarse al mejorar la salud física, dada la estrecha relación entre estos dos dominios<sup>42</sup>.

### Prevención de trastornos mentales en jóvenes durante el neurodesarrollo

Como señaló Clark<sup>28</sup>, la prevención “requiere conocimiento de la evolución natural” de una enfermedad. Los trastornos psicóticos son poco frecuentes antes de los 14 años<sup>43</sup>; su incidencia alcanza un máximo

en el grupo de edad de 15 a 35 y disminuye después de los 35 años<sup>44</sup>. La edad promedio a la que se inicia el trastorno bipolar es a los 23 años, con un amplio rango (de 9 a 37)<sup>45</sup>. La edad media de aparición es más temprana para los trastornos de ansiedad (11 años de edad) frente a la depresión mayor (32 años)<sup>2</sup>. El rango de edad de aparición de los trastornos depresivos suele ser más amplio que el de muchos otros trastornos mentales<sup>46</sup>.

En general, se entiende que la fisiopatología de los trastornos psicóticos se origina a partir de varios factores de riesgo/protección genéticos y no genéticos (y sus interacciones) que impactan en el neurodesarrollo<sup>7,47,48</sup>. Las anomalías tempranas de los cambios de maduración aparecen desde la fase ectodérmica hasta el primer año después del nacimiento (impactos de primera ola)<sup>49</sup>. Una fase adicional de cambios neurobiológicos significativos va desde la mitad de la infancia a través de la pubertad hasta alrededor de los 25 años (impactos de segunda ola)<sup>47</sup>, cuando el riesgo de aparición del trastorno es máximo. Se han investigado modelos neurobiológicos similares para el trastorno bipolar<sup>50,51</sup> y la depresión<sup>52</sup>.

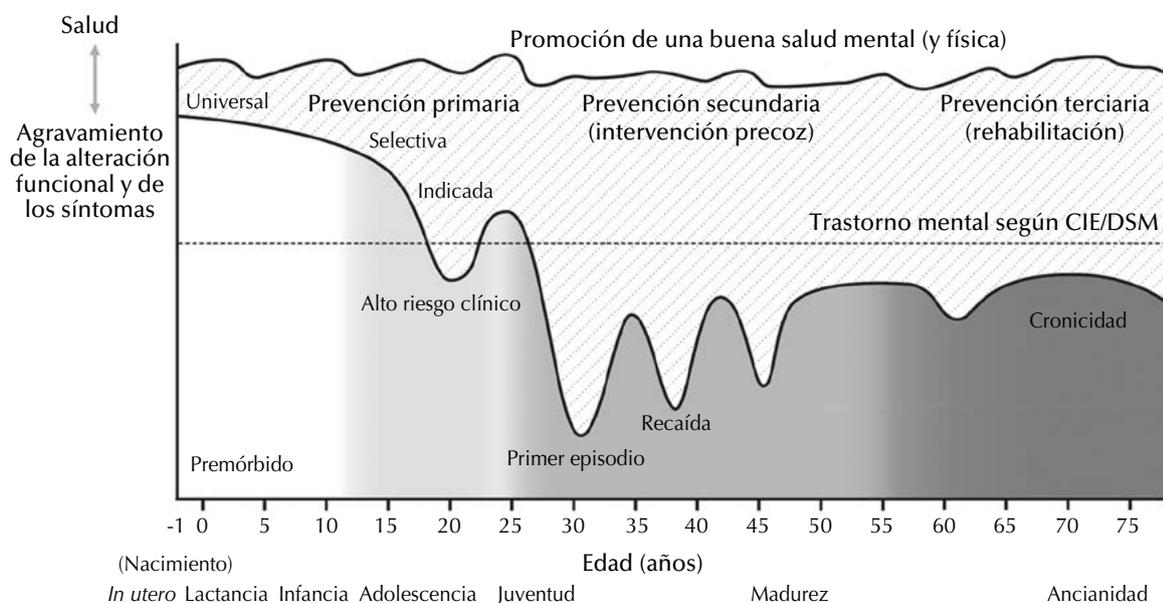
Los modelos de estadificación clínica<sup>53</sup> integran estos hallazgos epidemiológicos y neurobiológicos (Figura 2)<sup>47</sup>. El modelo de estadificación clínica para la psicosis es el más documentado<sup>54,55</sup>, pero también han surgido modelos similares para trastorno bipolar<sup>58-59</sup>, depresivo<sup>60,61</sup> y de ansiedad<sup>62-65</sup>. La etapa premórbida comienza durante el periodo perinatal, suele ser asintomática y,

generalmente, se asocia con preservación del funcionamiento (Figura 2). La acumulación de factores de riesgo adicionales desde la infancia hasta la juventud podría conducir a la aparición de una etapa de alto riesgo clínico (Figura 2), caracterizada por síntomas atenuados que no cumplen con el umbral diagnóstico para los trastornos mentales pero que típicamente se asocian con algún grado de deterioro funcional. Estos síntomas atenuados pueden progresar a continuación a un trastorno mental completamente sintomático, y después persistir hasta la edad adulta, especialmente si se tratan de manera subóptima, dando lugar a una etapa de recaída y finalmente a una etapa crónica (Figura 2).

El periodo de la fase prenatal/perinatal hasta el inicio del primer episodio del trastorno puede representar el intervalo más apremiante de oportunidad preventiva<sup>7,55</sup>. Al integrar el modelo preventivo en un modelo de estadificación clínica que tenga en cuenta el neurodesarrollo, la prevención primaria (universal, selectiva e indicada) y la promoción de una buena salud mental (y física)<sup>7</sup> emergen como estrategias centrales para abordar este intervalo crítico (Figura 2).

### EVIDENCIA QUE APOYA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y LA PROMOCIÓN DE LA SALUD MENTAL EN JÓVENES

En esta sección se analiza la evidencia que respalda las intervenciones preventi-



**Figura 2** Modelo continuo de neurodesarrollo para la prevención de psicosis, trastorno bipolar y trastornos mentales comunes, y para la promoción de una buena salud mental y física.

**Tabla 2** Nivel de evidencia de las intervenciones indicadas disponibles para prevenir (reducir la incidencia) trastornos psicóticos, bipolar y mentales comunes (depresión/ansiedad) en personas jóvenes

	Trastornos psicóticos	Trastorno bipolar	Depresión/trastorno de ansiedad
<b>Objetivo</b>	Alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P) <sup>72****</sup>	Estados de riesgo bipolar <sup>97,105*</sup> , pródromo bipolar <sup>103,104*</sup>	No disponible
<b>Detección</b>			
Derivación, enriquecimiento del riesgo	Sospecha de riesgo de psicosis, 15% a los 3 años <sup>82****</sup>	Sospecha de riesgo bipolar	Detección en escuelas, universidades o en atención primaria <sup>114,115****</sup>
Instrumentos de detección (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo)	Varios, pero validación deficiente (67-100%, 39-100%, 24-100%, 58-100%) <sup>83**</sup>	BPSS-AS-P (datos no disponibles) <sup>103*</sup>	Algunos, pero ninguno validado (datos no disponibles) <sup>114****</sup>
Duración de síntomas atenuados	709 días <sup>72****</sup>	107,9 meses <sup>98****</sup>	No disponible
Edad media (DE) o rango	21 (3,2) años <sup>72****</sup>	16-23 años <sup>103-105*</sup>	18-25 años <sup>113****</sup>
<b>Pronóstico</b>			
Instrumentos de evaluación (precisión)	CAARMS <sup>287****</sup> , SIPS <sup>288****</sup> , DSM-5 APS <sup>288****</sup> (0,90 agrupados a los 38 meses) <sup>74****</sup> No se recomienda fuera de muestras clínicas <sup>74****</sup>	BPSS-FP (datos no disponibles) <sup>104*</sup> , SIBARS (0,7 a los 18 meses) <sup>105*</sup> Utilizado solo en muestras clínicas <sup>104,105*</sup>	No disponible
Riesgo de transición	17% a 1 año; 22% a 3 años (BLIPS>APS>GRD) <sup>88****</sup>	14% a 1 año <sup>289*</sup> ; 23% a 2 años <sup>105*</sup>	No disponible
<b>Intervención</b>			
Tipo de intervención (eficacia)	Intervenciones basadas en necesidades, psicoterapia, farmacoterapia, combinaciones (sin evidencia de mayor eficacia para prevenir la psicosis o mejorar otros resultados) <sup>93,94****, 72,251****</sup>	Terapia centrada en la familia (tiempo de recuperación reducido, sin efecto sobre la incidencia del trastorno bipolar) <sup>106*</sup> Psicoterapia individual (sin eficacia sobre los síntomas afectivos) <sup>107*</sup>	Psicoterapia/psicoeducación (reducción de la gravedad de los síntomas depresivos/ansiedad <sup>113,115****</sup> , pero no con psicoeducación digital <sup>119****</sup> y no en entornos humanitarios <sup>120****</sup> ; sin evidencia de efecto sobre la incidencia de trastornos depresivos/ansiedad <sup>113,115****</sup> )

\*Estudio único, \*\*revisión sistemática, \*\*\*metaanálisis, \*\*\*\*revisión general. APS, síntomas psicóticos atenuados; BLIPS, síntomas psicóticos intermitentes breves limitados; BPSS-AS-P, Escala de Síntomas de Pródromos Bipolares - Formato Abreviado para Pacientes; BPSS-FP, Entrevista y Escala de Síntomas de Pródromos Bipolares - Prospectiva Completa; CAARMS, Evaluación Integral de Estados Mentales de Riesgo; GRD, riesgo genético y síndrome de deterioro; SIBARS, Entrevista Semiestructurada para Estados de Riesgo Bipolar; SIPS, Entrevista Estructurada para Síndromes de Riesgo de Psicosis.

vas indicadas, selectivas y universales, y la promoción de una buena salud mental, reflejando la amplitud creciente de estas estrategias desde subgrupos relativamente pequeños hasta la población en general (Figura 1).

### Intervenciones preventivas indicadas

En la Tabla 2 se resume la evidencia disponible que respalda las intervenciones preventivas indicadas para los trastornos psicóticos, bipolares y mentales comunes.

#### Psicosis

La prevención indicada de la psicosis tuvo su origen en Australia hace aproximadamente 25 años<sup>66</sup> y posteriormente ganó terreno a nivel mundial, dando lugar a la implementación de servicios especializados<sup>67</sup> que atendieron –según una encuesta

realizada en 2017-2018– a más de 22.000 jóvenes en Europa Occidental (51,1%), Norteamérica (17,0%), Asia oriental (17,0%), Australia (6,4%), Sudamérica (6,4%) y África (2,1%)<sup>67</sup>. La consolidación de este paradigma en la práctica clínica ha repercutido en las guías clínicas y manuales diagnósticos nacionales<sup>68</sup> e internacionales<sup>69</sup> (por ejemplo, el síndrome de psicosis atenuada del DSM-5<sup>70</sup>), aunque no en todas partes<sup>71</sup>.

Los individuos jóvenes (típicamente de 14-35 años, media de edad 21 años<sup>72</sup>) con alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P)<sup>73,74</sup> acumulan varios factores de riesgo para el trastorno<sup>44,75,76</sup>, lo que puede dar lugar a alteraciones funcionales<sup>77</sup> y la aparición de síntomas psicóticos atenuados<sup>78</sup> (que duran un promedio de 2 años<sup>72</sup>). Debido a estos problemas, estas personas suelen buscar ayuda<sup>79</sup>, incluso en servicios clínicos especializados de CHR-P cuando están disponibles<sup>67,80,81</sup>.

La detección de individuos con CHR-P no es sistemática y se basa principalmente

en derivaciones de pacientes ante la sospecha de riesgo de psicosis por varias agencias y estrategias de muestreo idiosincrásicas. Esta fase de reclutamiento, no obstante, conduce a un enriquecimiento considerable del riesgo en las muestras de pacientes que buscan ayuda<sup>82</sup>. Aunque se han evaluado varios instrumentos de detección para CHR-P, su validación en la actualidad es limitada<sup>83</sup>.

En las clínicas de CHR-P, los individuos que buscan ayuda son objeto de una evaluación psicométrica semiestructurada con instrumentos validados, que proporcionan una estimación a nivel de grupo para predecir psicosis (es decir, en riesgo frente a no en riesgo)<sup>74</sup>. Los criterios de CHR-P están sólidamente relacionados con la aparición de psicosis (odds ratio, OR=9,32)<sup>44</sup> en muestras clínicas de alto riesgo (pero no en la población general<sup>84</sup>), mientras que no pueden predecir nuevos casos de trastornos mentales bipolares o comunes<sup>85,86</sup>.

En muestras de CHR-P, la mayoría (~85%) de los individuos presenta síntomas

psicóticos atenuados (APS), ~10% con síntomas psicóticos francos de corta duración (síntomas psicóticos intermitentes breves y limitados, BLIPS), y ~5% con rasgos esquizotípicos o un familiar afectado de psicosis junto con deterioro funcional (riesgo y deterioro genético, GRD)<sup>72</sup>. Puesto que la mayoría de los individuos (68%) con BLIPS también cumplen los criterios de la CIE-10 para un trastorno psicótico agudo y transitorio<sup>87</sup>, las intervenciones en personas con CHR-P se extienden más allá de la prevención primaria indicada (para APS y GRD) hasta la prevención secundaria (para BLIPS). El riesgo general de desarrollar psicosis (22% a los 3 años) difiere entre estos tres subgrupos<sup>88</sup>.

La transición a la psicosis se asocia con resultados clínicamente significativos de la vida real<sup>89</sup> y está modulada por los niveles iniciales de síntomas psicóticos positivos (OR=2,56) y negativos (OR=2,68) atenuados, mientras que el buen funcionamiento reduce el riesgo (OR=0,59)<sup>44</sup>.

La prevención indicada implementada en los servicios de CHR-P (la intervención recomendada por NICE es la terapia cognitivo-conductual<sup>68</sup>) tiene el potencial de mejorar los síntomas iniciales, retrasar o prevenir el inicio de la psicosis, disminuir el acceso a la asistencia médica y la duración de la psicosis no tratada (prevención secundaria)<sup>55,90</sup>. Por otra parte, los servicios de CHR-P incorporan sistemáticamente intervenciones integrales basadas en necesidades que se enfocan en los requisitos psicosociales, vocacionales y familiares, así como varias iniciativas de salud pública, como campañas de divulgación en colaboración con la comunidad local (por ejemplo, organizaciones no gubernamentales, centros juveniles, escuelas, universidades, grupos religiosos; minorías de bajos ingresos, raciales/étnicas, sexuales y de género) para fomentar la educación en salud mental (por ejemplo, reduciendo el uso de sustancias ilícitas, mejorando las estrategias de afrontamiento) y promover una buena salud mental (por ejemplo, resiliencia, actitudes de estilo de vida positivas) y salud física<sup>72</sup>.

Los metaanálisis previos de estudios aleatorizados controlados sugirieron un efecto preventivo significativo para las intervenciones psicológicas<sup>91,92</sup>. Sin embargo, el metaanálisis en red más actualizado<sup>93</sup> no encontró evidencia sólida a favor de ninguna de estas intervenciones indicadas en comparación entre sí o con intervenciones basadas en las necesidades. Un segundo metaanálisis por pares independiente realizado por el grupo Cochrane

confirmó estos hallazgos, concluyendo que “no había evidencia convincente, imparcial y de alta calidad” que señalara que algún tipo de intervención fuera más eficaz que otra, incluidas las intervenciones basadas en las necesidades<sup>94</sup> (recientemente se publicó otro metaanálisis<sup>95</sup>, pero utilizó datos más antiguos que los mencionados anteriormente<sup>93,94</sup>).

### **Trastorno bipolar**

La prevención indicada en el trastorno bipolar se desarrolló, siguiendo el modelo de CHR-P hace solo quince años<sup>96,97</sup>, y está emergiendo con rapidez<sup>98-101</sup>. La evidencia de apoyo se ha quedado rezagada en relación con la de CHR-P<sup>99,102</sup>.

La detección de un riesgo clínico alto sintomático para trastorno bipolar se complica por su carácter episódico inherente, su larga duración, su naturaleza compleja y la definición del trastorno<sup>98</sup>. Los individuos con riesgo clínico de trastorno bipolar están representados por muestras clínicas de jóvenes que buscan ayuda<sup>97</sup> (media de edad 16-23 años<sup>103-105</sup>), que incluye un subgrupo de individuos con CHR-P<sup>105</sup>, que presentan características de riesgo bipolar atenuado (que dura en promedio 9 años<sup>98</sup>). Se han desarrollado instrumentos de detección autoadministrados, pero requieren validación adicional<sup>103</sup>.

En relación con la evaluación, las manifestaciones tempranas –como alteración del sueño, ansiedad, irritabilidad, características ciclotímicas, síntomas maníacos o hipomaniacos y depresión– no son específicas<sup>100</sup>. Las entrevistas semiestructuradas emergentes pueden evaluar los síntomas maníacos, depresivos y generales subumbral<sup>104</sup> para definir subgrupos de alto riesgo en muestras clínicas: manía subumbral, depresión y características ciclotímicas, riesgo genético y depresión, riesgo genético y características ciclotímicas, episodio mixto subumbral, cambios del estado de ánimo<sup>105</sup>. La validez prospectiva de esos instrumentos está pendiente de validación, a pesar de algunos resultados preliminares prometedores<sup>105</sup>.

La investigación intervencionista es incipiente. Dos estudios aleatorizados controlados llevados a cabo en jóvenes con riesgo genético de trastorno (esquizo) afectivo y síntomas afectivos atenuados señalaron un posible efecto beneficioso de la terapia cognitivo-conductual enfocada en la familia sobre el tiempo de recuperación de los síntomas atenuados<sup>106</sup>, pero no mostraron eficacia sobre la reducción de

la gravedad de los síntomas afectivos<sup>107</sup> o la prevención de la aparición del trastorno bipolar<sup>106</sup>.

### **Trastornos mentales comunes**

La prevención indicada de depresión y trastornos de ansiedad en jóvenes todavía representa un “punto ciego en la atención sanitaria”<sup>108-110</sup> y se ha investigado menos que los enfoques selectivos/universales<sup>111</sup>. También hay cierto grado de solapamiento con la prevención indicada para el trastorno bipolar, pues los episodios depresivos subumbrales/francos (especialmente el fenotipo atípico) y las características ciclotímicas o el riesgo genético de depresión junto con manifestaciones de tipo bipolar ya están incluidas en los criterios clínicos para el riesgo bipolar<sup>112</sup>.

Se han detectado jóvenes<sup>113</sup> con alto riesgo clínico para depresión/trastornos de ansiedad a través de la evaluación psicométrica de síntomas subumbral en escuelas, universidades o atención primaria<sup>114,115</sup>, por lo general después de exámenes selectivos/universales<sup>116</sup>. Sin embargo, los resultados no indican que dicho cribado esté listo para un uso más generalizado. Más allá de estas tentativas, no existen criterios establecidos de alto riesgo clínico para evaluar a los jóvenes con un mayor riesgo de depresión (sin características de riesgo bipolar) o trastornos de ansiedad y predecir sus resultados.

Los primeros metaanálisis no enfocados en individuos jóvenes mostraron que las intervenciones psicológicas indicadas, generalmente basadas en la terapia cognitivo-conductual, pueden reducir la incidencia de depresión<sup>114,117</sup>, y que estas intervenciones pueden implementarse digitalmente de manera efectiva en adultos de mediana edad<sup>118</sup>. Sin embargo, el metaanálisis más reciente enfocado en jóvenes con depresión subumbral inicial (junto con enfoques selectivos/universales) mostró que ninguno de los estudios de intervención psicológica incluidos medía la incidencia de depresión emergente<sup>113</sup>. Otro metaanálisis reciente confirmó que no hay evidencia a favor de la psicoeducación digital sobre ninguna intervención para mejorar los síntomas depresivos en jóvenes<sup>119</sup>.

Los análisis de metarregresión mostraron que las intervenciones psicológicas/psicoeducativas podrían ser eficaces para disminuir la gravedad de algunos síntomas de ansiedad en jóvenes, pero no se pudo extraer ninguna conclusión sobre la prevención de la aparición de los trastornos

**Tabla 3** Nivel de evidencia para las exposiciones de grupos de riesgo e intervenciones selectivas disponibles para prevenir (reducir la incidencia) trastornos mentales psicóticos, bipolar y comunes (depresión/ansiedad) en personas jóvenes

	Trastornos psicóticos	Trastorno bipolar	Trastornos de depresión/ansiedad
Exposiciones de grupos de riesgo (asociación con el trastorno)	<p><b>Factores de riesgo/protectores genéticos:</b>                      Síndrome de delección de 22q11.2 (prevalencia 10-41%<sup>132*</sup>, 37% de riesgo a los 32 meses<sup>135*</sup>)                      Descendencia (RR=7,54)<sup>121***</sup>                      Gemelos (tasa de concordancia monocigótica 40%)<sup>123*</sup>                      Familiares de primer grado (un probando: OR=7,69; dos probandos: OR=11,11)<sup>127***</sup></p> <p><b>Factores de riesgo/protectores no genéticos:</b>                      Etnia negra-caribeña en Inglaterra (OR=4,87)<sup>44****</sup>                      Minoría étnica en zona de baja densidad étnica (OR=3,71)<sup>44****</sup>                      Inmigrantes de segunda generación (OR=1,68)<sup>44****</sup>                      Rasgo de anhedonia (OR=4,41)<sup>44****</sup>                      Anomalías físicas menores (OR=5,30)<sup>44****</sup>                      CI premórbido (OR= 0,47)<sup>44****</sup>                      Capacidad de identificación olfativa (OR=0,19)<sup>44****</sup>                      Varios factores prenatales/perinatales (OR=0,86 a 3,05)<sup>150***</sup>                      Actividad física (OR=0,728)<sup>235****</sup>                      Tabaquismo (OR=1,99)<sup>235****</sup></p> <p><b>Biomarcadores periféricos:</b>                      Disminución de los niveles de piridoxal (vitamina B6) (datos no disponibles)<sup>147****</sup></p>	<p><b>Factores de riesgo/protectores genéticos:</b>                      Descendencia (RR= 4,06)<sup>121***</sup>                      Gemelos (tasa de concordancia monocigótica 45%)<sup>124*</sup>                      Familiares de primer grado (un probando: RR=6,10; dos probandos: RR=29,1)<sup>128*</sup></p> <p><b>Factores de riesgo/protectores no genéticos:</b>                      Síndrome del intestino irritable (OR=2,48)<sup>144****</sup>                      Adversidad en la infancia (OR=2,86)<sup>144****</sup>                      Actividad física (OR=0,49)<sup>235****</sup>                      Tabaquismo (OR=1,46)<sup>235****</sup>                      Falta de sueño (OR=1,79)<sup>235****</sup></p> <p><b>Biomarcadores de riesgo/protectores periféricos:</b>                      Aumento de los niveles de cortisol en vigilia (g=0,25)<sup>147****</sup></p>	<p><b>Factores de riesgo/protectores genéticos:</b>                      Descendencia (depresión: RR=2,38<sup>121***</sup>; ansiedad: RR=1,76<sup>122***</sup>)                      Gemelos (tasa de concordancia monocigótica-depresión: 46%<sup>126*</sup>; ansiedad: 13-73%<sup>125*</sup>)                      Familiares de primer grado (ansiedad: OR=4,1-6,1<sup>129*</sup>; depresión: un probando: OR=2,14; dos probandos: OR=3,23<sup>130***</sup>)</p> <p><b>Factores de riesgo/protectores no genéticos:</b>                      Conducta sedentaria (RR=1,25)<sup>145****</sup>                      Disfunción sexual (OR=2,71)<sup>145****</sup>                      Cuatro o cinco factores de riesgo metabólico (OR=2,06)<sup>145****</sup>                      Obesidad (OR=1,35)<sup>145****</sup>                      Tensión laboral (OR=1,77)<sup>145****</sup>                      Abuso físico en la infancia (OR=1,98)<sup>145****</sup>                      Traumatismo físico temprano (OR=2,59)<sup>146****</sup>                      Actividad física (OR=0,837)<sup>235****</sup>                      Tabaquismo (OR=1,73)<sup>235****</sup>                      Dieta sana (OR=0,77)<sup>235****</sup>                      Falta de sueño (OR=2,27)<sup>235****</sup></p>
Tipo de intervención (eficacia)	<p>Detección de antecedentes familiares de trastorno psicótico (datos no disponibles)<sup>132*</sup>                      Detección de psicopatología emergente en mujeres embarazadas/posparto (datos no disponibles)<sup>148****</sup></p>	<p>Psicoeducación para jóvenes en riesgo (mejora de los síntomas afectivos pero sin evidencia de efecto sobre la incidencia del trastorno bipolar)<sup>155***</sup></p>	<p>Detección de antecedentes familiares de depresión y psicoeducación (mejoría de los síntomas depresivos y menor incidencia de depresión en la descendencia)<sup>136***</sup>                      Detección de depresión posparto y psicoeducación/psicoterapia (evidencia no concluyente)<sup>152***</sup>                      Intervenciones psicológicas en mujeres que revelan violencia de género (mejora la ansiedad pero no la depresión)<sup>153***</sup>                      Psicológica/psicoeducación (mejora de los síntomas de ansiedad<sup>115***</sup>, pero no como intervenciones en escuelas,<sup>156***</sup> y no en entornos humanitarios<sup>120***</sup>; sin evidencia de efecto para prevenir trastornos de depresión/ansiedad<sup>115***</sup>)                      Ejercicio físico en jóvenes de riesgo (reducción de la gravedad de la depresión<sup>157***</sup> e incidencia de ansiedad<sup>174***</sup>)</p>
	Asesoramiento conductual para prevenir el consumo de sustancias ilícitas en adolescentes y jóvenes de riesgo (sin evidencia de eficacia) <sup>154***</sup>		

\*Estudio único; \*\*revisión sistemática. \*\*\*metaanálisis, \*\*\*\*revisión general. OR, odds ratio; RR, cociente de riesgo.

de ansiedad<sup>115</sup>. Un metaanálisis mostró que las intervenciones psicológicas/sociales indicadas no son eficaces para prevenir la ansiedad/depresión en personas que viven en países de bajos y medianos ingresos afectados por crisis humanitarias<sup>120</sup>.

### Intervenciones preventivas selectivas

Las intervenciones preventivas selectivas en la etapa premórbida de los trastornos psicóticos, bipolares y mentales comu-

nes (resumidas en la Tabla 3) exigirían la detección y reducción de la exposición a los factores perjudiciales identificados en los grupos en riesgo antes de que se manifiesten los síntomas y la conducta de búsqueda de ayuda<sup>76</sup>.

Este enfoque requeriría un conocimiento etiopatológico sólido de la asociación entre factores genéticos y no genéticos específicos y la incidencia de estos trastornos (e intervenciones eficaces). Sin embargo, la fisiopatología explicativa integral no está establecida en psiquiatría, y

ningún factor causal putativo singular cumple completamente los criterios de Bradford Hill, por lo que los manuales diagnósticos actuales (CIE-11/DSM-5) hacen referencia a síndromes mentales (es decir, trastornos) y no a procesos fisiopatológicos (es decir, enfermedades).

### Factores genéticos

Se han identificado muchas variantes genéticas que modulan el riesgo de trastor-

nos psicóticos, bipolares o mentales comunes, pero casi todas tienen efectos muy pequeños y, por tanto, clínicamente poco claros para el cribado selectivo. Se han desarrollado puntuaciones de riesgo poligénico para superar estas limitaciones mediante el análisis de variantes genéticas *en masa*<sup>48</sup>, pero la varianza explicada es todavía demasiado pequeña para su implantación en la prevención selectiva y no proporciona objetivos neurobiológicos singulares.

Por ejemplo, los descendientes de pacientes afectados de psicosis, trastorno bipolar o depresión tienen más riesgo de desarrollar estos trastornos (32% en la edad adulta)<sup>121,122</sup>. Los gemelos monocigóticos<sup>123-126</sup> y los familiares de primer grado (dependiendo del número de probandos)<sup>127-130</sup> también tienen más probabilidades de desarrollar estos trastornos. Sin embargo, solo un 17,4% de la asociación entre los antecedentes familiares de psicosis y el trastorno está mediado por una puntuación de riesgo poligénico modelado<sup>131</sup>. El único factor de riesgo molecular de psicosis que puede tener relevancia preventiva es el síndrome de delección de 22q11.2, que se caracteriza por tasas elevadas de esquizofrenia (prevalencia del 10% en adolescentes al 41% en adultos jóvenes)<sup>132</sup>.

En general, la vulnerabilidad familiar (junto con el síndrome de delección de 22q11.2) representa el objetivo más implementable para la intervención de detección selectiva en el cuidado de la salud<sup>133</sup>. Está más establecido para la psicosis<sup>134</sup>, pero está surgiendo para el trastorno bipolar. Una posible intervención podría ser el seguimiento y la evaluación psicométrica de un estado de riesgo CHR-P/bipolar cuando se desarrollan los síntomas o la discapacidad funcional<sup>135</sup>.

Sin embargo, la capacidad preventiva asociada es limitada: mientras que un metaanálisis encontró que las intervenciones psicoeducativas selectivas pueden tener un efecto pequeño en la reducción de la gravedad y la incidencia de la depresión en la descendencia de los pacientes<sup>136</sup>, en la actualidad se desconoce la eficacia preventiva de otras intervenciones psicosociales en jóvenes con una vulnerabilidad familiar para trastornos psicóticos<sup>137</sup>, bipolares<sup>138</sup> o de ansiedad.

### Factores no genéticos

De manera similar, los factores no genéticos aún no se han incorporado al cribado selectivo<sup>139,140</sup>. Esta situación se debe principalmente a la complejidad intrínseca de la propia psique<sup>141</sup>, y a los hallazgos de la

investigación contradictorios que se caracterizan por varios sesgos, como alta heterogeneidad, significancia excesiva, notificación selectiva de resultados estadísticamente significativos (es decir, “positivos”) y falta de ajuste respecto a múltiples factores de confusión<sup>142,143</sup>. En la Tabla 3 se enumeran los factores no genéticos, así como su fuerza metaanalítica de asociación (según los criterios establecidos para clasificar la evidencia) con los trastornos psicóticos<sup>44</sup>, bipolares<sup>144</sup>, depresivos<sup>145</sup> y de ansiedad<sup>146</sup>.

Entre 733.316 mediciones de 162 diferentes biomarcadores periféricos para psicosis, trastorno bipolar y depresión, solo dos resultaron asociados de manera fiable con estos trastornos<sup>147</sup> (ver Tabla 3). Los estudios dirigidos a biomarcadores inflamatorios que utilizan tratamientos antiinflamatorios como ácido acetilsalicílico<sup>148</sup> o dirigidos a nutrientes individuales como la vitamina D<sup>149</sup> para prevenir la depresión no han resultado métodos eficaces, por lo menos en adultos, lo que ha reducido las esperanzas de los jóvenes<sup>133</sup>.

Dentro de los factores de riesgo/protección enumerados en la Tabla 3 (su distinción de los biomarcadores puede ser difícil sin un conocimiento fisiopatológico claro), la mayoría ejerce su influencia antes de los 25 años de edad, y algunos son potencialmente modificables en grupos vulnerables. Por ejemplo, la evidencia relacionada con varios factores de riesgo prenatal/perinatal sentó los fundamentos para la detección de psicopatología emergente en mujeres embarazadas/puérperas a fin de detectar un riesgo incipiente de psicosis o depresión postparto<sup>150,151</sup>. Sin embargo, es posible que el riesgo no sea lo suficientemente alto como para que dicha detección sea clínicamente útil. Por otra parte, un metaanálisis que investigó intervenciones selectivas psicológicas/psicoeducativas (junto con las universales/indicadas) para prevenir la depresión postparto en mujeres embarazadas/puérperas<sup>151</sup> mostró considerable incertidumbre en torno a la rentabilidad<sup>152</sup>.

Las mujeres que declaran exposición actual o reciente a la violencia por parte de su pareja íntima representan otro grupo vulnerable. Un metaanálisis mostró que las intervenciones psicológicas selectivas pueden reducir su ansiedad (pero no la depresión) incluso en países con bajos/medianos ingresos<sup>153</sup>.

Otro factor de riesgo potencialmente modificable dirigido selectivamente a trastornos psicóticos, bipolares y mentales comunes ha sido el inicio del consumo de drogas ilícitas y no medicinales entre ado-

lescentes y jóvenes. Sin embargo, un metaanálisis reciente realizado por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU no mostró evidencia a favor de la asesoría conductual selectiva (ni a nivel comunitario/universal)<sup>154</sup>.

Las intervenciones psicológicas/sociales selectivas no son eficaces para prevenir la ansiedad/depresión en contextos humanitarios<sup>120</sup>, y es escasa la investigación preventiva en otros subgrupos vulnerables como las minorías raciales/étnicas, sexuales y de género.

Los enfoques selectivos también se han evaluado en diversos subgrupos de jóvenes en riesgo. En un metaanálisis reciente se revisó la eficacia de las intervenciones selectivas (junto con las universales) en jóvenes (en diferentes entornos), y reveló que la psicoeducación puede ser la intervención preventiva más eficaz para mejorar los síntomas afectivos (*g* de Hedges=0,6), pero no muestra eficacia sobre la incidencia de trastornos del estado de ánimo<sup>155</sup>. Otro análisis de metarregresión mostró que las intervenciones selectivas (así como las universales) psicológicas/psicoeducativas en diferentes entornos (por ejemplo, escuelas y universidades comunitarias, clínicas de atención primaria) podrían ser eficaces para reducir algunos síntomas de ansiedad en jóvenes, aunque los hallazgos no fueron concluyentes con respecto a la prevención de la depresión/trastornos de ansiedad<sup>115</sup>. Los metaanálisis recientes de sensibilidad (en red) demostraron poca evidencia de que las intervenciones educativas escolares selectivas (y universales/indicadas) fueran eficaces para la prevención de los trastornos mentales comunes en jóvenes<sup>156</sup>.

Es importante destacar que una revisión general reciente ha documentado que una intervención de ejercicio puede ser eficaz para reducir los síntomas de depresión en jóvenes en riesgo<sup>157</sup>. Sin embargo, incluso los posibles beneficios a nivel de síntomas pueden deberse a la notificación selectiva y a otros sesgos de lo que son, en gran medida, resultados subjetivos en estudios sin enmascaramiento.

### Intervenciones preventivas universales

Como se muestra en la Figura 1, las estrategias preventivas universales (resumidas en la Tabla 4) teóricamente permitirían una reducción en toda la población de la incidencia/carga de la psicosis, trastorno bipolar y trastornos mentales comunes en jóvenes, produciendo beneficios sociales

**Tabla 4** Nivel de evidencia para las exposiciones a nivel de la población e intervenciones universales disponibles para prevenir (reducir la incidencia) trastornos psicóticos, bipolar y mentales comunes (depresión/ansiedad) en personas jóvenes

	Trastornos psicóticos	Trastorno bipolar	Trastornos de depresión/ansiedad
Exposición a nivel de la población (asociación con el trastorno)	<b>Marcadores sustitutos:</b> experiencias psicóticas (riesgo de psicosis 0,5-1 por año) <sup>290***</sup> <b>Biomarcadores del neurodesarrollo</b> (datos no disponibles) <sup>164,165,167*</sup> <b>Factores sociales determinantes de los trastornos mentales</b> (datos no disponibles) <sup>173****</sup> Demográficos (diversidad comunitaria, densidad de población, longevidad, supervivencia) Económicos (recesiones económicas, desigualdades económicas, política macroeconómica) Vecindario (infraestructura, barrios marginales, entornos construidos) Eventos ambientales (desastres naturales/industriales, guerra o conflicto, cambio climático, migración forzada) Sociales/culturales (capital social de la comunidad, estabilidad social, cultura)	<b>Marcadores sustitutos:</b> K6/10 (datos no disponibles) <sup>163*</sup>	<b>Marcadores sustitutos:</b> K6/10 (datos no disponibles) <sup>163*</sup>
Tipo de intervención (eficacia)	Detección de experiencias psicóticas (datos no disponibles) <sup>161*</sup> Fosfatidilcolina perinatal (biomarcadores modulados del desarrollo cerebral neonatal <sup>164*</sup> ; menos problemas de atención y menos aislamiento social <sup>165*</sup> ; ácido fólico perinatal (mejora del funcionamiento ejecutivo) <sup>167*</sup> ; vitamina D, ácidos grasos poliinsaturados (evidencia no concluyente) <sup>166**</sup> Reducción de la violencia de género, maltrato infantil, discriminación racial y xenofobia; subvenciones de ingresos básicos y mejoras en el empleo; vecindarios seguros; reducciones de la violencia; respuesta temprana a eventos ambientales; acción para proteger ecosistemas vulnerables; mejoras en la educación (datos no disponibles) <sup>173****</sup> Asesoramiento conductual para prevenir el consumo de sustancias ilícitas en adolescentes y jóvenes (sin evidencia de eficacia) <sup>154****</sup>	Detección de experiencias bipolares (datos no disponibles) <sup>163*</sup> Psicoeducación para jóvenes (mejoría de síntomas afectivos pero sin evidencia de efecto sobre la incidencia del trastorno bipolar) <sup>155***</sup>	Detección de experiencias depresivas/de ansiedad (datos no disponibles) <sup>163*</sup> Psicológica/psicoeducación (mejora síntomas de ansiedad <sup>115***</sup> , pero no como intervenciones en las escuelas <sup>156***</sup> , y no en entornos humanitarios <sup>120***</sup> ; sin evidencia sobre la prevención trastornos de depresión/ansiedad <sup>115***</sup> ) Estrategias de salud pública sobre el clima escolar (mejora de síntomas depresivos) <sup>171*</sup> Ejercicio físico (menor incidencia de trastornos de ansiedad) <sup>174***</sup>

\*Estudio único; \*\*revisión sistemática, \*\*\*metaanálisis, \*\*\*\*revisión general. K6/10, Escala de Malestar de Kessler de 6 o 10 apartados.

más amplios en comparación con las medidas indicadas/selectivas.

Las estrategias universales pueden adoptar la forma de una intervención segura que: a) disminuye la exposición a factores de riesgo a nivel de la población (la mayor parte de las exposiciones de los grupos de riesgo enumeradas en la Tabla 3 podrían, en principio, considerarse también para las estrategias universales a nivel de la población), y/o b) aumenta la exposición a factores protectores a nivel de la población. Sin embargo, el conocimiento fisiopatológico es limitado, y faltan métodos para evaluar fácilmente la eficiencia de tales intervenciones.

De acuerdo con las observaciones de Gordon, la psicosis y el trastorno bipolar se caracterizan por una baja incidencia y una latencia prolongada entre las exposiciones y la manifestación de los trastornos (esto último también se aplica a los trastornos mentales comunes). Demostrar un impacto en la incidencia de estos trastornos sería, si fuera factible, prolongado y costoso<sup>158</sup>.

### Disminuir las exposiciones de la población a factores de riesgo

Un posible camino puede ser utilizar marcadores sustitutos a nivel de la pobla-

ción que puedan predecir el efecto de las intervenciones universales sobre la incidencia de trastornos, y que sean cómodos de medir. Por ejemplo, “las experiencias psicóticas”<sup>159</sup> son relativamente frecuentes a nivel de la población (prevalencia de alrededor del 8% en adultos jóvenes de 24 años de edad<sup>160</sup>) y pueden medirse mediante cuestionarios autoadministrados (por ejemplo, Cuestionario Prodrómico, PQ)<sup>161</sup>. Estas manifestaciones subumbral, en su mayor parte transitorias, no deben combinarse con síntomas psicóticos clínicos (véase más adelante)<sup>162</sup>, pero podrían representar un marcador sustituto potencial de psicosis (riesgo de psicosis: 0,5-1% por año<sup>160</sup>). Otros instrumentos autoadministrados, como la Escala de Angustia Psicológica de Kessler (6 o 10 apartados, K6/10)<sup>163</sup>, teóricamente se podrían utilizar como marcadores indirectos de trastorno bipolar, depresivo y de ansiedad. Sin embargo, hasta el momento, estos marcadores indirectos no comportan una capacidad preventiva.

De manera similar, se han utilizado biomarcadores indirectos del neurodesarrollo para evaluar la suplementación con fosfatidilcolina en la dieta de mujeres embarazadas sanas<sup>164</sup>. La fosfatidilcolina es un agonista de los receptores nicotínicos alfa-7, que intervienen en la maduración

final de las sinapsis inhibitorias de GABA antes del nacimiento, y se han implicado en la esquizofrenia<sup>164</sup>. Un primer ensayo controlado aleatorizado confirmó el efecto de la fosfatidilcolina perinatal sobre un biomarcador electrofisiológico del desarrollo fetal<sup>164</sup>. Un estudio posterior demostró que, a los 40 meses, la fosfatidilcolina afectaba a los biomarcadores neurocognitivos, dando lugar a menos problemas de atención y menos aislamiento social en comparación con el grupo placebo y, por tanto, alterando potencialmente el riesgo de desarrollo posterior de psicosis<sup>165</sup>.

Otra intervención dietética implicó el aporte suplementario de ácido fólico durante el embarazo (el folato es importante en la neurogénesis, el crecimiento y la proliferación celular y la mielinización), que se ha convertido en uno de los avances de salud pública más importantes en medicina<sup>166</sup>. Un ensayo controlado aleatorizado demostró que el aporte suplementario de folato podría mejorar algunos biomarcadores neurocognitivos en niños al cabo de 8,5 años<sup>167</sup>. Se han sugerido otros compuestos para su uso en el embarazo (vitamina D<sup>168</sup>, ácidos grasos poliinsaturados<sup>166</sup>), pero no se han realizado ensayos controlados aleatorizados, y la evidencia general no es concluyente<sup>166</sup>.

Otros compuestos también mostraron indicios de eficacia sobre biomarcadores experimentales del neurodesarrollo (por ejemplo, N-acetilcisteína neonatal<sup>62</sup>, sulforafano<sup>169</sup>, modulación de la microbiota<sup>170</sup>) y se están investigando en humanos (no incluidos en la Tabla 3). Sin embargo, estos marcadores indirectos no han sido bien validados y, por consiguiente, se desconoce si realmente se traducirán en beneficios preventivos. Por otra parte, es importante contar con protocolos completamente pre-registrados, que incluyan detalles sobre qué biomarcadores se recogerán y cómo y cuándo se analizarán. El gran número de biomarcadores y opciones analíticas permite una situación en la que pueden surgir, o más probablemente publicarse, resultados falsos “positivos”.

Más allá de los marcadores indirectos, las intervenciones de psicoeducación y psicológicas universales<sup>115,155,156</sup> se han evaluado con frecuencia (combinadas con intervenciones selectivas, Tabla 3) para los jóvenes. Las intervenciones psicológicas pueden mejorar los síntomas afectivos<sup>155</sup>, mientras que la psicoterapia/psicoeducación puede mejorar algunos síntomas de ansiedad<sup>115</sup> (pero no una intervención educativa basada en la escuela<sup>156</sup>). Las estrategias de salud pública y de participación juvenil de componentes múltiples que repercuten en el clima escolar general (en vez de en el cambio de la conducta individual) pueden mejorar los síntomas depresivos (junto con los resultados en salud física)<sup>171,172</sup>. Sin embargo, no hay evidencia de que puedan repercutir en la incidencia de trastornos de depresión/ansiedad<sup>115</sup>. Como se señaló anteriormente, las intervenciones universales no fueron efectivas para prevenir el consumo de sustancias ilícitas en la población general de adolescentes y jóvenes<sup>154</sup>, ni para prevenir los trastornos mentales comunes en entornos humanitarios<sup>120</sup>. Hasta la fecha, las exposiciones a nivel de población más establecidas incluyen los determinantes sociales de los trastornos mentales, que se han convertido en la piedra angular de la prevención de salud pública. Una amplia revisión general ha resumido alrededor de 300 estudios (principalmente observacionales) sobre los determinantes sociales de los trastornos psicóticos, bipolares y trastornos mentales comunes, y los ha vinculado empíricamente con los Objetivos de Desarrollo Sostenible promovidos por los Estados Miembros de las Naciones Unidas en 2015 (dominios demográficos, económicos, vecinales, ambientales, sociales y culturales)<sup>173</sup>. Por ejemplo, se dispone de evidencia sólida de que las circunstan-

cias sociales y económicas adversas –que incluyen pobreza, desigualdad de ingresos, violencia interpersonal y colectiva, y migración forzada– son determinantes clave del riesgo de los trastornos psicóticos<sup>173</sup>.

La revisión general identificó varias intervenciones que se encuentran en la interfaz entre los enfoques universales, primordiales y de promoción, y que podrían generar potencialmente un gran beneficio para los jóvenes: reducción de la violencia de género, maltrato infantil, discriminación racial y xenofobia; subvenciones de ingresos básicos y mejora del empleo, vecindarios seguros, reducción de la violencia, respuesta temprana a eventos ambientales, acción para la protección de ecosistemas vulnerables y mejora de la educación<sup>173</sup>. Sin embargo, la revisión reconoció que los estudios futuros deben demostrar el efecto directo de estas intervenciones sobre los trastornos psicóticos, bipolares o mentales comunes; además, aún no se han resuelto muchas de las dificultades para su implementación<sup>173</sup>.

### ***Aumento de la exposición de la población a factores protectores***

La evidencia actual se limita principalmente a la promoción de una buena salud mental (revisada a continuación). Otros enfoques se han centrado en las intervenciones universales de ejercicio físico en jóvenes, para fomentar la resiliencia y, además, aliviar la carga asociada para la salud física. Una revisión general reciente ha demostrado que una intervención con ejercicio puede ser potencialmente eficaz para reducir la incidencia de ansiedad<sup>174</sup> en la población joven en general. También se han sugerido intervenciones universales de ejercicio para el trastorno psicótico<sup>175</sup> y bipolar<sup>176</sup>. Se están desarrollando intervenciones que promueven comportamientos de estilo de vida positivos (ver más adelante). Sin embargo, todavía no hay evidencia sólida que demuestre que estas intervenciones puedan prevenir trastornos psicóticos, bipolares o mentales comunes (ver más adelante).

### **Promoción de una buena salud mental**

La promoción de una buena salud mental (no resumida en las Tablas 2-4) ha recibido menos atención de la investigación que la prevención de los trastornos mentales, principalmente porque se ha fragmentado la operacionalización de los resultados<sup>41</sup>. La promoción de la salud mental también es

muy sensible a diferentes sistemas, culturas o prácticas clínicas que difieren en valores. Sin embargo, se han propuesto de forma empírica<sup>177</sup> los dominios centrales de una buena salud mental, abarcando la educación en salud mental, la actitud hacia los trastornos mentales, las autopercepciones y los valores, las habilidades cognitivas, el rendimiento académico/laboral, las emociones, comportamientos, estrategias de autogestión, habilidades sociales, relaciones familiares y significativas, salud física, salud sexual, sentido de la vida y calidad de vida<sup>41</sup>.

La coherencia y la magnitud de las intervenciones disponibles para promover una buena salud mental en jóvenes son igualmente irregulares y conflictivas, y comprenden psicoeducación (incluida la formación de los padres)<sup>178,179</sup>, psicoterapia<sup>180,181</sup> y, con menor frecuencia, fisioterapia<sup>182</sup>, terapia con mascotas<sup>183</sup> o arteterapia<sup>184</sup>.

Un metaanálisis evaluó la eficacia de estas intervenciones destinadas a promover una buena salud mental en jóvenes asintomáticos<sup>185</sup>. En comparación con los controles, las intervenciones disponibles mejoraron significativamente la educación en salud mental ( $g$  de Hedges=0,685), las emociones ( $g$ =0,541), autopercepciones y valores ( $g$ =0,490), calidad de vida ( $g$ =0,457), habilidades cognitivas ( $g$ =0,428), habilidades sociales ( $g$ =0,371), salud física ( $g$ =0,285), salud sexual ( $g$ =0,257), rendimiento académico/laboral ( $g$ =0,211) y actitud hacia los trastornos mentales ( $g$ =0,177)<sup>185</sup>. Otra revisión general reciente mostró que la psicología positiva podría aumentar el bienestar subjetivo<sup>186</sup>. Aunque varias intervenciones podrían ser eficaces, la evidencia fue de calidad moderada, y se desconoce si estas intervenciones pueden afectar posteriormente la incidencia de trastornos psicóticos, bipolares o mentales comunes.

## **ORIENTACIONES FUTURAS EN LA INVESTIGACIÓN Y LA PRÁCTICA**

En esta sección, integramos los modelos conceptuales con la evidencia revisada y sugerimos diez formas fundamentales para avanzar en la investigación y la práctica para prevenir los trastornos mentales psicóticos, bipolares y comunes en jóvenes.

### **¿Universales o dirigidos? Integrando modelos preventivos**

Un intenso debate se ha centrado últimamente en la antítesis entre las inter-

venciones dirigidas y universales para los jóvenes. Algunos autores<sup>187</sup> han dividido el campo en proponentes<sup>188-190</sup>, oponentes<sup>191-193</sup>, y aquellos con actitudes ambivalentes<sup>194</sup> hacia las intervenciones dirigidas. Una crítica frecuente es que la prevención indicada implementada en las clínicas de CHR-P debería ser remplazada por estrategias universales/de salud pública, dirigidas, por ejemplo, a disminuir el consumo de cannabis (un factor de riesgo ambiental para la psicosis) en jóvenes<sup>195</sup>. Están surgiendo críticas similares para la prevención indicada de estados de alto riesgo clínico para el trastorno bipolar<sup>196,197</sup>. El argumento de apoyo general es que las intervenciones dirigidas representan una “paradoja de la prevención”<sup>187</sup>, pues solo pueden beneficiar a una pequeña minoría de jóvenes<sup>198</sup>.

Es verdad que las clínicas de CHR-P actualmente solo pueden detectar una minoría de individuos que posteriormente desarrollarán psicosis<sup>199</sup>. Asimismo, los servicios de intervención temprana pueden detectar únicamente alrededor de la mitad de los casos de primer episodio<sup>200</sup>, pero se están desarrollando innovaciones en la investigación para superar esta limitación<sup>198,201</sup>. Notablemente, esta crítica pasa por alto el punto conceptual fundamental que se ilustra en la Figura 1: se espera *a priori* que los enfoques dirigidos apunten a la punta del iceberg del riesgo a nivel de la población y, por lo tanto, son complementarios y no antitéticos a los enfoques universales. Por otra parte, la incorporación de enfoques universales para reducir el abuso de cannabis tiene solo un fundamento teórico, pues estos enfoques no son empíricamente efectivos en niños, adolescentes y adultos jóvenes<sup>154</sup>.

La investigación y la práctica clínica futuras deberían incorporar mejor el modelo continuo de psiquiatría preventiva que se ilustra en la Figura 2, que integra enfoques universales, selectivos e indicados, para maximizar de forma simétrica y complementaria su eficiencia en jóvenes, y de hecho, en todo el espectro de edad. Por ejemplo, las intervenciones escolares para prevenir la ansiedad y la depresión en niños y jóvenes están concebidas como intervenciones multinivel, basadas en sistemas<sup>156</sup> que abarcan diferentes modalidades. Otro ejemplo se refiere a la búsqueda de iniciativas eficaces de prevención del suicidio en jóvenes, donde ninguna estrategia individual sobresale claramente por encima de las demás, y se han recomendado combinaciones de estrategias a nivel individual y de la población<sup>202</sup>. Otro ejemplo puede ser

la implementación de un modelo de evaluación escalonado o secuencial que abarque la evaluación en persona de CHR-P o del riesgo bipolar (prevención indicada) después de un cribado universal con instrumentos de autoevaluación (por ejemplo, PQ, K6/10)<sup>203</sup>, y la mejora de los enfoques de salud pública ya implementados parcialmente por los servicios de CHR-P en la comunidad local. Los metaanálisis disponibles muestran que las intervenciones dirigidas y universales pueden combinarse en los jóvenes para ayudar a prevenir la depresión posparto<sup>152</sup> o la ansiedad<sup>115</sup>.

En consonancia con estos argumentos, la Comisión Lancet sobre Salud Mental Global hizo un llamado para una iniciativa global conjunta sobre psiquiatría preventiva que integre enfoques de salud pública/universales y dirigidos<sup>173</sup>. Sin embargo, si las individuales no son efectivas, todavía no está claro cómo exactamente su combinación podría ser óptimamente efectiva.

### **Avanzando en el conocimiento epidemiológico multivariable, transdiagnóstico y de múltiples criterios de valoración**

Como señalaron Leavell y Clark<sup>27</sup>, se requiere un sólido conocimiento genético y epidemiológico ambiental para fundamentar los enfoques preventivos basados en la evidencia. Hemos demostrado anteriormente que este conocimiento en la actualidad es limitado y necesita varios avances.

Hasta el momento, los factores no genéticos se han medido principalmente en análisis univariados en los que no se puede controlar su intercorrelación. Se necesitan estudios epidemiológicos futuros para aumentar la predicción del riesgo poligénico mediante la recopilación de exposiciones múltiples no genéticas en los mismos individuos, utilizando puntuaciones de riesgo poliambiental (por ejemplo, puntuación de riesgo poligénico de psicosis, PPS) recientemente desarrollada<sup>204</sup>, y explorando su interacción con comportamientos de estilo de vida (véase más adelante).

Las exposiciones ambientales se pueden medir con tecnologías de salud digital (historias clínicas electrónicas, aplicaciones móviles)<sup>205</sup>, pero plantean más dificultades su medición masiva: por ejemplo, el error de medición, los datos faltantes y los sesgos de selección pueden ser prominentes, y las definiciones operativas de exposiciones ambientales pueden variar a través e incluso dentro de los conjuntos de datos.

Los esfuerzos de armonización colaborativa deberían mitigar estos obstáculos e integrar información poligenética y poliambiental para mapear mejor la compleja fisiopatología de los trastornos psicóticos, bipolar y mentales comunes.

Otra área de investigación futura es la identificación de factores protectores y de resiliencia. Hasta la fecha, el modelo de investigación centrado en la enfermedad ha inhibido la investigación de factores de resiliencia que predicen buenos resultados (y que, por lo tanto, no pueden definirse simplemente como el inverso de los factores de riesgo). También deben desarrollarse definiciones compartidas de buenos resultados, en particular con respecto a la promoción de una buena salud mental, que en la actualidad está demasiado fragmentada. Por ejemplo, en el campo CHR-P, existe un nuevo enfoque en los buenos resultados más allá del inicio de la psicosis (por ejemplo, estado funcional, remisión, calidad de vida<sup>206</sup>). Es importante señalar que estos resultados tienen un potencial transdiagnóstico para dar cabida a numeradores de múltiples parámetros en los trastornos psicóticos, bipolar y mentales comunes (así como en los trastornos de salud física) que son esenciales para justificar el denominador de esfuerzo y costo preventivo (universal/selectivo/indicado). Por ejemplo, el funcionamiento social es un dominio compartido entre esquizofrenia, depresión y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer<sup>207</sup>.

Se han sugerido enfoques transdiagnósticos para complementar la nosografía psiquiátrica actual<sup>208</sup>, que es intrínsecamente limitada, en particular en jóvenes<sup>209,210</sup>, al integrar modelos de estadificación clínica y optimizando los esfuerzos preventivos. Sin embargo, hasta el momento, los enfoques transdiagnósticos se han visto limitados por varias advertencias metodológicas que deberían abordarse en investigaciones futuras.

En primer lugar, suele haber inconsistencias en los informes (por ejemplo, definición de los diagnósticos de referencia DSM/CIE, medidas de resultado y tipo de enfoque transdiagnóstico) y estudios de baja calidad, con pocos hallazgos replicados externamente<sup>211</sup>. En estudios futuros se podrían utilizar las recomendaciones de TRANSD, que pueden ayudar a mejorar el informe de la investigación transdiagnóstica<sup>212</sup>. En segundo lugar, aunque los trastornos psicóticos, bipolares y mentales comunes manifiesten multifuncionalidad (los mismos agentes etiológicos pueden dar lugar

a diferentes trastornos de salud mental) y equifinalidad (múltiples agentes pueden dar lugar al mismo trastorno) por igual, todavía es limitado el conocimiento de los factores de riesgo/protección compartidos (Tabla 3). Estos últimos están limitados principalmente a los determinantes sociales de los trastornos mentales, la adversidad en la infancia y la vulnerabilidad familiar (y comportamientos relacionados con la salud física/estilo de vida que se analizan a continuación). Por ejemplo, el riesgo de trastornos del estado de ánimo aumenta significativamente entre los hijos de padres con esquizofrenia (riesgo relativo, RR=1,62), mientras que el riesgo de esquizofrenia aumenta significativamente en los hijos de padres con trastorno bipolar (RR=6,42)<sup>121</sup>. Sin embargo, también hay evidencia de especificidad diagnóstica: los estudios de reclasificación mediante aprendizaje automático demostraron una distinción entre esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo<sup>213</sup>; los requisitos y resultados del tratamiento también difieren<sup>55</sup>. Asimismo, aunque se ha sugerido el funcionamiento neurocognitivo temprano como un biomarcador transdiagnóstico prometedor<sup>214</sup>, algunos estudios sugieren que es más específico de la psicosis que de los trastornos mentales comunes<sup>215</sup>.

Ninguna evidencia convincente respalda la existencia de un biomarcador verdaderamente transdiagnóstico<sup>147</sup>. La evidencia que respalda un modelo de estadificación clínica transdiagnóstico que represente trastornos psicóticos, bipolares y mentales comunes<sup>216,217</sup> también está limitada a unos pocos estudios<sup>218</sup>, con escasa validación empírica<sup>219</sup>. También existe la preocupación de que la evolución natural del trastorno bipolar<sup>220</sup> y los trastornos depresivos<sup>221</sup> no necesariamente, o siempre, siga un modelo de estadificación clínica. Sin embargo, se esperan futuras investigaciones en este campo. Por ejemplo, recientemente se observó que el espesor neocortical generalmente reducido era compartido entre los trastornos psicóticos y mentales comunes, lo que representa un marcador potencialmente transdiagnóstico de psicopatología general (denominado “factor p”)<sup>222</sup>. En consecuencia, la prevención universal de todos estos trastornos, en teoría, puede solaparse considerablemente.

### **Prevención sinérgica de trastornos mentales comunes e infrecuentes**

Los enfoques preventivos transdiagnósticos refinados podrían facilitar la focali-

zación en los trastornos mentales comunes más prevalente para prevenir de manera sinérgica los trastornos psicóticos y bipolares menos frecuentes, cuya incidencia puede haber ido disminuyendo progresivamente<sup>198</sup>, aunque no en todas partes<sup>223</sup>. En particular, la noción de que los síntomas psicóticos no son infrecuentes, sino más bien comunes en individuos jóvenes, se debe a la trivialización de su importancia contextual y operacionalización, que da lugar a inespecificidad<sup>224</sup>. Por ejemplo, los marcadores sustitutos, como las experiencias psicóticas, se combinan con frecuencia con el APS del estado CHR-P<sup>225</sup> (sin explicar qué convierte un síntoma en verdaderamente “psicótico”<sup>225</sup>). A diferencia de las experiencias psicóticas evaluadas por el propio individuo, los APS requieren ser detectados por un profesional clínico experimentado y capacitado para distinguir fenómenos patológicos de no patológicos<sup>226</sup>, y no son manifestaciones comunes ni tienen una distribución continua en la población general, representando solo el 0,3% de los individuos<sup>227</sup>.

En general, el 66% de la incidencia de psicosis clínica en la población se explica por trastornos del estado de ánimo precedentes<sup>187</sup>. Este hallazgo no es nuevo: el modelo fenomenológico de la etapa clínica de inicio de la psicosis<sup>228</sup> de Conrad estableció la desregulación temprana del estado de ánimo como la característica principal subyacente. Al mismo tiempo, una proporción sustancial (37%) de la incidencia de psicosis a nivel poblacional se explica por la etapa CHR-P, independientemente de los trastornos del estado de ánimo<sup>187</sup>.

La mayoría de las personas con CHR-P tienen trastornos mentales no psicóticos concomitantes (que no incrementan el riesgo de psicosis pero que tienden a persistir en el tiempo<sup>229</sup>), principalmente trastornos mentales comunes: 41% trastornos depresivos y 15% trastornos de ansiedad<sup>72,230</sup>. Estos hallazgos demuestran que el estado CHR-P ya es parcialmente transdiagnóstico (algunos casos de psicosis pueden originarse fuera del mismo<sup>198</sup>), capturando potencialmente una disminución de psicosis que surge de los trastornos de ansiedad o depresivos.

Estas consideraciones pueden fundamentar la configuración futura de los servicios de atención médica preventiva. Los servicios de salud mental convencionales generalmente no están diseñados para detectar y prevenir la aparición de psicosis a partir de trastornos de ansiedad o depresivos, como sostiene algunos autores<sup>195,231</sup>.

Los jóvenes con riesgo de psicosis o trastorno bipolar suelen presentar síntomas borrosos e inespecíficos que son demasiado leves para cumplir los criterios de ingreso en los servicios convencionales de salud mental. Un enfoque alternativo puede ser mejorar el potencial transdiagnóstico de los servicios preventivos actuales (por ejemplo, CHR-P), implementando la detección del trastorno bipolar y depresivo (y de ansiedad) emergentes e integrándolos mejor en la atención primaria para facilitar la prevención de la carga de salud física<sup>3</sup>. Están surgiendo este tipo de iniciativas<sup>232</sup>.

Por otra parte, el apoyo basado en las necesidades y las campañas de salud pública sistemáticamente ofrecidas por los servicios de CHR-P podrían expandirse para abordar mejor los determinantes sociales de los trastornos psicóticos y mentales comunes a nivel de la población<sup>233</sup>. Los servicios de CHR-P también representan un modelo global satisfactorio para los servicios transicionales de salud mental y para la investigación clínica aplicada<sup>232</sup> que se integra plenamente entre la adolescencia y la juventud<sup>67</sup>. Esto supera la histórica bifurcación pediátrica-adulta, en la que los servicios de salud mental para niños y adolescentes suelen interrumpirse a la edad de 15-18 años (el periodo de transición), cuando los jóvenes son más susceptibles a sufrir trastornos mentales. Este sistema de investigación clínica actual de dos niveles es inadecuado desde el punto de vista del desarrollo (la psicopatología y la maduración cerebral no ven una transición abrupta entre la adolescencia y la juventud) para avanzar en la psiquiatría preventiva para jóvenes, y conduce a muchos de ellos a quedar en el limbo asistencial.

Para superar estos problemas, en la actualidad se recomiendan servicios de salud mental más amplios y amigables para los jóvenes que garantizan el ingreso con bajo umbral en las vías asistenciales, pero todavía se necesita evidencia sólida sobre su eficacia<sup>3</sup>, y se recomienda precaución para no patologizar en exceso la presentación potencialmente inespecífica o transitoria de problemas de salud mental comunes en los jóvenes<sup>234</sup>.

### **Prevención conjunta de la carga de salud física y mental**

Pese a la interconexión entre los problemas de salud mental y física (por ejemplo, varios factores de riesgo compartidos)<sup>42</sup>, la grave carga de salud física asociada con

trastornos mentales emergentes en jóvenes todavía no se ha incorporado de forma sistemática en los enfoques preventivos. Una revisión general reciente de la evidencia de máxima calidad ha demostrado que algunos comportamientos relativos al estilo de vida—como bajos niveles de actividad física, trastornos del sueño, patrones dietéticos adversos y tabaquismo— conllevan un aumento del riesgo de trastornos psicóticos, bipolar y depresivos/de ansiedad<sup>235</sup>. En la investigación futura se podrían emplear los criterios TRANSD para determinar el potencial transdiagnóstico de conductas relativas al estilo de vida: por ejemplo, la falta de sueño se asocia con trastorno bipolar y depresión/ansiedad, pero no con psicosis; mientras que la mala alimentación se asocia únicamente con trastornos depresivos<sup>235</sup>.

La prevención de estos factores de riesgo está impulsada en la actualidad por iniciativas aisladas en otros trastornos no transmisibles, como cáncer y obesidad. Sin embargo, estos factores también son comunes en los trastornos físicos: procurar la salud física y los hábitos de vida positivos es una estrategia tentadora a nivel de la población para la prevención universal, que tiene sentido para reducir simultáneamente el riesgo de muchas otras enfermedades físicas<sup>42</sup>. El numerador de costo y riesgo, por tanto, es compensado por un denominador de múltiples criterios de valoración de enfermedades psiquiátricas y físicas<sup>236</sup>.

La experiencia derivada de la prevención del tabaquismo sugiere que intervenciones similares en salud pública a nivel de la población son mucho más eficaces que los enfoques a nivel individual. Sin embargo, la capacidad preventiva actual es limitada<sup>235</sup> (por ejemplo, el ejercicio físico selectivo/universal puede prevenir trastornos mentales comunes<sup>157,174</sup>, pero estas observaciones deben reafirmarse), y la investigación futura debería establecer las intervenciones de salud física/estilo de vida más eficaces en jóvenes.

### **Implementación del pronóstico estratificado/personalizado**

Los avances modernos en el campo de la modelización de la predicción individualizada tienen como objetivo consolidar la psiquiatría preventiva estratificada (adaptada a subgrupos) o de precisión (adaptada al sujeto individual) en jóvenes<sup>237</sup>. Varios modelos de predicción de riesgo individualizados para pronosticar la aparición

de psicosis, trastorno bipolar y depresión/ansiedad en jóvenes<sup>238</sup> (Tabla 5) han sido validados externamente en lo que respecta a precisión pronóstica, lo que es un paso esencial para abordar el grado en que las predicciones pueden generalizarse a los datos provenientes de configuraciones plausiblemente relacionadas.

Pese a estos avances, la precisión pronóstica en la mayoría de estos modelos no es suficiente para demostrar la utilidad clínica y la aplicabilidad en diferentes escenarios<sup>239</sup>. De hecho, una revisión sistemática ha revelado que solo cerca de 5% del conjunto total de modelos de predicción de riesgo publicados en psiquiatría tiene validación externa, y solo el 0,2% se está considerando para su implementación (la mayoría de los modelos pueden no cruzar el umbral de implementación, ya que no mejoraría los resultados), lo que destaca una profunda brecha en la replicación y traslación<sup>240</sup>. Por ejemplo, de todos los modelos pronósticos revisados en la Tabla 5, solo la calculadora de riesgo transdiagnóstico se ha probado para su implementación en la vida real en la práctica clínica<sup>241</sup>.

Con el fin de superar estas limitaciones, la próxima generación de investigación debería priorizar más refinamientos y repeticiones de los algoritmos existentes. Dada su complejidad, la ponderación de los predictores puede variar considerablemente según el contexto (por ejemplo, adolescentes vs. adultos jóvenes, contextos geográficos). Para aquellos modelos que puedan alcanzar niveles más altos de prueba de utilidad clínica, la vía de implementación es un viaje peligroso socavado por varios obstáculos, relacionados con las personas implicadas (por ejemplo, hacer que sus datos estén disponibles o aceptar los resultados de las calculadoras de riesgo), los profesionales clínicos (por ejemplo, adherencia a las recomendaciones hechas por los modelos de predicción, comunicación de los riesgos), proveedores de asistencia sanitaria (por ejemplo, confiabilidad de los datos, interpretabilidad de los resultados) y financiadores/organizaciones (implementando procedimientos estándar de predicción)<sup>238</sup>.

La ciencia de la implementación en sí es controvertida y compleja, y no existe un modelo de implementación general sólido ni una guía práctica para la psiquiatría preventiva. La próxima generación de investigación en este campo debería desarrollar un modelo de implementación coherente y pragmático e infraestructuras internacionales asociadas<sup>177</sup>.

Esto último requiere esfuerzos colaborativos de intercambio de datos y bases de datos de investigación clínica internacionales, a gran escala, armonizadas y multimodales (por ejemplo, psicopatológicas, neurobiológicas, neurocognitivas), integradas con tecnologías digitales (por ejemplo, historias médicas electrónicas), así como el apoyo específico de los financiadores y partes interesadas<sup>237</sup>. Es probable que la armonización tenga más éxito para los conjuntos de datos futuros que se recolectan de forma prospectiva. Sin embargo, también deben hacerse esfuerzos para estandarizar (en la medida de lo posible) los conjuntos de datos existentes que ya incluyen grandes volúmenes de datos.

### **Establecimiento de intervenciones preventivas basadas en la evidencia**

Otro campo de investigación futura es el desarrollo de intervenciones preventivas basadas en la evidencia para superar la divergencia actual entre la literatura “política”, que tiende a transmitir un mensaje demasiado optimista, y la literatura basada en la evidencia, que resalta los sesgos metodológicos y la inconsistencia de las observaciones disponibles. Por ejemplo, dos metaanálisis independientes no mostraron evidencia (a diferencia de la evidencia de ausencia) que favoreciera las intervenciones específicas para la prevención de psicosis en individuos con CHR-P<sup>93,94</sup>. Sin proporcionar ninguna contraevidencia metaanalítica, algunos autores se han quejado de que la evidencia necesita ser contextualizada, porque el “potencial de mejora es un mensaje clave para pacientes, familias y médicos”<sup>242</sup>. Los autores de Cochrane indicaron que su metaanálisis no era una crítica de los valiosos objetivos preventivos, sino solo una calificación científica de la evidencia disponible<sup>243</sup>.

En este sentido, Caplan señaló primeramente que, aunque se dispone de escasa evidencia empírica que respalde la prevención primaria y poco conocimiento de la etiología de los trastornos mentales, “parece haber validez a los supuestos”<sup>244</sup> de la prevención primaria, que no deben suspenderse mientras se esperan los resultados de la medicina basada en la evidencia. Esta tensión se extiende más allá del paradigma CHR-P: otras síntesis basadas en la evidencia han refutado los resultados prometedores iniciales relacionados con la prevención indicada/selectiva/universal de la ansiedad y la depresión<sup>113,115,156</sup> o la reduc-

**Tabla 5** Modelos de pronóstico individualizados con validación externa para pronosticar la aparición de trastornos psicóticos, bipolar (TB) y depresión mayor (DM)/ansiedad generalizada (GAD) en jóvenes

	<b>Resultado</b>	<b>Predictores</b>	<b>Tamaño de la muestra de desarrollo (edad media, ubicación); rendimiento (medida)</b>	<b>Tamaño de la muestra de validación externa (edad media, ubicación), rendimiento (medida)</b>
Cannon et al <sup>291</sup>	Inicio de psicosis en CHR-P	Edad, antecedentes familiares, pensamientos inusuales y desconfianza, menor rendimiento en el aprendizaje verbal y la memoria, velocidad de procesamiento más lenta, deterioro del funcionamiento social	596 (18,5; EEUU); 0,71 (índice C) <sup>291</sup>	176 (16,6; EEUU); 0,79 (AUC) <sup>292</sup> 199 (19,1; (China); 0,63 (AUC) <sup>293</sup> ; 68 (18,59; EEUU); 0,71 (AUC) <sup>294</sup>
Zhang et al <sup>295</sup>	Inicio de psicosis en CHR-P	Deterioro funcional, síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas generales	349 (20,4; China); 0,744 (AUC) <sup>295</sup>	100 (edad no disponible, China); 0,804 (AUC) <sup>295</sup> ; 68 (18,59; EEUU); 0,65 (AUC) <sup>294</sup>
Fusar-Poli et al <sup>199</sup>	Inicio de psicosis transdiagnóstica en pacientes de atención secundaria de salud mental	Edad, sexo, grupo étnico, edad según género índice, diagnóstico CIE-10	33.820 (34,4; Reino Unido); 0,80 (índice C) <sup>199</sup>	54.716 (32,0; Reino Unido); 0,79 (índice C) <sup>199</sup> 13.702 (40,9; Reino Unido); 0,73 (índice C) <sup>296</sup> 33.710 (22,7; Reino Unido), 0,79 (índice C) <sup>297</sup> 2.430.333 (34,2; EEUU); 0,68 (índice C) <sup>298</sup>
King et al <sup>300</sup>	Inicio de DM en atención primaria	Versión refinada que incluye 14 síntomas extraídos con procesamiento de lenguaje natural Edad, género, nivel educativo del país, dificultades en el trabajo, antecedentes de depresión en familiares de primer grado, experiencia de discriminación, episodio de depresión mayor en el curso de la vida, calidad de vida mental, calidad de vida física	28.297 (34,8; Reino Unido); 0,86 (índice C) <sup>299</sup> 5.216 (48,9; Reino Unido, España, Eslovenia, Portugal, Países Bajos); 0,79 (índice C) <sup>300</sup>	63.854 (33); 0,85 (índice C) <sup>299</sup> 1.732 (47,0; Chile); 0,71 (índice C) <sup>300</sup> 29.621 (43,8 EEUU); 0,71 (AUC) <sup>301</sup>
King et al <sup>302</sup>	Inicio de TAG y DM en atención primaria	Edad, género, país, dificultades en trabajo remunerado y no remunerado, antecedentes de depresión en familiares de primer grado, periodo de seguimiento, episodio de depresión mayor en el curso de la vida, calidad de vida mental, calidad de vida física	4.905 (edad no disponible, Reino Unido, España, Eslovenia, Portugal); 0,75 (índice C) <sup>302</sup>	5.140 (edad no disponible, Países Bajos, Estonia, Chile); 0,71-0,81 (índice C) <sup>302</sup> 24.626 (edad no disponible, EEUU); 0,62 (AUC) <sup>303</sup>
Birmhaer et al <sup>304</sup>	Inicio de TB-I o TB-II a partir de síntomas de TB por debajo del umbral	Edad, género, manía, depresión, ansiedad, labilidad emocional, funcionamiento, duración del TB, grupo étnico, antecedente familiar de TB	140 (11,9; EEUU); 0,71 (AUC) <sup>304</sup>	58 (11,9 EEUU); 0,75 (AUC) <sup>304</sup>
Raket et al <sup>201</sup>	Inicio de psicosis (esquizofrenia) en atención primaria y secundaria	Características demográficas y eventos médicos dinámicos (diagnósticos, prescripciones, procedimientos, encuentros e ingresos, observaciones y resultados de pruebas de laboratorio)	102.030 (42 EEUU); 0,856 (AUC) <sup>201</sup>	4.770 (edad no disponible, EEUU); 0,799 (AUC) <sup>201</sup>

CHR-P, alto riesgo clínico para psicosis; AUC, área bajo la curva.

ción del abuso de sustancias en jóvenes<sup>154</sup>, y estos debates son aún más acentuados en los enfoques de salud pública dirigidos a los factores sociales determinantes de los trastornos mentales. El objetivo de prevenir los trastornos mentales psicóticos, bipolar y comunes es noble, pero esto por sí solo no justifica el uso de intervenciones para las que no hay una eficacia demostrada. También es poco probable que se implementen los avances preventivos que no muestren rentabilidad (véase más adelante) en los sistemas de asistencia sanitaria y en la población general, y esto sería por buenos

motivos. También se necesitan investigaciones futuras para personalizar mejor la efectividad de las intervenciones preventivas en varios grupos vulnerables como refugiados, prisioneros, personas en contextos humanitarios; personas lesbianas, gays, bisexuales y transgénero; personas que son objeto de acoso o están expuestas a la violencia, y las que recientemente han sufrido un duelo.

Las investigaciones futuras también deberían explorar las innovaciones metodológicas. La falta de evidencia a favor de varias intervenciones preventivas<sup>113,115,154,156</sup> puede indicar que un enfoque uniforme no

es eficaz y confunde la eficacia para subgrupos específicos de individuos. Se están planeando futuros metaanálisis de redes a nivel de datos de participantes individuales<sup>245</sup> y tal vez ayuden a deconstruir el efecto de diferentes factores a nivel individual o de subgrupo. Dado que las nuevas intervenciones en este campo se están probando a un ritmo rápido, los metaanálisis dinámicos pueden ser particularmente útiles para actualizar la evidencia emergente. Sin embargo, las afirmaciones de efectos de subgrupos tienen un historial notoriamente deficiente de validación en medicina<sup>246,247</sup>.

Además, aun cuando estén presentes, requerirían tamaños de muestra muy grandes para poderlos documentar y validar de manera rigurosa. Incluso grandes metaanálisis a nivel individual pueden no identificar la modificación del efecto en la mayoría de las intervenciones médicas<sup>248</sup>. Los efectos de los subgrupos y la heterogeneidad del efecto de la intervención requieren una documentación y validación rigurosas antes de que se adopten<sup>249,250</sup>.

Otra explicación de la falta de evidencia puede ser que la dilución del enriquecimiento del riesgo y los eventos infrecuentes pueden haber conducido a una disminución de la potencia estadística para identificar la diferencia entre una intervención preventiva y un grupo de control (por ejemplo, se necesitan más de 2.000 individuos CHR-P para detectar una reducción del 50% en el riesgo de psicosis<sup>251</sup>). Se están desarrollando algoritmos de estratificación para controlar el enriquecimiento del riesgo y fundamentar el reclutamiento para ensayos<sup>252</sup>, y se espera que la armonización de los conjuntos de datos a gran escala dentro de los consorcios de investigación internacionales aumente la potencia estadística.

Los enfoques metaanalíticos futuros también podrían excluir los estudios de baja calidad en vez de agrupar todos los datos disponibles (lo que se ha recomendado con frecuencia<sup>242</sup>), la mayor parte de los cuales puede ser de calidad insuficiente<sup>253-255</sup>. En estudios de intervención futuros se debe investigar la eficacia de los compuestos preventivos emergentes (por ejemplo, oxitocina, N-acetilcisteína, cannabinoides), los procedimientos de detección (por ejemplo, detección materna, detección del riesgo bipolar, detección en países de bajos/medianos ingresos) o las intervenciones de psicoeducación refinadas (por ejemplo, para el riesgo familiar bipolar asintomático, reducción del abuso de alcohol y sustancias ilícitas). También deben considerarse los diseños innovadores de ensayos adaptativos<sup>256</sup> que se integran con la atención preventiva escalonada.

### **Desarrollo de un marco ético para la psiquiatría preventiva**

La medicina preventiva en jóvenes conlleva algunos desafíos éticos. Por ejemplo, el costo potencial, los inconvenientes, el estigma social y otros daños por una designación falsa-positiva en jóvenes puede ser considerable<sup>257</sup>. Estas preocupaciones son corroboradas por la falta de biomarcadores

de riesgo válidos (sorprendentemente, no hay biomarcadores aprobados en toda la psiquiatría) y los efectos adversos de los antipsicóticos<sup>258,259</sup> u otros agentes psicotrópicos. No se recomiendan los antipsicóticos para prevenir la psicosis<sup>68</sup> y estas moléculas probablemente se prescriben inadecuadamente a jóvenes en riesgo fuera de los programas preventivos<sup>260</sup>. Las intervenciones psicológicas/psicosociales también pueden estar asociadas con efectos adversos. Se ha demostrado que las intervenciones en la población para prevenir el abuso de sustancias en niños o los trastornos mentales comunes en entornos humanitarios agravan los resultados<sup>261</sup> y no son más aceptables que la condición en lista de espera<sup>120</sup>. En particular, se han planteado cuestiones éticas similares en la medicina preventiva: por ejemplo, el manejo previo a la diabetes (hiperglucemia intermedia) se ha cuestionado por el riesgo de positivos falsos, pues muchas personas no avanzan a la diabetes<sup>262</sup>.

Otra cuestión es hasta qué punto compartir una designación de riesgo con personas jóvenes y sus familias puede producir estigma dañino (no maleficencia: primero no hacer daño) u ofrecer beneficios (beneficencia: ayudar a los jóvenes) y autonomía<sup>263</sup>. Una perspectiva es que, en ausencia de evidencia sólida de efectividad y con el potencial para dañar, los servicios preventivos pueden ser seriamente cuestionados. Sin embargo, la evidencia muestra que el estigma es menor en los usuarios del servicio que en sus profesionales de la salud<sup>264</sup>, y se debe más a los síntomas del usuario del servicio que a los inducidos por la designación del profesional clínico<sup>265</sup>. El estigma también parece asociarse con características de riesgo, aun cuando no se acompañe de una etiqueta de riesgo<sup>266</sup>, y el nivel de estigma en los servicios preventivos es comparable al asociado con la depresión<sup>267</sup>. En consecuencia, compartir una designación de riesgo puede, no solo ser útil (beneficencia), sino también respetar el principio ético de que los jóvenes tienen derecho a recibir información relevante para su salud (autonomía)<sup>268</sup>; en particular dada la morbilidad muy real (por ejemplo, alteraciones funcionales de individuos con CHR-P<sup>77</sup>), los riesgos (por ejemplo, hasta un 40% de riesgo de desarrollar psicosis persistente a los 2 años para BLIPS<sup>269</sup>) y sus conductas activas de búsqueda de ayuda.

Un contraargumento es que, si no se puede proporcionar una intervención preventiva eficaz, entonces puede no ser útil saberlo por anticipado fuera del seguimiento

clínico (que puede reducir la duración del trastorno no tratado<sup>90</sup>). Sin embargo, los jóvenes con acceso a servicios preventivos (por ejemplo, CHR-P) se benefician de un paquete integrado de intervenciones de apoyo vocacional, psicosocial y familiar que, de otra manera, no estaría disponible para ellos. La comunicación del pronóstico en estos servicios está matizada, adaptándola a cada individuo, ilustrando los diferentes resultados que podrían ser posibles (remisión/respuesta, persistencia, empeoramiento), y que actualmente no existe una manera segura de distinguir esas posibilidades para un determinado individuo<sup>263</sup>. Por otra parte, los grupos de usuarios de servicios participan activamente en el diseño de materiales de difusión y asesoran sobre la prestación del servicio<sup>3</sup>. La efectividad de estos enfoques necesita más estudio pero, en principio, pueden ayudar a los jóvenes a apoyar la necesidad de varios conceptos de psiquiatría de precisión/preventiva, incluida la forma en que las pruebas pueden conducir a intervenciones personalizadas<sup>270</sup>.

La futura investigación colaborativa debería establecer un marco ético para implementar la psiquiatría preventiva en personas jóvenes, involucrando a los profesionales de la salud, responsables políticos, usuarios del servicio y sus familias, y poniendo énfasis en la experiencia subjetiva de los jóvenes<sup>271</sup>. Esta convocatoria haría realidad la visión de la psiquiatría predictiva, preventiva, personalizada y participativa ("P4") y ayudaría a garantizar que futuros avances se desarrollen de una manera éticamente aceptable que optimice los beneficios y minimice los daños para los jóvenes<sup>268</sup>.

### **Mejorando la prevención a través de la educación y la formación**

El reciente desarrollo sistemático del pronóstico y la prevención basados en la ciencia para personas jóvenes debe reforzarse mediante una acción educativa integral dirigida a varios interesados. Los editores y revisores de revistas científicas deben ser conscientes de que es necesario mejorar los estándares de reproducibilidad para maximizar la eficiencia y confianza de la investigación preventiva para los jóvenes<sup>237</sup>. La potencia y otras cuestiones estadísticas deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de los estudios.

Otro problema es que la división actual de la formación médica conduce a enfoques a menudo contrastantes entre los profesio-

nales de atención sanitaria para adolescentes vs. adultos, lo que intensifica la división cultural entre las especialidades. Se podrían desarrollar planes de estudio innovadores para capacitar a nuevos profesionales de la salud “de transición”, que también podrían incorporar cuestiones conceptuales y metodológicas básicas relacionadas con la ciencia del pronóstico y las intervenciones preventivas (por ejemplo, enfoques de salud universal/pública pueden requerir una comprensión económica o social que va más allá del conocimiento médico<sup>33</sup>).

Los futuros planes de estudio también deberían rectificar la persistente erosión de la formación psiquiátrica en psicopatología y fenomenología, impulsada por listas de verificación y enfoques algorítmicos en el contexto de la atención sanitaria bajo presión, para evitar borrar los límites entre la patología (p. ej., síntomas psicóticos) y variantes de la normalidad (p. ej., experiencias psicóticas)<sup>272</sup> en jóvenes.

Además, el conocimiento y los recursos en la prevención de los trastornos mentales y la promoción de la salud mental en los jóvenes están distribuidos de manera desigual en todo el mundo, y se necesitan iniciativas de capacitación global para apoyar a los países que todavía carecen de la capacidad y el conocimiento. Este objetivo podría lograrse a través de redes internacionales de centros de investigación colaboradores<sup>273</sup>. Por último, se debe educar a los responsables políticos sobre los logros y limitaciones en torno a la prevención de los trastornos mentales en jóvenes, y apoyar a los patrocinadores para diseñar convocatorias preventivas.

### **Consolidando la rentabilidad de la psiquiatría preventiva**

Debido al alto costo de la atención médica y al deterioro de la capacidad para trabajar, los trastornos psicóticos, bipolar y mentales comunes en jóvenes generan una enorme carga económica, estimada en 16,3 billones USD para 2030 (incluidos los trastornos neurológicos y por consumo de sustancias), que supera a las enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas, cáncer y diabetes, y representan más de la mitad de la carga económica mundial atribuible a enfermedades no transmisibles<sup>274</sup>. Sin embargo, el gasto medio mundial actual en salud mental es bajo (solo 2,5 USD por persona al año, lo que representa menos del 2% del gasto público en salud a nivel mundial<sup>275</sup>), y esta

puede ser una de las principales razones de la amplia brecha entre las necesidades de salud mental de los jóvenes y la implementación de intervenciones preventivas<sup>275</sup>.

La rentabilidad de las intervenciones preventivas es esencial para evitar añadir presión a los presupuestos sanitarios ya sobrecargados. La evidencia disponible indica que las intervenciones preventivas rentables pueden incluir programas de detección e intervención perinatal<sup>276</sup>, atención escalonada para la prevención de la ansiedad (pero no de la depresión)<sup>277</sup> y prevención de psicosis en individuos con CHR-P (ahorros de 844 USD por psicosis prevenida<sup>278</sup>). Sin embargo, las evaluaciones económicas de los enfoques preventivos en jóvenes siguen relativamente desatendidas<sup>279</sup>. Por otra parte, estas estimaciones de costo-efectividad también pueden estar sesgadas a favor de las intervenciones evaluadas por varias razones (p. ej., participación de autores que apoyan las intervenciones y/o que las practican ellos mismos, estimaciones de efectividad inciertas e infladas, falta de estimaciones aceptables sobre la mayoría de los daños potenciales, dificultad para trasladar algunos daños, como el estigma, en parámetros cuantitativos).

Las futuras investigaciones deben tratar de remediar algunas de estas deficiencias y abordar las lagunas de evidencia económica en los trastornos bipolar o de ansiedad perinatales<sup>275</sup>, la salud mental del adolescente<sup>280</sup>, las intervenciones en entornos de bajos recursos (la evidencia de costo-efectividad puede no ser transferible entre diferentes países) y los servicios de salud mental para jóvenes<sup>275</sup>. Los futuros estudios económicos sobre prevención también deben considerar un horizonte de tiempo a largo plazo, en vista de la naturaleza potencialmente progresiva de estos trastornos y el impacto familiar y social más amplio fuera de la atención médica. Por último, debería abordarse mejor la interconectividad entre las desigualdades socioeconómicas, religiosas, culturales, étnicas y la rentabilidad<sup>275</sup>.

### **Disminución de las desigualdades para prevenir los trastornos mentales**

La prevención de los trastornos mentales en los jóvenes aún no se ha consolidado como foco de investigación global o programático<sup>281</sup>. Hemos demostrado anteriormente que los enfoques de salud pública universal dirigidos a los determinantes sociales de los trastornos mentales tienen el mayor potencial para reducir el perfil de

riesgo de toda la población. Por ejemplo, la amplia adopción de políticas económicas neoliberales y la globalización han incrementado la desigualdad de la riqueza (por ejemplo, en EEUU, el 10% más rico de la población tiene un promedio de nueve veces más ingresos que el restante 90%), lo que se asocia de manera contundente con trastornos psicóticos y depresivos<sup>282</sup>.

Las acciones eficaces pueden incluir reducción de la desigualdad de ingresos, como las políticas de tributación progresiva y un ingreso universal básico, en combinación con la promoción de una buena salud mental y prestación de paquetes asistenciales con eficacia demostrada<sup>283</sup>. Sin embargo, la efectividad de las estrategias para aliviar la pobreza es incierta y requiere investigación adicional; a la inversa, los enfoques selectivos o indicados en subgrupos con problemas de salud mental tienen el potencial de mejorar los resultados económicos<sup>284</sup>.

La futura investigación en salud pública también exigirá avances en los métodos epidemiológicos de inferencia causal, mejoras en la calidad y disponibilidad de datos<sup>233</sup>, ensayos controlados aleatorios sólidos para demostrar la efectividad específica en trastornos psicóticos, bipolar y mentales, investigación cualitativa para personalizar las intervenciones teniendo en cuenta el contexto/cultura y la ciencia de implementación de métodos mixtos para evaluar la escalada de las intervenciones<sup>173</sup>.

Los futuros enfoques de salud pública requieren esfuerzos comprometidos y sostenidos para abordar una serie de otros obstáculos, una fuerte responsabilidad del sector salud, y una función de liderazgo vigorosa para atraer la atención de toda la sociedad junto con las acciones intergubernamentales. Este punto es particularmente crítico, dada la experiencia de la prevención del tabaquismo, cuyo éxito se basó en sucesivas batallas fuertemente libradas de política pública.

Los gobiernos deben abordar las desigualdades inaceptables en la salud mental de los jóvenes<sup>285</sup>, e invertir en mejorar los factores sociales determinantes de su salud mental: educación, empleo, atención social, vivienda, justicia penal, alivio de la pobreza, seguridad social/prestaciones sociales, desarrollo comunitario e inmigración<sup>275</sup>. Es probable que estas desigualdades aumenten con la actual pandemia de COVID-19, que obligará a cambiar los servicios de salud mental, enfocándose aún más en sistemas flexibles que incluyan la prevención<sup>286</sup>.

Abordar estas desigualdades debería ser una responsabilidad compartida por los profesionales en todos los sistemas de asistencia, lo que representa el pilar fundamental de un enfoque individualizado para la salud mental de los jóvenes<sup>233</sup>. Este tipo primordial de intervención aboga por la cobertura sanitaria universal y la paridad entre salud física y mental<sup>275</sup>. Cabe esperar que puedan lograrse más avances en esta dirección en la próxima década, ya que hay mucho en juego para los jóvenes en riesgo de padecer y con trastornos psicóticos, bipolar y mentales comunes emergentes.

## AGRADECIMIENTOS

P. Fusar-Poli está financiado por el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (proyecto PSYSCAN), el US National Institute of Mental Health (proyecto ProNET) y el Wellcome Trust (proyecto STEP). M. Berk está financiado por una beca de Investigador Principal Senior del Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) (beca No. 1156072). C. Arango está financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación de España (subvención Nos. SAM16PE07CP1, PI16/02012, PI19/024), cofinanciado por los Fondos Europeos para el Desarrollo Regional de la Comisión Europea (subvención No. B2017/BMD-3740 AGESCM-2), el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (proyectos EU-GEI, PSYSCAN y METSY); y el Programa H2020 de la Unión Europea (proyectos PRISM y AIMS-2-TRIALS).

## BIBLIOGRAFÍA

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:593-602.
- Fusar-Poli P. Integrated mental health services for the developmental period (0 to 25 years): a critical review of the evidence. *Front Psychiatry* 2019;10:355.
- United Nations. World population prospects 2019. <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>.
- Insel TR, Fenton WS. Psychiatric epidemiology: it's not just about counting anymore. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:590-2.
- McGorry P. Building the momentum and blueprint for reform in youth mental health. *Lancet Psychiatry* 2019;6:459-61.
- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:485-515.
- Wang PS, Angermeyer M, Borges G et al. Delay and failure in treatment seeking after first onset of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:177-85.
- Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* 2013;12:240-50.
- Liu NH, Daumit GL, Dua T et al. Excess mortality in persons with severe mental disorders: a multilevel intervention framework and priorities for clinical practice, policy and research agendas. *World Psychiatry* 2017;16:30-40.
- Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
- Mojtabai R, Stuart EA, Hwang I et al. Long-term effects of mental disorders on educational attainment in the National Comorbidity Survey ten-year follow-up. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1577-91.
- Stuart H. Fighting the stigma caused by mental disorders: past perspectives, present activities, and future directions. *World Psychiatry* 2008;7:185-8.
- Puras D, Gooding P. Mental health and human rights in the 21st century. *World Psychiatry* 2019; 18:42-3.
- Gerlinger G, Hauser M, De Hert M et al. Personal stigma in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review of prevalence rates, correlates, impact and interventions. *World Psychiatry* 2013;12:155-64.
- Wasserman D, Cheng Q, Jiang GX. Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry* 2005;4:114-20.
- Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
- Christensen H, Reynolds CFR, Cuijpers P. Protecting youth mental health, protecting our future. *World Psychiatry* 2017;16:327-8.
- Sommer IE, Arango C. Moving interventions from after to before diagnosis. *World Psychiatry* 2017;16:275-6.
- Arango C. Psychiatrists are experts when it comes to missing boats. Will prevention be the next one? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:869-70.
- Robinson G. On the prevention and treatment of mental disorders. London: Longman, Brown, Green, Longmans & Roberts, 1859.
- Parry M. From a patient's perspective: Clifford Whittingham Beers' work to reform mental health services. *Am J Public Health* 2010;100:2356-7.
- Anonymous. Mental hygiene in childhood. *BMJ* 1904;2:1414-5.
- Emerson CP. Mental hygiene and its relation to public health. *Am J Public Health* 1925;15:1062-6.
- White WA. Preventive principles in the field of mental medicine. *J Am Public Health Assoc* 1911; 1:82-9.
- Leavell H, Clark E. Preventive medicine for the doctor in his community: an epidemiologic approach, 1st ed. New York: McGraw-Hill, 1958.
- Clark EG. Natural history of syphilis and levels of prevention. *Br J Vener Dis* 1954;30:191-7.
- Caplan G, Grunebaum H. Perspectives on primary prevention. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17:331-46.
- Strasser T. Reflections on cardiovascular diseases. *Interdiscip Sci Rev* 1978;3:225-30.
- Hofler M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:11.
- Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ* 2005;83:792-5.
- Gordon RS Jr. An operational classification of disease prevention. *Public Health Rep* 1983;98:107-9.
- US Institute of Medicine. Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington: National Academies Press, 1994.
- Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. *Am J Community Psychol* 1993;21:607-33.
- World Health Organization. Prevention of mental disorders. Effective interventions and policy options. Geneva: Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004.
- Correll CU, Galling B, Pawar A et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2018;75:555-65.
- Burkhardt E, Pfennig A, Breitling G et al. Creativity in persons at-risk for bipolar disorder – A pilot study. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:1165-72.
- Parnas J, Sandsten KE, Vestergaard CH et al. Mental illness among relatives of successful academics: implications for psychopathology-creativity research. *World Psychiatry* 2019;18:362-3.
- Keller MC, Visscher PM. Genetic variation links creativity to psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2015; 18:928-9.
- Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Micheli A et al. What is good mental health? A scoping review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;31:33-46.
- Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med* 2012;10:149.
- Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S et al. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:359-64.
- Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
- Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C et al. Is age of onset associated with severity, prognosis, and

- clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2016;18:389-403.
46. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013;34:119-38.
  47. Jones PB. Adult mental health disorders and their age at onset. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s5-10.
  48. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of polygene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
  49. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9:947-57.
  50. Kloiber S, Rosenblat JD, Husain MI et al. Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;112:213-26.
  51. Parellada M, Gomez-Vallejo S, Burdeus M et al. Developmental differences between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2017;43:1176-89.
  52. Hagan CC, Graham JM, Wilkinson PO et al. Neurodevelopment and ages of onset in depressive disorders. *Lancet Psychiatry* 2015;2:1112-6.
  53. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
  54. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
  55. Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an over-view. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
  56. Berk M, Post R, Ratheesh A et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. *World Psychiatry* 2017;16:236-44.
  57. Salagre E, Dodd S, Aedo A et al. Toward precision psychiatry in bipolar disorder: staging 2.0. *Front Psychiatry* 2018;9:641.
  58. Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders task force report. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:354-63.
  59. Berk M, Berk L, Dodd S et al. Stage managing bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:471-7.
  60. Verduijn J, Milaneschi Y, van Hemert AM et al. Clinical staging of major depressive disorder: an empirical exploration. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1200-8.
  61. Reneses B, Aguera-Ortiz L, Sevilla-Llewellyn-Jones J et al. Staging of depressive disorders: relevance of resistance to treatment and residual symptoms. *J Psychiatr Res* 2020;129:234-40.
  62. Bokma WA, Batelaan NM, Hoogendoorn AW et al. A clinical staging approach to improving diagnostics in anxiety disorders: is it the way to go? *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:173-84.
  63. Clarke PJ, Hickie IB, Scott E et al. Clinical staging model applied to young people presenting with social anxiety. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:256-64.
  64. Fontenelle LF, Yucel M. A clinical staging model for obsessive-compulsive disorder: is it ready for prime time? *EclinicalMedicine* 2019;7:65-72.
  65. Voshaar RC, Beekman AT, Pachana N. Clinical staging and profiling of late-life anxiety disorders: the need for collaboration and a life-span perspective. *Int Psychogeriatr* 2015;27:1057-9.
  66. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
  67. Kotlicka-Antczak M, Podgorski M, Oliver D et al. Worldwide implementation of clinical services for the prevention of psychosis: the IEPA early intervention in mental health survey. *Early Interv Psychiatry* (in press).
  68. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
  69. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG et al. EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:388-404.
  70. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:155-92.
  71. Arango C, Bernardo M, Bonet P et al. When the healthcare does not follow the evidence: the case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;10:78-86.
  72. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll C et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
  73. Fusar-Poli P. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr Bull* 2017;43:44-7.
  74. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 2015;14:322-32.
  75. Oliver D, Reilly T, Baccaredda Boy O et al. What causes the onset of psychosis in individuals at clinical high risk? A meta-analysis of risk and protective factors. *Schizophr Bull* (in press).
  76. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
  77. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
  78. Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A et al. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 2013;70:107-20.
  79. Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228: 808-15.
  80. Fusar-Poli P, Estrade A, Spencer TJ et al. Pan-London Network for Psychosis-Prevention (PNP). *Front Psychiatry* 2019;10:707.
  81. Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S et al. Outreach and support in south London (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry* 2013;28:315-26.
  82. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
  83. Addington J, Stowkowy J, Weiser M. Screening tools for clinical high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:345-56.
  84. Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-3.
  85. Webb JR, Addington J, Perkins DO et al. Specificity of incident diagnostic outcomes in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:1066-75.
  86. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Long-term validity of the At Risk Mental State (ARMS) for predicting psychotic and non-psychotic mental disorders. *Eur Psychiatry* 2017;42:49-54.
  87. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
  88. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
  89. Fusar-Poli P, De Micheli A, Patel R et al. Real-world clinical outcomes two years after transition to psychosis in individuals at clinical high risk: electronic health record cohort study. *Schizophr Bull* 2020;46:1114-25.
  90. Oliver D, Davies C, Crossland G et al. Can we reduce the duration of untreated psychosis? A systematic review and meta-analysis of controlled interventional studies. *Schizophr Bull* 2018;44:1362-72.
  91. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
  92. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Errata: Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f762.
  93. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
  94. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J et al. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD012236.
  95. Devoe DJ, Farris MS, Townes P et al. Interventions and transition in youth at risk of psychosis: a systematic review and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2020;81:17r12053.
  96. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des* 2012;18:358-75.
  97. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults. *J Affect Disord* 2010;127:316-20.
  98. Van Meter AR, Burke C, Youngstrom EA et al. The bipolar prodrome: meta-analysis of symptom prevalence prior to initial or recurrent mood episodes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55: 543-55.
  99. Vieta E, Salagre E, Grande I et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175:411-26.
  100. Faedda GL, Baldessarini RJ, Marangoni C et al. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2019;21:720-40.

101. Benarous X, Consoli A, Milhiet V et al. Early interventions for youths at high risk for bipolar disorder: a developmental approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:217-33.
102. Post RM, Goldstein BI, Birmaher B et al. Toward prevention of bipolar disorder in at-risk children: potential strategies ahead of the data. *J Affect Disord* 2020;272:508-20.
103. Van Meter A, Guinart D, Bashir A et al. Bipolar Prodrome Symptom Scale - abbreviated screen for patients: description and validation. *J Affect Disord* 2019;249:357-65.
104. Correll CU, Olvet DM, Auther AM et al. The Bipolar Prodrome Symptom Interview and Scale- Prospective (BPSS-P): description and validation in a psychiatric sample and healthy controls. *Bipolar Disord* 2014;16:505-22.
105. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Res* 2018; 264:302-9.
106. Miklowitz DJ, Schneck CD, Walshaw PD et al. Effects of family-focused therapy vs enhanced usual care for symptomatic youths at high risk for bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:455-63.
107. Leopold K, Bauer M, Bechdolf A et al. Efficacy of cognitive-behavioral group therapy in patients at risk for serious mental illness presenting with subthreshold bipolar symptoms: results from a prespecified interim analysis of a multicenter, randomized, controlled study. *Bipolar Disord* 2020;22:517-29.
108. Davey CG, McGorry PD. Early intervention for depression in young people: a blind spot in mental health care. *Lancet Psychiatry* 2019;6:267-72.
109. Munoz RF, Beardslee WR, Leykin Y. Major depression can be prevented. *Am Psychol* 2012; 67:285-95.
110. Ebert DD, Cuijpers P. It is time to invest in the prevention of depression. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180335.
111. Hoare E, Callaly E, Berk M. Can depression be prevented? If so, how? *JAMA Psychiatry* (in press).
112. Ratheesh A, Davey C, Hetrick S et al. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:273-84.
113. Breedvelt JF, Kandola A, Kousoulis AA et al. What are the effects of preventative interventions on major depressive disorder (MDD) in young adults? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2018;239:18-29.
114. Cuijpers P, van Straten A, Smit F et al. Preventing the onset of depressive disorders: a meta-analytic review of psychological interventions. *Am J Psychiatry* 2008;165:1272-80.
115. Moreno-Peral P, Conejo-Ceron S, Rubio-Valera M et al. Effectiveness of psychological and/or educational interventions in the prevention of anxiety: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:1021-9.
116. Hoare E, Thorp A, Bartholomeusz-Raymond N et al. Opportunities in the Australian national education initiative for promoting mental health in schools. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:11-3.
117. Cuijpers P, Koole SL, van Dijke A et al. Psychotherapy for subclinical depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:268-74.
118. Buntrock C, Ebert DD, Lehr D et al. Effect of a web-based guided self-help intervention for prevention of major depression in adults with subthreshold depression: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1854-63.
119. Garrido S, Millington C, Cheers D et al. What works and what doesn't work? A systematic review of digital mental health interventions for depression and anxiety in young people. *Front Psychiatry* 2019;10:759.
120. Papola D, Purgato M, Gastaldon C et al. Psychological and social interventions for the prevention of mental disorders in people living in low- and middle-income countries affected by humanitarian crises. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD012417.
121. Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
122. Lawrence PJ, Murayama K, Creswell C. Systematic review and meta-analysis: anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:46-60.
123. Pepper EJ, Pathmanathan S, McIlrae S et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:503-10.
124. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;164:331-43.
125. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1568-78.
126. McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:129-36.
127. Lo LE, Kaur R, Meiser B et al. Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;286:112852.
128. Chen MH, Hsu JW, Huang KL et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med* 2019;49:2397-404.
129. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:159-68.
130. Wilde A, Chan HN, Rahman B et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;158:37-47.
131. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjalmsson BJ et al. Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population-based study and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:635-41.
132. Schneider M, Debbane M, Bassett AS et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627-39.
133. Seidman LJ, Nordentoft M. New targets for prevention of schizophrenia: is it time for interventions in the premorbid phase? *Schizophr Bull* 2015;41:795-800.
134. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18-25.
135. Schneider M, Armando M, Pontillo M et al. Ultra high risk status and transition to psychosis in 22q11.2 deletion syndrome. *World Psychiatry* 2016;15:259-65.
136. Loechner J, Starman K, Galuschka K et al. Preventing depression in the offspring of parents with depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2018;60:1-14.
137. Al-Sawafi A, Lovell K, Renwick L et al. Psychosocial family interventions for relatives of people living with psychotic disorders in the Arab world: systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;20:413.
138. Perich T, Mitchell PB. Psychological interventions for young people at risk for bipolar disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;252:84-91.
139. Fusar-Poli P, Meyer-Lindenberg A. Forty years of structural imaging in psychosis: promises and truth. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:207-24.
140. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
141. Parnas J, Sass LA, Zahavi D. Rediscovering psychopathology: the epistemology and phenomenology of the psychiatric object. *Schizophr Bull* 2013;39:270-7.
142. Ioannidis JP, Munafo MR, Fusar-Poli P et al. Publication and other reporting biases in cognitive sciences: detection, prevalence, and prevention. *Trends Cogn Sci* 2014;18:235-41.
143. Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. *Milbank Q* 2016;94:485-514.
144. Bartolotto B, Kohler CA, Evangelou E et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017;19:84-96.
145. Kohler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018;103:189-207.
146. Fullana MA, Tortella-Feliu M, Fernandez de la Cruz L et al. Risk and protective factors for anxiety and obsessive-compulsive disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychol Med* 2020;50:1300-15.
147. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry* 2020;10:152.
148. Berk M, Woods RL, Nelson MR et al. Effect of aspirin vs placebo on the prevention of depression in older people: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1-9.
149. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011;198:357-64.
150. Davies C, Segre G, Estrade A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:399-410.
151. Jones I, Chandra PS, Dazzan P et al. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet* 2014;384:1789-99.
152. Morrell CJ, Sutcliffe P, Booth A et al. A systematic review, evidence synthesis and meta-analysis of quantitative and qualitative

- studies evaluating the clinical effectiveness, the cost-effectiveness, safety and acceptability of interventions to prevent postnatal depression. *Health Technol Assess* 2016;20:1-414.
153. Keynejad RC, Hanlon C, Howard LM. Psychological interventions for common mental disorders in women experiencing intimate partner violence in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:173-90.
  154. O'Connor E, Thomas R, Senger CA et al. Interventions to prevent illicit and nonmedical drug use in children, adolescents, and young adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;323:2067-79.
  155. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Solmi M et al. Universal and selective interventions to prevent poor mental health outcomes in young people: systematic review and meta-analysis. Submitted for publication.
  156. Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:1011-20.
  157. Hu MX, Turner D, General E et al. Exercise interventions for the prevention of depression: a systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health* 2020;20:1255.
  158. Szoke A, Kirkbride JB, Schurhoff F. Universal prevention of schizophrenia and surrogate end-points at population level. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49:1347-51.
  159. van Os J, Reininghaus U. Schizophrenia as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
  160. Sullivan SA, Kounali D, Cannon M et al. A population-based cohort study examining the incidence and impact of psychotic experiences from childhood to adulthood, and prediction of psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2020;177:308-17.
  161. Karcher NR, Barch DM, Avenevoli S et al. Assessment of the Prodromal Questionnaire-Brief Child Version for measurement of self-reported psychotic-like experiences in childhood. *JAMA Psychiatry* 2018;75:853-61.
  162. Yung AR, Lin A. Psychotic experiences and their significance. *World Psychiatry* 2016;15:130-1.
  163. Ferro MA. The psychometric properties of the Kessler Psychological Distress Scale (K6) in an epidemiological sample of Canadian youth. *Can J Psychiatry* 2019;64:647-57.
  164. Ross RG, Hunter SK, McCarthy L et al. Perinatal choline effects on neonatal pathophysiology related to later schizophrenia risk. *Am J Psychiatry* 2013;170:290-8.
  165. Ross RG, Hunter SK, Hoffman MC et al. Perinatal phosphatidylcholine supplementation and early childhood behavior problems: evidence for CHRNA7 moderation. *Am J Psychiatry* 2016; 173:509-16.
  166. Li Y, Freedman R. Prospects for improving future mental health of children through prenatal maternal micronutrient supplementation in China. *Pediatr Investig* 2020;4:118-26.
  167. Catena A, Munoz-Machicao JA, Torres-Espino-la FJ et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:115-27.
  168. McGrath J, Saari K, Hakko H et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res* 2004;67:237-45.
  169. Fujita Y, Fujita A, Ishima T et al. Dietary intake of glucoraphanin during pregnancy and lactation prevents the behavioral abnormalities in the offspring after maternal immune activation. *Neuropsychopharmacol Rep* 2020;40:268-274.
  170. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM et al. Programming bugs: microbiota and the developmental origins of brain health and disease. *Biol Psychiatry* 2019;85:150-63.
  171. Shinde S, Weiss HA, Varghese B et al. Promoting school climate and health outcomes with the SEHER multi-component secondary school intervention in Bihar, India: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:2465-77.
  172. Shinde S, Weiss HA, Khandeparkar P et al. A multicomponent secondary school health promotion intervention and adolescent health: an extension of the SEHER cluster randomised controlled trial in Bihar, India. *PLoS Med* 2020; 17:e1003021.
  173. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
  174. Schuch FB, Stubbs B, Meyer J et al. Physical activity protects from incident anxiety: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Depress Anxiety* 2019;36:846-58.
  175. Bueno-Antequera J, Munguia-Izquierdo D. Exercise and schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1228:317-32.
  176. Melo MC, Daher Ede F, Albuquerque SG et al. Exercise in bipolar patients: a systematic review. *J Affect Disord* 2016;198:32-8.
  177. Fusar-Poli P, Bauer M, Borgwardt S et al. European College of Neuropsychopharmacology Network on the Prevention of Mental Disorders and Mental Health Promotion (ECNP PMD-MHP). *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:1301-11.
  178. Strunk CM, King KA, Vidourek RA et al. Effectiveness of the surviving the Teens® suicide prevention and depression awareness program: an impact evaluation utilizing a comparison group. *Health Educ Behav* 2014;41:605-13.
  179. Witvliet M, van Lier PA, Cuijpers P et al. Testing links between childhood positive peer relations and externalizing outcomes through a randomized controlled intervention study. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:905-15.
  180. World Health Organization. Prevention and promotion in mental health. Geneva: World Health Organization, 2002.
  181. Collins S, Woolfson L, Durkin K. Effects on coping skills and anxiety of a universal school-based mental health intervention delivered in Scottish primary schools. *Sch Psychol Int* 2014;35:85-100.
  182. Sharp P, Caperchione C. The effects of a pedometer-based intervention on first-year university students: a randomized control trial. *J Am Coll Health* 2016;64:630-8.
  183. Pendry P, Carr AM, Smith AN et al. Improving adolescent social competence and behavior: a randomized trial of an 11-week equine facilitated learning prevention program. *J Prim Prev* 2014;35:281-93.
  184. Rousseau C, Benoit M, Lacroix L et al. Evaluation of a sandplay program for preschoolers in a multiethnic neighborhood. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:743-50.
  185. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman D et al. Universal and selective interventions to promote good mental health in young people: systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;41:28-39.
  186. Solanes A, Albajes-Eizagirre A, Fullana M et al. Can we increase the subjective well-being of the general population? An umbrella review of the evidence. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2021;14:50-64.
  187. Guloksuz S, Pries LK, Ten Have M et al. Association of preceding psychosis risk states and non-psychotic mental disorders with incidence of clinical psychosis in the general population: a prospective study in the NEMESIS-2 cohort. *World Psychiatry* 2020;19:199-205.
  188. Yung AR, Wood SJ, Malla A et al. The reality of at risk mental state services: a response to recent criticisms. *Psychol Med* 2021;51:212-8.
  189. McHugh MJ, McGorry PD, Yuen HP et al. The Ultra-High-Risk for psychosis groups: evidence to maintain the status quo. *Schizophr Res* 2018;195:543-8.
  190. Schultz-Lutter F, Klosterkotter J, Gaebel W et al. Psychosis-risk criteria in the general population: frequent misinterpretations and current evidence. *World Psychiatry* 2018;17:107-8.
  191. Perez J, Jones PB. Breaking the web: life beyond the at-risk mental state for psychosis. *Psychol Med* (in press).
  192. Raballo A, Poletti M, Carpenter WT. Rethinking the psychosis threshold in clinical high risk. *Schizophr Bull* 2019;45:1-2.
  193. Moritz S, Gaweda L, Heinz A et al. Four reasons why early detection centers for psychosis should be renamed and their treatment targets reconsidered: we should not catastrophize a future we can neither reliably predict nor change. *Psychol Med* 2019;49:2134-40.
  194. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the "at risk mental state" concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
  195. Ajnakina O, David AS, Murray RM. 'At risk mental state' clinics for psychosis – an idea whose time has come – and gone! *Psychol Med* 2019;49:529-34.
  196. Malhi GS, Morris G, Hamilton A et al. Is "early intervention" in bipolar disorder what it claims to be? *Bipolar Disord* 2017;19:627-36.
  197. Duffy A, Grof P. Commentary on McGorry et al.'s Debate on "Is 'early intervention' in bipolar disorder what it claims to be?". *Bipolar Disord* 2018;20:556-7.
  198. Fusar-Poli P, Sullivan SA, Shah JL et al. Improving the detection of individuals at clinical risk for psychosis in the community, primary and secondary care: an integrated evidence-based approach. *Front Psychiatry* 2019;10:774.
  199. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
  200. Fusar-Poli P, Oliver D, Spada G et al. The case for improved transdiagnostic detection of first-episode psychosis: Electronic Health Record cohort study. *Schizophr Res* (in press).
  201. Raket L, Jaskolowski J, Kinon B et al. Dynamic Electronic Health Record Detection (DETECT) of individuals at risk of a first episode of psychosis: a case-control development and validation study. *Lancet Digital Health* 2020;2:E229-39.
  202. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016; 3:646-59.

203. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 2017;43:375-88.
204. Oliver D, Radua J, Reichenberg A et al. Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the detection of individuals at-risk and the prediction of their outcomes. *Front Psychiatry* 2019;10:174.
205. Oliver D, Spada G, Englund A et al. Real-world digital implementation of the Psychosis Polyrisk Score (PPS): a pilot feasibility study. *Schizophr Res* 2020;226:176-83.
206. Petros N, Cullen AE, Fusar-Poli P et al. Towards standardising the assessment of good outcome in people at clinical high risk for psychosis: a collaborative approach. *Schizophr Res* 2020;223:361-2.
207. Kas MJ, Penninx B, Sommer B et al. A quantitative approach to neuropsychiatry: the why and the how. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;97:3-9.
208. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry* 2018;17:121-2.
209. Reed GM, Sharan P, Rebello TJ et al. The ICD-11 developmental field study of reliability of diagnoses of high-burden mental disorders: results among adult patients in mental health settings of 13 countries. *World Psychiatry* 2018;17:174-86.
210. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. Do mental health professionals use diagnostic classifications the way we think they do? A global survey. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
211. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
212. Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
213. Jauhar S, Krishnadas R, Nour MM et al. Is there a symptomatic distinction between the affective psychoses and schizophrenia? A machine learning approach. *Schizophr Res* 2018;202:241-7.
214. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin Birth Cohort Study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203221.
215. Mollon J, David AS, Zammit S et al. Course of cognitive development from infancy to early adulthood in the psychosis spectrum. *JAMA Psychiatry* 2018;75:270-9.
216. Hickie IB, Hermens DF, Naismith SL et al. Evaluating differential developmental trajectories to adolescent-onset mood and psychotic disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:303.
217. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:31-43.
218. Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS et al. Clinical stage transitions in persons aged 12 to 25 years presenting to early intervention mental health services with anxiety, mood, and psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1167-75.
219. de la Fuente-Tomas L, Sanchez-Autet M, Garcia-Alvarez L et al. Clinical staging in severe mental disorders; bipolar disorder, depression and schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2019;12:106-15.
220. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? *Can J Psychiatry* 2017; 62:115-22.
221. Dodd S, Berk M, Kelin K et al. Treatment response for acute depression is not associated with number of previous episodes: lack of evidence for a clinical staging model for major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 150:344-9.
222. Romer AL, Elliott ML, Knodt AR et al. Pervasively thinner neocortex as a transdiagnostic feature of general psychopathology. *Am J Psychiatry* 2021;178:174-82.
223. Fusar-Poli P, Palombini E, Davies C et al. Why transition risk to psychosis is not declining at the OASIS ultra high risk service: the hidden role of stable pretest risk enrichment. *Schizophr Res* 2018;192:385-90.
224. Parnas J, Henriksen MG. Epistemological error and the illusion of phenomenological continuity. *World Psychiatry* 2016;15:126-7.
225. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultra-high risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
226. Fusar-Poli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43: 687-92.
227. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull* 2014;40:1499-508.
228. Mishara AL. Klaus Conrad (1905-1961): delusional mood, psychosis, and beginning schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:9-13.
229. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
230. Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:120-31.
231. van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
232. Fusar-Poli P, Spencer T, De Micheli A et al. Out-reach and support in South-London (OASIS) 2001-2020: twenty years of early detection, prognosis and preventive care for young people at risk of psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;39:111-22.
233. Anglin DM, Galea S, Bachman P. Going upstream to advance psychosis prevention and improve public health. *JAMA Psychiatry* 2020; 77:665-6.
234. Mennigen E, Bearden CE. Psychosis risk and development: what do we know from population-based studies? *Biol Psychiatry* 2020; 88:315-25.
235. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of “lifestyle psychiatry”: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
236. O’Neil A, Jacka FN, Quirk SE et al. A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015;15:15.
237. Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1289-97.
238. Sanfelici R, Dwyer DB, Antonucci LA et al. Individualized diagnostic and prognostic models for patients with psychosis risk syndromes: a meta-analytic view on the state of the art. *Biol Psychiatry* 2020;88:349-60.
239. Ioannidis JP, Tzoulaki I. What makes a good predictor?: the evidence applied to coronary artery calcium score. *JAMA* 2010;303:1646-7.
240. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualised prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull* (in press).
241. Oliver D, Spada G, Colling C et al. Real-world implementation of precision psychiatry: transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at-risk of psychosis. *Schizophr Res* 2021;227:52-60.
242. Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A, et al. Evidence for preventive treatments in young patients at clinical high risk of psychosis: the need for context. *Lancet Psychiatry* 2020;7:378-80.
243. Kuharic DB, Kekin I, Hew J et al. Preventive treatments in patients at high risk of psychosis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:384-5.
244. Wagenfeld MO. The primary prevention of mental illness: a sociological perspective. *J Health Soc Behav* 1972;13:195-203.
245. Ebert DD, Buntrock C, Reins JA et al. Efficacy and moderators of psychological interventions in treating subclinical symptoms of depression and preventing major depressive disorder onsets: protocol for an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2018;8:e018582.
246. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF et al. Sex based subgroup differences in randomized controlled trials: empirical evidence from Cochrane meta-analyses. *BMJ* 2016;355: i5826.
247. Wallach JD, Sullivan PG, Trepanowski JF et al. Evaluation of evidence of statistical support and corroboration of subgroup claims in randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2017; 177:554-60.
248. Schuit E, Li AH, Ioannidis JPA. How often can meta-analyses of individual-level data individualize treatment? A meta-epidemiologic study. *Int J Epidemiol* 2019;48:596-608.
249. Schandlmaier S, Briel M, Varadhan R et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* 2020;192:E901-6.
250. Kent DM, Paulus JK, van Klaveren D et al. The Predictive Approaches to Treatment effect Heterogeneity (PATH) statement. *Ann Intern Med* 2020;172:35-45.
251. Fusar-Poli P, Davies C, Solmi M et al. Preventive treatments for psychosis: umbrella review (just the evidence). *Front Psychiatry* 2019;11:764.
252. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Deconstructing pretest risk enrichment to optimize prediction of psychosis in individuals at clinical high risk. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1260-7.
253. ESHRE Capri Workshop Group. Protect us from poor-quality medical research. *Hum Reprod* 2018;33:770-6.
254. Berge E, Al-Shahi Salman R, van der Worp HB et al. Increasing value and reducing waste in stroke research. *Lancet Neurol* 2017;16:399-408.

255. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017;74:675-84.
256. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskoei B et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med* 2018;16:29.
257. Malhi GS, Bell E, Hamilton A et al. Early intervention for risk syndromes: what are the real risks? *Schizophr Res* (in press).
258. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-32.
259. Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;17:149-60.
260. Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J et al. Annual research review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* (in press).
261. Berk M, Parker G. The elephant on the couch: side-effects of psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:787-94.
262. Tabak AG, Herder C, Rathmann W et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379:2279-90.
263. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of bio-medical ethics, 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.
264. Kim SW, Polari A, Melville F et al. Are current labeling terms suitable for people who are at risk of psychosis? *Schizophr Res* 2017;188:172-7.
265. Yang LH, Link BG, Ben-David S et al. Stigma related to labels and symptoms in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res* 2015;168:9-15.
266. Anglin DM, Greenspoon MI, Lighty Q et al. Spontaneous labelling and stigma associated with clinical characteristics of peers 'at-risk' for psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:247-52.
267. Lee EH, Hui CL, Ching EY et al. Public stigma in China associated with schizophrenia, depression, attenuated psychosis syndrome, and psychosis-like experiences. *Psychiatr Serv* 2016;67:766-70.
268. Lane NM, Hunter SA, Lawrie SM. The benefit of foresight? An ethical evaluation of predictive testing for psychosis in clinical practice. *Neuroimage Clin* 2020;26:102228.
269. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
270. Blasco D, Stortz SW, Grivel MM et al. Naturalistic conceptions of genetic optimism and precision psychiatry among those at clinical high-risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry* (in press).
271. Davison J, Scott J. Should we intervene at stage 0? A qualitative study of attitudes of asymptomatic youth at increased risk of developing bipolar disorders and parents with established disease. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:1112-9.
272. Schultze-Lutter F, Schmidt SJ, Theodoridou A. Psychopathology – a precision tool in need of re-sharpening. *Front Psychiatry* 2018;9:446.
273. Saxena S, Jane-Llopis E, Hosman C. Prevention of mental and behavioural disorders: implications for policy and practice. *World Psychiatry* 2006;5:5-14.
274. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
275. Knapp M, Wong G. Economics and mental health: the current scenario. *World Psychiatry* 2020;19:3-14.
276. Henderson C, Dixon S, Bauer A et al. Cost-effectiveness of PoNDER health visitor training for mothers at lower risk of depression: findings on prevention of postnatal depression from a cluster-randomised controlled trial. *Psychol Med* 2019;49:1324-34.
277. Ho FY, Yeung WF, Ng TH et al. The efficacy and cost-effectiveness of stepped care prevention and treatment for depressive and/or anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:29281.
278. Aceituno D, Vera N, Prina AM et al. Cost-effectiveness of early intervention in psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry* 2019;215:388-94.
279. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.
280. Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS et al. Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing. *Lancet* 2016;387:2423-78.
281. Patel V, Chisholm D, Parikh R et al. Addressing the burden of mental, neurological, and substance use disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* 2016;387:1672-85.
282. Patel V, Burns JK, Dhingra M et al. Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry* 2018;17:76-89.
283. Ridley M, Rao G, Schilbach F et al. Poverty, depression, and anxiety: causal evidence and mechanisms. *Science* (in press).
284. Lund C, De Silva M, Plagerson S et al. Poverty and mental disorders: breaking the cycle in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2011;378:1502-14.
285. Wahlbeck K. Public mental health: the time is ripe for translation of evidence into practice. *World Psychiatry* 2015;14:36-42.
286. Moreno C, Wykes T, Galderisi S et al. How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:813-24.
287. Oliver D, Kotlicka-Antczak M, Minichino A et al. Meta-analytical prognostic accuracy of the Comprehensive Assessment of at Risk Mental States (CAARMS): the need for refined prediction. *Eur Psychiatry* 2018;49:62-8.
288. Salazar de Pablo G, Catalan A, Fusar-Poli P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2020;77:311-20.
289. Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM et al. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar Disord* 2014; 16:493-504.
290. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013;43:1133-49.
291. Cannon TD, Yu CH, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
292. Carrion RE, Cornblatt BA, Burton CZ et al. Personalized prediction of psychosis: external validation of the NAPLS-2 psychosis risk calculator with the EDIPPP Project. *Am J Psychiatry* 2016;173:989-96.
293. Zhang T, Li H, Tang Y et al. Validating the predictive accuracy of the NAPLS-2 psychosis risk calculator in a clinical high-risk sample from the SHARP (Shanghai At Risk for Psychosis) Program. *Am J Psychiatry* 2018;175:906-8.
294. Osborne KJ, Mittal VA. External validation and extension of the NAPLS-2 and SIPS-RC personalized risk calculators in an independent clinical high-risk sample. *Psychiatry Res* 2019;279:9-14.
295. Zhang T, Xu L, Tang Y et al. Prediction of psychosis in prodrome: development and validation of a simple, personalized risk calculator. *Psychol Med* 2019;49:1990-8.
296. Fusar-Poli P, Werbeloff N, Rutigliano G et al. Transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at risk and the prediction of psychosis: second replication in an independent national health service trust. *Schizophr Bull* 2019;45:562-70.
297. Puntis S, Oliver D, Fusar-Poli P. Third external replication of an individualised transdiagnostic prediction model for the automatic detection of individuals at risk of psychosis using electronic health records. *Schizophr Res* 2021;228:403-9.
298. Oliver D, Wong CMJ, Bøg M et al. Transdiagnostic individualized clinically-based risk calculator for the automatic detection of individuals at-risk and the prediction of psychosis: external replication in 2,430,333 US patients. *Transl Psychiatry* 2020;10:364.
299. Irving J, Patel R, Oliver D et al. Using natural language processing on electronic health records to enhance detection and prediction of psychosis risk. *Schizophr Bull* (in press).
300. King M, Walker C, Levy G et al. Development and validation of an international risk prediction algorithm for episodes of major depression in general practice attendees: the PredictD study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1368-76.
301. Nigatu YT, Liu Y, Wang JL. External validation of the international risk prediction algorithm for major depressive episode in the US general population: the PredictD-US study. *BMC Psychiatry* 2016;16:256.
302. King M, Bottomley C, Bellon-Saameno JA et al. An international risk prediction algorithm for the onset of generalized anxiety and panic syndromes in general practice attendees: predictA. *Psychol Med* 2011;41:1625-39.
303. Nigatu YT, Wang JL. External validation of the International Risk Prediction Algorithm for the onset of generalized anxiety and/or panic syndromes (The Predict A) in the US general population. *J Anxiety Disord* 2019;64:40-4.
304. Birmaher B, Merranko JA, Goldstein TR et al. A risk calculator to predict the individual risk of conversion from subthreshold bipolar symptoms to bipolar disorder I or II in youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018;57:755-63.e4.

DOI:10.1002/wps.20869

## Psiquiatría de salud pública: una idea a la que le ha llegado su hora

Hace seis años, K. Walhbeck<sup>1</sup> propuso en esta revista que “la base de evidencia para las intervenciones de salud mental pública es convincente y ahora es el momento propicio para pasar del conocimiento a la acción”. Lamentablemente, el campo de la salud mental pública se ha movido con demasiada lentitud. De hecho, en la revisión académica de Fusar-Poli et al<sup>2</sup> se concluye que “la prevención de trastornos mentales en los jóvenes aún no se ha consolidado como investigación global o enfoque programático».

La prevención tiene un largo historial en medicina, con éxitos tempranos como el uso de limones por J. Lind en 1747 para prevenir el escorbuto en la Marina Británica, y la eliminación por J. Snow de la maneta de la bomba de agua de Broad Street en 1854 para prevenir la propagación del cólera en Londres. También han tenido lugar avances notables en la prevención de trastornos neuropsiquiátricos. Hace 150 años, los pacientes con neurosífilis, como F. Nietzsche, ocupaban miles de camas en hospitales psiquiátricos. Más recientemente, los efectos tóxicos de la fenilketonuria fueron neutralizados por una dieta libre de fenilalanina, y la amenaza de epidemia de demencia relacionada con el SIDA se evitó mediante el desarrollo de medicamentos eficaces contra el VIH.

Los enfoques de salud pública son frecuentes en medicina. La detección sistemática masiva de tuberculosis mediante rayos X fue muy eficaz y, de hecho, a uno de nosotros (RMM) se le diagnosticó tuberculosis incipiente cuando era estudiante de medicina en Glasgow, gracias a dicha campaña de detección sistemática. Los cardiólogos, frente a una epidemia de infarto de miocardio mortal a mediados del siglo XX, se percataron de que el tratamiento con intervenciones cada vez más costosas no reducía la prevalencia; influidos por epidemiólogos como G. Rose, centraron su atención en la prevención. Abordar los factores de riesgo para la arteriopatía coronaria (como dieta deficiente, hipertensión arterial, colesterol elevado y tabaquismo) ha resultado en reducciones espectaculares en la prevalencia del infarto de miocardio. De manera similar, los oncólogos han adoptado durante mucho tiempo la detección y pre-

vención del cáncer de pulmón al reducir el tabaquismo en la población general, y ahora los hepatólogos se están dando cuenta de que no pueden continuar tratando la enfermedad hepática en etapa terminal sin abordar la causa principal: el alcohol.

¿Por qué la psiquiatría se ha quedado tan rezagada con respecto a otras especialidades en adoptar un enfoque preventivo? No siempre ha sido así. Durante el periodo de la supremacía psicoanalítica, de la década de 1940 a la de 1970, los psiquiatras solían dar consejos sobre cómo mejorar la salud mental, por ejemplo mediante prácticas de crianza infantil más liberales. De hecho, A. Gregg dijo a la *American Psychiatric Association* en 1944: “Habría aplicaciones (de la psiquiatría)... a las relaciones humanas de la gente normal -en política, nacional e internacional, entre razas, entre el capital y el trabajo, en el gobierno, en la familia, en la educación, en todas las formas de relación humana, sea entre individuos o grupos”<sup>3</sup>.

Sin embargo, con el declive del psicoanálisis, la psiquiatría se volvió a atrincherar en la clínica y la idea de la prevención desapareció de la vista. La Década del Cerebro, de 1990 a 1999, se enfocó principalmente en la “investigación del cerebro”, con neurociencia, técnicas de imágenes y genéticas cada vez más sofisticadas. Pero un mejor conocimiento de cómo “funciona” el cerebro no condujo a una reducción en la prevalencia de las enfermedades mentales.

Como señalaron Fusar-Poli et al, el resurgimiento del interés por la prevención en psiquiatría surgió con la prevención indicada, en forma de unidades de intervención temprana frente al primer episodio de psicosis. Se ha demostrado que mejoran la salud del paciente y son rentables. Posteriormente, McGorry y Yung en Australia propusieron la prevención selectiva en forma de servicios de “estado mental de riesgo”, y los centros académicos de EE UU y Europa la adoptaron con entusiasmo. El paradigma del “estado mental de riesgo” ha aportado una nueva forma de pensar sobre la prevención de las enfermedades mentales y, como señalan Fusar-Poli et al, ahora se ha expandido para presentar un enfoque transdiagnóstico y un enfoque en la salud mental de los jóvenes en general.

Tristemente, este enfoque no ha dado lugar a la reducción esperada en la incidencia de trastornos psicóticos, ya que el modelo de servicio llega únicamente a una minoría de las personas que finalmente desarrollarán psicosis<sup>4</sup>. La psiquiatría necesita avanzar “corriente arriba” e identificar posibles candidatos para la prevención seleccionada en la infancia, como experiencias psicóticas subclínicas, retrasos en el desarrollo, problemas psicológicos y del comportamiento o antecedentes familiares de enfermedades mentales. Centrarse en los niños con una combinación de estos factores de riesgo, o posiblemente combinándolos con medidas biológicas, tiene potencial para la intervención. Pero ¿cómo intervenir? Se ha sugerido<sup>5</sup> que “fomentar la autoestima, mejorar las relaciones paternofiliales, promover las relaciones de apego seguras con otras personas de confianza, aumentar el apoyo social y del vecindario, y reducir el acoso escolar desempeñan un papel en la mejora de los resultados”. La evidencia está ahí, pero la psiquiatría no puede actuar sola para implementar medidas tan amplias, y necesita la “implicación” de los responsables políticos.

En medicina, está demostrado que la prevención primaria universal es más rentable que desarrollar tratamientos de “alta tecnología” para quienes tienen una enfermedad establecida. Persuadir al público en general de que no fume ha salvado muchas más vidas que operar a quienes tienen cáncer de pulmón o arterias coronarias trombóticas. ¿Tenemos oportunidades equivalentes para prevenir el trastorno mental al disminuir la exposición de la población a factores de riesgo creciente? Fusar-Poli et al plantean la posibilidad de reducir las enfermedades mentales con el desarrollo de sociedades más equitativas, y señalan las elevadas tasas de trastorno mental en los centros urbanos. La alta densidad de la población, la mayor exposición al estrés, la contaminación, la delincuencia y la falta de espacios verdes se han sugerido como responsables del efecto psicotóxico del entorno urbano. Aunque la planificación urbana está más allá de la experiencia de los profesionales de salud mental, podemos convencer a los responsables políticos, presentándoles la evidencia de que hay una necesidad urgente de reestructurar nues-

tras ciudades para mejorar la salud mental pública.

Al analizar los factores de riesgo a nivel individual, los factores de riesgo mejor replicados en el campo de la psicosis son los eventos obstétricos, el abuso infantil, la migración, los eventos vitales adversos y el consumo intensivo de cannabis<sup>6</sup>. La mejora en la atención perinatal, el apoyo a la crianza positiva y la reducción de la pobreza y la desigualdad de ingresos pueden generar dividendos para las futuras generaciones<sup>7</sup>. Sin embargo, existe una necesidad urgente de abordar un factor de riesgo que está aumentando rápidamente en fuerza y prevalencia: el consumo de cannabis.

La tendencia mundial hacia el incremento del consumo de cannabis, en especial de variedades de alta potencia, exige un enfoque preventivo<sup>8</sup>. En un estudio transeuropeo se estimó que, en Londres y Ámsterdam, un 30% y un 50% de los nuevos casos de psicosis, respectivamente, se evitarían si nadie fumara cannabis de alta potencia. El riesgo de desarrollar un tras-

torno psicótico se multiplicó por cinco en quienes consumían diariamente cannabis de alta potencia en comparación con los que no consumían cannabis<sup>8</sup>. Esta es una magnitud de efecto similar a la que existe entre el amianto y el cáncer de pulmón, pero el resultado es mucho más temprano en la vida. Simplemente no podemos quedarnos esperando en nuestras unidades y departamentos de urgencias para tratar el creciente número de jóvenes con psicosis relacionada con el cannabis. Hay mucho que aprender del programa de educación pública implementado en Islandia durante los últimos 20 años, con notables reducciones en las tasas de consumo de alcohol, tabaco y cannabis entre los jóvenes<sup>9</sup>.

Es hora de que los profesionales de salud mental hagan oír su voz sobre los riesgos del consumo intensivo de cannabis en las tasas de psicosis y otros problemas de salud mental. Es el momento de salir de la clínica, “quitar la maneta de la bomba de agua” y aceptar el reto de la psiquiatría de salud pública.

**Robin M. Murray<sup>1</sup>, Mary Cannon<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK; <sup>2</sup>Royal College of Surgeons of Ireland, Education & Research Centre, Beaumont Hospital, Beaumont, Ireland

1. Wahlbeck K. *World Psychiatry* 2015;14:36-42.
2. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
3. Murray RM. *Lancet* 1979;1:255-8.
4. Ajnakina O, David AS, Murray RM. *Psychol Med* 2019;49:529-34.
5. Healy C, Cannon M. *Am J Psychiatry* 2020; 177:285-7.
6. Stilo SA, Murray RM. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:100.
7. Cannon M, Healy C, Clarke MC et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:372-3.
8. Murray RM, Hall W. *JAMA Psychiatry* 2020; 77:777-8.
9. Kristjansson AL, Mann MJ, Sigfusson J et al. *Health Promot Pract* 2020;21:62-9.

DOI:10.1002/wps.20868

*(Murray RM, Cannon M. Public health psychiatry: an idea whose time has come. World Psychiatry 2021;20:222-223)*

## A toda velocidad en la prevención indicada de la psicosis

Fusar-Poli y sus eminentes colegas<sup>1</sup> concluyen su revisión enciclopédica de la prevención en psiquiatría pidiendo a los gobiernos que aborden las desigualdades en salud mental de los jóvenes y que inviertan en mejorar sus determinantes sociales: educación, empleo, atención social, vivienda, justicia penal, alivio de la pobreza, seguridad social/prestaciones sociales, desarrollo comunitario e inmigración. Apoyamos firmemente a Fusar-Poli et al en esta posición y agregaríamos justicia social y seguridad pública a la lista. Los académicos, como individuos, y sus instituciones y organizaciones profesionales deben ayudar a los gobiernos a procurar la salud mental de los jóvenes como una prioridad máxima.

Además, felicitamos a Fusar-Poli et al por su revisión académica de los conceptos de prevención y, en particular, su observación de que tanto el marco de salud pública como el marco de la Organización Mundial de la Salud brindan la posibilidad de que algunos trastornos conlleven el riesgo de otros trastornos y que los límites conceptuales entre las intervenciones preventivas y terapéuticas puedan ser porosos. A menudo escuchamos en debates académicos que una intervención debe ser preventiva o terapéutica, y que una entidad debe ser definida y nombrada por su riesgo o gravedad, como en el caso clínico de alto riesgo

(CHR)<sup>2</sup> vs. psicosis atenuada, o enfermedad de Alzheimer prodrómica vs. deterioro cognitivo leve. Nuestro punto de vista ha sido durante mucho tiempo que la misma intervención puede proporcionar tanto tratamiento como prevención, y que el CHR es tanto un trastorno como un indicador de riesgo de futuros trastornos más graves. En este contexto, el término “síndrome de riesgo”<sup>3</sup> puede ser preferible.

Sin embargo, puede que nos separemos de Fusar-Poli y sus colaboradores en cuanto a los roles relativos de la prevención universal e indicada. A pesar de la promesa de intervenciones como la fosfatidilcolina y el ácido fólico probados contra biomarcadores sustitutos, la extensa revisión de los autores identifica, lamentablemente, pocas, o ninguna, intervenciones universales o selectivas que cumplan con los estándares de eficacia, costo-efectividad y aplicabilidad para reducir la incidencia de cualquier trastorno mental. La afirmación de los autores de que los enfoques de salud pública universal tienen el mayor potencial para reducir el perfil de riesgo de toda la población no parece basarse en evidencia empírica sino en su potencial teórico.

En este sentido, discrepamos de la Figura 1 conceptual de los autores, que en parte es la base de su recomendación para la prevención universal. Esta figura muestra la

prevención universal desplazando la curva entre el espectro de riesgo y el número de personas hacia la izquierda, de modo que parecería que no quedan personas en el grupo de mayor riesgo que requerirían la prevención indicada. En lugar de un desplazamiento de las intersecciones x de una curva normal hacia la izquierda, bajo un enfoque universal esperaríamos ver un sesgo de la curva de modo que las intersecciones x de riesgo permanecen fijas, el lado izquierdo se vuelve más pronunciado y más alto, lo que indica un mayor número de personas con menor riesgo, y el lado derecho se aplana, indicando un número menor, pero no nulo, de personas con mayor riesgo.

En nuestra conceptualización alternativa, habría una necesidad continua de prevención indicada incluso en condiciones de prevención universal satisfactoria. Esta situación al parecer es lo que ocurrió en el ejemplo apropiado de los autores de reducir el consumo de tabaco en la población, donde los nuevos casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas se han reducido con las medidas antitabaco pero no se han eliminado<sup>4</sup>.

Fusar-Poli et al abogan por combinar la prevención universal y la indicada, y apoyamos incondicionalmente esa defensa. El ejemplo del cáncer de pulmón de células no pequeñas<sup>4</sup>, en que la mortalidad ha dismi-

nuido más rápido que la incidencia a consecuencia de la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces, demuestra el valor al menos de la prevención terciaria y un papel potencial para la prevención indicada incluso en el contexto de una prevención universal eficaz.

Con respecto al síndrome de CHR como vehículo para la prevención indicada de la psicosis, una de las críticas recientes al enfoque, de la que se hacen eco Fusar-Poli et al, deriva del informe de cohorte NEMESIS-2 que señala que los trastornos del estado de ánimo antecedentes explican una mayor parte de la incidencia de psicosis clínica que los síntomas de tipo psicótico<sup>5</sup>. Vemos tres limitaciones importantes de los datos de NEMESIS-2 que han recibido poca atención. En primer lugar, las experiencias de tipo psicótico evaluadas mediante cuestionarios o entrevistas no clínicas en la población general no son comparables a los síndromes de CHR evaluados por profesionales clínicos<sup>6</sup>. En segundo lugar, los periodos de tiempo en NEMESIS-2 estaban espaciados con tres años de diferencia. Los datos parcialmente prospectivos muestran que la duración promedio de los síntomas de CHR es de dos años o menos en dos tercios de los pacientes que acaban en psicosis<sup>7</sup>, lo que sugiere que el diseño de NEMESIS-2 puede haber pasado por alto el desarrollo de síntomas de tipo psicótico antes de la psicosis en hasta la mitad de los casos. En tercer lugar, y más importante, la edad promedio de los miembros de la cohorte en el segundo momento era de 47,7 años, mucho mayor que el rango de los 12 al principio de los 30 años, donde se ha informado que el CHR predice la psicosis y

donde se sabe que la incidencia de psicosis es la más alta<sup>8</sup>. Como consecuencia de estas limitaciones, en nuestra opinión, los datos de NEMESIS-2 son solo parcialmente relevantes para el valor de CHR como vehículo para la prevención indicada.

Con respecto a la evidencia del éxito de las intervenciones preventivas para CHR, Fusar-Poli et al señalan acertadamente que la evidencia metaanalítica hasta ahora es contradictoria, y que los estudios clínicos que presentan la conversión a psicosis como su resultado primario requieren tamaños de muestra muy grandes. Sin embargo, vemos esperanza en el horizonte. Este otoño pasado, el Instituto Nacional de Salud Mental de EE UU y la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud anunciaron la Asociación de Medicamentos Acelerados en la Esquizofrenia (AMP SCZ), un esfuerzo de colaboración para promover la intervención temprana en personas con CHR<sup>9</sup>. Esta iniciativa busca identificar parámetros para futuros ensayos clínicos sobre resultados alternativos de CHR, como el funcionamiento social o los síntomas positivos atenuados. Estos criterios de valoración alternativos también pueden potencialmente servir como resultados sustitutos para reducir la incidencia de psicopatología, que luego pueden investigarse directamente después de la entrada de nuevos tratamientos en la práctica clínica a través de métodos epidemiológicos.

En conclusión, nuestra opinión no es solo que un enfoque combinado universal e indicado probablemente sea la mejor manera de prevenir la psicosis en el futuro, sino también que el síndrome de CHR para la psicosis sigue siendo la opción más pro-

metedora para el componente de prevención indicado.

Reconocemos un sesgo potencial, trabajando como lo hacemos en el campo del CHR, pero nos gustaría pensar que elegimos este campo porque ofrece las mejores oportunidades en psiquiatría para mejorar la salud pública en lugar de creer que ofrece las mejores oportunidades para la salud pública porque lo hemos elegido.

**Scott W. Woods<sup>1,2</sup>, Jimmy Choi<sup>3</sup>, Daniel Mamah<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, and Child Studies Center at Yale, New Haven, CT, USA; <sup>2</sup>Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, USA; <sup>3</sup>Olin Neuropsychiatry Research Center, Hartford Healthcare Behavioral Health Network, Hartford, CT, USA; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, Washington, WA, USA

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Woods SW, Bearden CE, Sabb FW et al. *Schizophr Res* 2021;227:10-7.
3. Woods SW, Walsh BC, Saks JR et al. *Schizophr Res* 2010;123:199-207.
4. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ et al. *N Engl J Med* 2020;383:640-9.
5. Guloksuz S, Pries LK, ten Have M et al. *World Psychiatry* 2020;19:199-205.
6. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Gaebel W et al. *World Psychiatry* 2018;17:107-8.
7. Powers AR, Addington J, Perkins DO et al. *Schizophr Res* 2020;216:443-9.
8. Sullivan SA, Kounali D, Cannon M et al. *Am J Psychiatry* 2020;177:308-17.
9. US National Institute of Mental Health. Accelerating Medicines Partnership - Schizophrenia (AMP SCZ). <https://www.nimh.nih.gov>.

DOI:10.1002/wps.20851

*(Woods SW, Choi J, Mamah D. Full speed ahead on indicated prevention of psychosis. World Psychiatry 2021;20:223-224)*

## La mayoría de las personas en riesgo no desarrollarán un trastorno mental: la limitada fuerza predictiva de los factores de riesgo

Un problema importante de la psiquiatría preventiva es la fuerza predictiva limitada de todos los factores de riesgo conocidos para los trastornos mentales, lo que significa que la mayoría de las personas que se consideran en riesgo solo tienen una pequeña probabilidad de desarrollar un trastorno mental en el siguiente periodo de sus vidas. Fusar-Poli et al<sup>1</sup> han elaborado un excelente panorama del estado actual de la psiquiatría preventiva, y hacen referencia a este problema en varias ocasiones. Sin embargo, creemos que este es un aspecto clave que merece mayor exploración, porque también puede ofrecer

indicaciones sobre cómo puede avanzar el campo de la prevención.

El problema de la baja fuerza predictiva de los factores de riesgo está relacionado en parte con las diferentes prioridades de la investigación epidemiológica y la ciencia de la prevención. En la investigación epidemiológica, el riesgo relativo (RR) o la razón de probabilidades (OR) suelen ser el principal indicador que describe la fuerza de la asociación entre un factor de riesgo y un resultado de salud. Sin embargo, estos indicadores solo tienen un valor limitado para la ciencia de la prevención.

Por ejemplo, si la incidencia de un trastorno mental el próximo año es del 1% de la población y el RR de un grupo en riesgo es 4, significa que el 4% de este grupo de alto riesgo desarrollará el trastorno en vez de solo el 1% de la población general. Los investigadores epidemiológicos generalmente se detienen cuando encuentran un RR (significativo) de 4, pues esto indica un claro grupo de alto riesgo. Sin embargo, esto no es suficiente para la ciencia de la prevención. Una intervención preventiva para un grupo con riesgo de un 4% (en vez de 1%) todavía significa que casi todas las

personas con este factor de riesgo (96%) no desarrollarán el trastorno. Supongamos que una intervención preventiva puede reducir este riesgo del 4% al 2%. Esto significa que, de los 100 participantes de alto riesgo en la intervención, 96 no desarrollarían el trastorno de alguna manera y, de los 4 que lo harían, solo dos se beneficiarían del efecto preventivo. Esto no es rentable ni ético.

Desafortunadamente, aunque en la investigación epidemiológica a menudo se encuentran RR y OR altos, casi todos los factores de riesgo en salud mental adolecen de una baja fuerza predictiva. Tener un padre con trastorno depresivo a menudo se da como ejemplo de un grupo con un riesgo excepcionalmente elevado. Un estudio incluso indica que el 50% de estos niños desarrollará depresión hacia los 20 años de edad<sup>2</sup>, que es mucho más grande que cualquier otro factor de riesgo para trastornos mentales. Pero, desde la perspectiva de las intervenciones preventivas, incluso una tasa de incidencia tan elevada sigue siendo problemática. Supongamos que el desarrollo de la depresión comienza a la edad de 12 años y se divide uniformemente durante los siguientes 8 años. Esto significa que cada año todavía solo alrededor del 6% de estos niños desarrollarán depresión. Ofrecer una intervención preventiva a un grupo en el que el 94% no desarrollará el trastorno en el año siguiente sigue siendo problemático.

La detección sistemática de grupos de alto riesgo tiene problemas equivalentes. Por ejemplo, la prueba positiva para alto riesgo de psicosis se ha visto que se asocia con un riesgo del 6% de desarrollar efectivamente psicosis a lo largo de la vida<sup>3</sup>. Esto significa que 94% de los que tienen una puntuación positiva no desarrollarán psicosis en su vida, y es discutible si se deben considerar en estos casos las intervenciones preventivas<sup>4</sup>.

Por consiguiente, desde la perspectiva de las intervenciones preventivas, los RR o las OR claramente no son suficientes como indicadores de riesgo. Un riesgo absoluto de desarrollar un trastorno en un marco de tiempo aceptable sería un mejor indicador. Además, debemos tener en cuenta la prevalencia del factor de riesgo en la población (prevalencia de exposición), pues indica el tamaño de la población a la que se deberá aplicar la intervención.

Por ejemplo, se sabe que las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar trastorno depresivo, pero intervenir en la mitad de la población simplemente no es factible ni rentable (aparte de todas las cuestiones éticas). Por otra parte, una intervención en

un grupo pequeño (es decir, con una pequeña prevalencia de exposición) y un alto riesgo puede ser útil para los participantes individuales, pero no tendrá un gran impacto en la incidencia de un trastorno en la población general. Esto implica que, desde la perspectiva de las intervenciones preventivas, necesitamos identificar una población con una prevalencia moderada (porque de lo contrario el costo de intervenir es demasiado elevado), pero esta población debe ser responsable de tantos casos nuevos como sea posible, lo que significa que el riesgo absoluto es lo más alto posible en este grupo.

Por último, las intervenciones preventivas deberían reducir la incidencia del trastorno en la población en la mayor medida posible. Desde esta perspectiva, la potencia predictiva débil de la mayoría de los indicadores de riesgo también es problemática, pues cuanto más baja es la tasa de incidencia en la población, más grandes deben ser los ensayos aleatorizados, para tener suficiente potencia estadística que pueda demostrar una reducción significativa de la incidencia<sup>5</sup>. Por ejemplo, si pudiéramos identificar un grupo de alto riesgo con una incidencia del 25% el próximo año y tuviéramos una intervención que pudiera disminuir la incidencia a 17%, necesitaríamos un estudio de alrededor de 1.000 participantes (suponiendo un alfa de 0,05, potencia del 80% y deserción del 20%)<sup>5</sup>.

¿Cómo puede resolverse este problema de la baja potencia predictiva de la mayoría de factores de riesgo? Una posible solución es enfocarse en combinaciones de factores de riesgo, que identifican grupos que son lo más pequeños posible, pero al mismo tiempo son responsables de tantos casos de incidentes como sea posible. Por ejemplo, en un estudio realizado en adultos mayores, observamos que niños con depresión subumbral, limitaciones funcionales, una red social pequeña y de género femenino representaban un 8% de la población, pero explicaban el 24% de los nuevos casos de depresión<sup>6</sup>.

Una solución relacionada es desarrollar herramientas de predicción para identificar individuos con un riesgo mucho mayor de desarrollar trastornos mentales. El método PredictD se ha estudiado en varios estudios epidemiológicos grandes<sup>7</sup>. Un método equivalente fue desarrollado en EE UU<sup>8</sup>. Basándose en predictores bien establecidos para el desarrollo de depresión, estos métodos calculan el riesgo personal exacto de desarrollar un trastorno depresivo en el próximo año. Desafortunadamente, estos métodos no resuelven el problema de la baja espe-

cificidad de factores de riesgo conocidos<sup>1</sup>. Sin embargo, la digitalización de nuestras sociedades y el progreso de la epidemiología ha dado como resultado grandes series de datos que pueden mejorar tales enfoques con técnicas de aprendizaje automático.

Además de la identificación de grupos de alto riesgo con mayor certeza, también necesitamos mejores intervenciones. El impacto de las intervenciones preventivas no solo depende del riesgo absoluto en el grupo objetivo, sino también de su capacidad para reducir ese riesgo. Algunas estrategias pueden fortalecer los efectos de las intervenciones. Por ejemplo, al centrarse en múltiples trastornos en vez de solo en uno, el riesgo absoluto en el grupo objetivo puede ser mayor y los efectos podrían demostrarse más fácilmente en estudios de prevención<sup>9</sup>. Los enfoques de atención escalonada, en los que se sigue a las personas en riesgo a lo largo del tiempo, también pueden mejorar el resultado, aunque esto no se ha confirmado en todos los estudios.

Concluimos que la fuerza predictiva de la mayoría de los factores de riesgo para el desarrollo de trastornos mentales es baja y la identificación de las poblaciones en riesgo ultraelevado es fundamental para el desarrollo posterior de la psiquiatría preventiva.

**Pim Cuijpers<sup>1</sup>, Filip Smit<sup>2</sup>, Toshi A. Furukawa<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Trimbos Institute, Utrecht, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C. World Psychiatry 2021;20:200-21.
2. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y et al. Am J Psychiatry 2006;163:1001-8.
3. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G et al. World Psychiatry 2015;14:322-32.
4. Moritz S, Gaweda L, Heinz A et al. Psychol Med 2019;49:2134-40.
5. Cuijpers P. Am J Psychiatry 2003;160:1385-91.
6. Smit F, Ederveen A, Cuijpers P et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:290-6.
7. King M, Walker C, Levy G et al. Arch Gen Psychiatry 2008;65:1368-76.
8. Wang JL, Sareen J, Patten S et al. J Epidemiol Community Health 2014;68:418-24.
9. Van 't Veer-Tazelaar PA, van Marwijk HWJ, van Oppen P et al. Arch Gen Psychiatry 2009;66:297-304.

DOI:10.1002/wps.20852

*(Cuijpers P, Smit F, Furukawa TA. Most at-risk individuals will not develop a mental disorder: the limited predictive strength of risk factors. World Psychiatry 2021;20:224-225)*

# Prevención prenatal de enfermedades psiquiátricas y desarrollo infantil en toda la población

Fusar-Poli et al<sup>1</sup> describen exhaustivamente una serie de etapas de desarrollo que conducen a psicosis y enfermedades psiquiátricas relacionadas. Esta perspectiva es especialmente relevante cuando se considera la intervención prenatal. Varios pilares de evidencia respaldan la noción de que el periodo prenatal es la primera etapa del desarrollo hacia la psicosis.

El primer pilar es la evidencia epidemiológica derivada de estudios de casos y controles que apuntan a adversidades maternas, como la inanición e infección prenatal, como factores de riesgo de psicosis posterior. El segundo pilar es la evidencia molecular de que un grupo sustancial de genes asociados con la psicosis se expresa de manera más sólida en el cerebro fetal antes del nacimiento que en el cerebro después del nacimiento<sup>2</sup>.

El tercer pilar está dado por los hallazgos *post mortem* de individuos psicóticos que proporcionan información sobre la maduración de la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria que normalmente ocurre durante la gestación. En el cerebro de personas con esquizofrenia, la maduración pretérmino normal de los receptores de glutamato—desde los de tipo NMDA de menor afinidad y acción más lenta, hasta los de tipo kainato de mayor afinidad y acción rápida—es incompleta<sup>3</sup>. La maduración de los transportadores de cloruro que respaldan la función inhibitoria de GABA, del NKCC1 embrionario menos eficaz al KCCN2 maduro más eficaz, también es incompleta<sup>4</sup>.

Por consiguiente, estas deficiencias en la maduración gestacional parecen ser irreversibles en el curso de la vida de un individuo. Por otra parte, el probable resultado funcional, cerebros que procesan información con más lentitud y menos eficiencia, es consistente con los déficits del paciente con esquizofrenia a lo largo de la vida, que incluye su déficit bien documentado en la velocidad de procesamiento. La capacidad de las intervenciones neurocognitivas y farmacológicas para mejorar este déficit en pacientes después del nacimiento es limitada. La prevención tras el nacimiento es importante, como señalan Fusar-Poli et al, pero se ve obstaculizada por la necesidad de compensar las deficiencias en el desarrollo antes del nacimiento que generalmente no son reversibles.

Pese a la evidencia que respalda el valor potencial de la intervención prenatal, es difícil confirmar su eficacia para la prevención

de psicosis, debido al periodo de tiempo prolongado que existe hasta que surge el diagnóstico de psicosis en la edad adulta. Un aspecto remoto evidente es el temporal. Los resultados de las intervenciones prenatales instauradas hoy no pueden juzgarse hasta décadas más tarde, cuando pueden haberse olvidado desde hace mucho tiempo los profesionales clínicos e investigadores que diseñaron y aplicaron la intervención. Un segundo aspecto remoto es la ausencia de un vínculo nosológico entre los efectos de la intervención prenatal en la primera infancia y la psicosis. Debido a que pocos lactantes en los estudios de intervención prenatal están destinados a desarrollar esquizofrenia, el resultado para la mayoría de ellos será una mejora más general en su comportamiento y cognición. No hay ninguna prueba en la primera infancia que identifique a los bebés que podrían haber desarrollado esquizofrenia si no se hubiese producido la intervención.

En nuestro trabajo, citado en la revisión de Fusar-Poli et al, observamos una menor prevalencia de disfunción fisiológica en los recién nacidos de madres que recibieron suplementos de fosfatidilcolina en comparación con el placebo. La fosfatidilcolina es la fuente dietética de la colina necesaria para activar los receptores fetales alfa 7-nicotínicos de acetilcolina. El gen del receptor de CHRNA7 se asocia con esquizofrenia y enfermedades psiquiátricas relacionadas, y se expresa con más fuerza en el cerebro fetal que después del nacimiento<sup>2</sup>. La activación del receptor alfa 7-nicotínico es un mecanismo crítico en la maduración tanto de los receptores de glutamato como de los transportadores de cloruro relacionados con GABA<sup>5</sup>. La disfunción fisiológica, un fallo parcial en la inhibición de la respuesta evocada cerebral a los estímulos auditivos repetidos que ocurre en muchas personas con esquizofrenia, indica que estos mecanismos neurotransmisores no están funcionando de manera óptima<sup>6</sup>. Observamos una inhibición normal de la respuesta evocada con más frecuencia entre los recién nacidos en el grupo que recibió suplemento de fosfatidilcolina que en el grupo placebo. Fusar-Poli et al señalan que los efectos positivos de la fosfatidilcolina sobre las disfunciones fisiológicas observadas en la esquizofrenia y enfermedades mentales relacionadas, son marcadores sustitutos para la prevención de psicosis. A medida que avanza la infancia, los niños cuyas madres recibieron suple-

mentos de fosfatidilcolina también tienen efectos positivos en la conducta asociados con su respuesta fisiológica positiva como recién nacidos. Estos niños tienen menos problemas de atención y aislamiento social, en comparación con los niños cuyas madres recibieron placebo<sup>6</sup>. A la inversa, el aumento de los problemas de atención y aislamiento social se evalúa retrospectivamente en los niños que más tarde desarrollaron esquizofrenia, en comparación con los que no la desarrollaron<sup>7</sup>. La suplementación prenatal con fosfatidilcolina parece ayudar a los niños a evitar una vía de desarrollo que es característica de muchas personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia en la edad adulta.

La mejora de la atención y función social en la primera infancia no es una prevención de las enfermedades mentales, pero tampoco es simplemente un marcador sustituto. Los niños con mejor atención y comportamiento social se benefician en su futuro éxito en la escuela, independientemente de si estaban destinados a volverse psicóticos. Con base en la baja frecuencia de psicosis, estos efectos más generales de la suplementación con fosfatidilcolina pueden ser tan importantes para el bienestar de la población como cualquier efecto específico sobre la psicosis. Si los esfuerzos preventivos en psiquiatría se centran exclusivamente en la prevención de enfermedades mentales, podemos pasar por alto beneficios más generales.

Aspectos singulares de las enfermedades psicóticas, como el brote psicótico en la adolescencia tardía, ciertamente merecen una investigación. Sin embargo, las personas que no avanzan a psicosis, es decir, la mayoría de los pacientes en estado prodrómico o con síntomas atenuados, tienen problemas con la atención y otros déficits cognitivos similares a los que se observan en pacientes que avanzan a psicosis. Estos déficits cognitivos son incapacitantes independientemente de que un individuo se vuelva o no psicótico<sup>8</sup>. Estudios neuropsicológicos en pacientes con esquizofrenia han revelado que la atención y el aprendizaje, más que los síntomas psicóticos, son el principal factor que contribuye a los resultados adversos en la mayoría de pacientes. Los estudios actuales de asociación de todo el genoma, que ahora identifican cientos de genes asociados con la esquizofrenia así como con problemas del desarrollo, apoyan

la tesis de que gran parte de la patología molecular de la esquizofrenia radica en el desarrollo general del cerebro que subyace en el comportamiento social, la atención y otras funciones del cerebro.

Estos hallazgos clínicos y genéticos sugieren una reconceptualización ampliada de la esquizofrenia como una alteración general de los procesos del neurodesarrollo, más que el resultado de una patogénesis específica de la psicosis. Esta reconceptualización es consistente con una característica común de la prevención primaria en toda la población: los efectos beneficiosos sobre el desarrollo que se extienden más allá de un objetivo estrecho de la enfermedad. El ácido fólico, por ejemplo, tiene efectos positivos sobre la cognición y la conducta, además de su uso específico para prevenir la espina bífida y las hendiduras faciales. La vitamina D, incluida en las vitaminas prenatales para apoyar el desarrollo óseo, al parecer es útil en la prevención del trastorno del espectro autista y la esquizofrenia. En consecuencia, el ácido fólico, la vitamina D y ahora la colina, junto con otras intervenciones primarias para proteger el entorno uterino como parte de una buena atención obstétrica, tienen amplios efectos beneficiosos para la descendencia, además de la posible prevención de enfermedades psiquiátricas posteriores. Un ejemplo son los efectos protectores importantes de la colina prenatal sobre el desarrollo de la atención en la descendencia de mujeres que contraen virus respiratorios

durante la gestación<sup>9</sup>. Estos hallazgos pueden orientar para el tratamiento de mujeres embarazadas en la pandemia de COVID-19, para que sus hijos no agreguen otra piedra al pilar de evidencia que vincula la infección prenatal con la esquizofrenia.

La mayoría de los efectos beneficiosos aparecerán en etapas tempranas de la infancia, mucho antes de que puedan confirmarse definitivamente los efectos preventivos para la psicosis y otras enfermedades psiquiátricas. Para que las familias que esperan descendencia vean el beneficio de un mejor comportamiento y cognición en la infancia con una posible prevención eventual de la psicosis, la psiquiatría no puede ser la única disciplina en promulgar estas intervenciones prenatales. Los nutrientes prenatales como la colina, que tienen efectos beneficiosos en la primera infancia, requieren una aceptación generalizada por parte de obstetras y especialistas en medicina materno-fetal, médicos de medicina familiar, comadronas y pediatras. Las relaciones de trabajo con los obstetras para la evaluación de la depresión perinatal son un modelo de lo que debe suceder para permitir que la colina y otras intervenciones de prevención primaria prenatal se vuelvan verdaderamente generalizadas en la población.

**Robert Freedman<sup>1</sup>, Sharon K. Hunter<sup>1</sup>, Amanda J. Law<sup>1-3</sup>, M. Camille Hoffman<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA;

<sup>2</sup>Department of Cell and Developmental Biology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal and Fetal Medicine, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA

La perspectiva de este comentario provino de las discusiones de los autores con el difunto R.G. Ross. Este trabajo fue financiado por el US National Institute of Child Health and Human Development (K12HD 001271-11), el US National Center for Advancing Translational Sciences (UL1 TR001082), el Institute for Children's Mental Disorders y la Anschutz Foundation.

1. Fusar-Poli P, Correll C, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Birnbaum R, Jaffe AE, Hyde TM et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:758-67.
3. Kerwin R, Patel S, Meldrim N. *Neurosci* 1990; 39:25-32.
4. Hyde TM, Lipska BK, Ali T et al. *J Neurosci* 2011;31:11088-95.
5. Lozada AF, Wang X, Goukko NV et al. *J Neurosci* 2012;32:7651-61.
6. Ross R, Hunter SK, Hoffman MC et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:509-16.
7. Rossi A, Pollice R, Daneluzzo E et al. *Schizophr Res* 2000;44:121-8.
8. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS et al. *Am J Psychiatry* 2011;168:800-5.
9. Freedman R, Hunter SK, Law AJ et al. *J Psychiatr Res* 2020;128:1-4.

DOI:10.1002/wps.20853

*(Freedman R, Hunter SK, Law AJ, Hoffman MC. Prenatal prevention of psychiatric illness and childhood development population-wide. World Psychiatry 2021;20:226-227)*

## Prevención en psiquiatría: ¿Un papel de la epigenética?

En su artículo histórico sobre el estado actual del conocimiento en el campo de la psiquiatría preventiva, Fusar-Poli et al<sup>1</sup> afirman que “se requieren sólidos conocimientos epidemiológicos genéticos y ambientales para fundamentar los enfoques preventivos basados en la evidencia”. De hecho, para adaptar de manera más eficaz las intervenciones preventivas selectivas e indicadas a las necesidades de un individuo, es esencial un panel de marcadores biológicos y biográficos válidos que permita predecir el riesgo futuro de enfermedad.

El modelo clásico de vulnerabilidad-estrés y el modelo ampliado de vulnerabilidad-estrés-afrontamiento asumen una intrincada interacción de factores biológicos, particularmente genéticos, con influencias ambientales tanto negativas como positivas, en la configuración del espectro de riesgo y resiliencia frente a los trastornos mentales<sup>2</sup>. Sin embargo, como afirman acer-

tadamente los autores<sup>1</sup>, actualmente existe una “falta de biomarcadores de riesgo válidos” y “la varianza explicada [por las puntuaciones de riesgo poligénico] es todavía demasiado pequeña para su implementación en la prevención selectiva y no proporciona objetivos neurobiológicos singulares”. En otras palabras, hasta la fecha, el campo de la investigación genética, incluidos los estudios de interacción gen-entorno y los enfoques de todo el genoma, no ha cumplido su promesa inicial de desentrañar sin ambigüedades los mecanismos patogénicos de los trastornos mentales. En consecuencia, en la presente etapa, los marcadores genéticos no son adecuados realmente como biomarcadores válidos que podrían fundamentar intervenciones preventivas específicas.

En los últimos años, sin embargo, se ha acumulado cada vez más evidencia sobre los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN y las modificaciones

de histonas, que rigen de manera crucial la función de los genes más allá de la variación del propio ADN, y para responder dinámicamente a las influencias ambientales<sup>3</sup>. En este sentido, se ha sugerido que los marcadores epigenéticos representan un mecanismo adaptativo (o desadaptativo) frente al desafío ambiental, una “encarnación molecular de la biografía”, un “archivo biológico” del trauma, la adversidad, el estilo de vida y el contexto sociocultural en la encrucijada, entre biología y medio ambiente.

En consecuencia, más allá del nivel genético estático, los mecanismos epigenéticos plásticos parecen ser de especial relevancia en la atribución de riesgo o resiliencia a los trastornos mentales. Por tanto, las firmas epigenéticas, como las alteraciones en la metilación del ADN en sangre o saliva, se han asociado con varios fenotipos de trastornos mentales<sup>4,5</sup>. Además, existe evidencia inicial de que los marcadores epigenéticos

periféricos se pueden modificar mediante intervenciones psicoterapéuticas como la terapia cognitivo-conductual, demostrándose que los patrones de metilación del ADN asociados a la enfermedad se “normalizan” junto con la respuesta al tratamiento<sup>5</sup>. En general, estos hallazgos sugieren un gran potencial para que las firmas epigenéticas representen: a) marcadores de riesgo de trastorno predictivo que reflejen vulnerabilidad biológica y biográfica, y b) objetivos maleables para intervenciones preventivas.

De hecho, existe amplia evidencia de que las plantas tienen memoria epigenética de resistencia hacia los patógenos ambientales, lo que se ha propuesto como una nueva orientación potencial para prevenir enfermedades en los cultivos<sup>6</sup>. Asimismo, la investigación oncológica ha identificado numerosas dianas epigenéticas en el tratamiento del cáncer, como las histonas desacetilasas (HDAC) o las metiltransferasas de ADN (DNMT), que podrían fundamentar aún más las estrategias preventivas para diversas enfermedades<sup>7</sup>.

Con respecto a los trastornos mentales, un estudio que sondeó los efectos de un programa de capacitación en prevención, controlado aleatoriamente, centrado en la familia (*Strong African American Families*, SAAF) determinó que los síntomas depresivos de los padres eran predictivos de envejecimiento epigenético acelerado en la descendencia y, de forma recíproca, la intervención preventiva confiere un efecto protector frente al envejecimiento epigenético<sup>8</sup>.

Además, se ha demostrado que una intervención en el estilo de vida, como la actividad física, que contribuye a la promoción de la salud mental, tiene un impacto en la maquinaria epigenética. Por último, el campo de la “psiquiatría nutricional” se ha visto relanzado recientemente por la evidencia de que el ácido fólico y la vitamina B12 influyen en el estado de metilación del ADN. A su vez, los suplementos nutricionales o modificadores epigenéticos como la S-adenosil metionina, donante natural del grupo metilo, se han sugerido como complementos prometedores en la prevención de trastornos mentales<sup>5</sup>.

Vista esta evidencia creciente de un posible papel de los procesos epigenéticos como marcadores de riesgo dirigibles en la prevención selectiva e indicada de los

trastornos mentales, se necesita investigación adicional -que idealmente se expanda a nivel de todo el epigenoma y del medio ambiente, así como la aplicación de un diseño de estudio longitudinal que cubra los intervalos críticos de tiempo de la manifestación del trastorno mental- para validar y confirmar el potencial de las firmas epigenéticas para reflejar de manera integral tanto el riesgo genético como ambiental y, por lo tanto, conferir vulnerabilidad al inicio del trastorno mental.

Asimismo, se justifican estudios futuros para explorar la maleabilidad de los marcadores epigenéticos mediante intervenciones preventivas. Estos podrían incluir medidas preventivas clásicas derivadas de la terapia cognitivo-conductual, así como explorar opciones psicofarmacológicas, puesto que se ha comunicado que varias sustancias psicoactivas -como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antipsicóticos, el litio y el valproato- repercuten en los mecanismos epigenéticos. En ese sentido, “los fármacos epigenéticos” como los inhibidores de HDAC o DNMT, si se diseñan de una manera suficientemente específica, podrían catalizar los efectos preventivos al mejorar el aprendizaje y la plasticidad neuronal.

Sin embargo, han de considerarse algunas salvedades al seguir esta línea de investigación. Aunque hay cierta evidencia derivada de estudios en roedores y monos rhesus, y de estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en humanos, para una cierta comparabilidad de los procesos epigenéticos periféricos y centrales, algunas firmas epigenéticas parecen ser específicas de tejidos o incluso de células, lo que podría limitar su uso como biomarcadores periféricos fiables del riesgo de trastorno mental. Además, una serie de factores que afectan los mecanismos epigenéticos -como tabaquismo, ejercicio, nutrición, peso corporal, consumo de alcohol y drogas, o enfermedades físicas- podrían confundir la validez de los procesos epigenéticos como marcadores de riesgo de trastornos mentales. Por último, como condición general en la investigación de biomarcadores, se deben implementar directrices éticas y políticas sociales y legales para el uso clínico y científico de la información epigenética junto con los mencionados esfuerzos de investigación.

En resumen, la epigenética debe considerarse un campo prometedor en la investigación de la prevención de trastornos mentales. En primer lugar, los marcadores epigenéticos, como biosensores accesibles, integrados y dinámicos del riesgo biológico y biográfico de los trastornos mentales, podrían ser especialmente adecuados como indicadores y objetivos de intervenciones preventivas. En segundo lugar, los procesos epigenéticos, si son modificables mediante medidas preventivas selectivas o indicadas, podrían conferir desde el punto de vista biológico y mecanicista resiliencia frente a los trastornos mentales. Finalmente, puesto que se ha informado de que el trauma con impronta epigenética es potencialmente transmisible a generaciones futuras a través de la línea germinal<sup>9</sup>, las intervenciones preventivas exitosas incorporadas en firmas epigenéticas podrían incluso promover una “prevención transgeneracional” de los trastornos mentales, al proporcionar una memoria epigenética de la capacidad para adaptarse a un entorno cambiante para las generaciones futuras.

#### **Katharina Domschke**

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, and Center for Basics in NeuroModulation, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

Este artículo fue financiado parcialmente por la Fundación para la Investigación Alemana (proyecto n.º. 44541416) y el Ministerio Alemán de Investigación y Educación (01EE1402F).

1. Fusar-Poli P, Correll C, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Schiele MA, Herzog K, Kollert L et al. *Br J Psychiatry* 2020;217:645-50.
3. Schuebel K, Gitik M, Domschke K et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:pyw058.
4. Schiele MA, Domschke K. *Genes Brain Behav* 2018;17:e12423.
5. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. *Clin Psychol Rev* 2020;77:101830.
6. Furci L, Jain R, Stassen J et al. *Elife* 2019;8:e40655.
7. Feinberg AP. *N Engl J Med* 2018;378:1323-34.
8. Brody GH, Yu T, Chen E et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:566-74.
9. Bohacek J, Mansuy IM. *Nat Rev Genet* 2015;16:641-52.

DOI:10.1002/wps.20854

(Domschke K. *Prevention in psychiatry: a role for epigenetics?* *World Psychiatry* 2021;20:227-228)

## **Principales desafíos y soluciones prácticas en psiquiatría preventiva**

Fusar-Poli et al<sup>1</sup> proporcionan una descripción académica y detallada

del estado del conocimiento sobre los enfoques preventivos en psiquiatría. Su

artículo debe considerarse una lectura obligada para todos los que se inicien o

que ya estén ejerciendo en este campo emergente.

La necesidad de enfoques preventivos en psiquiatría resulta evidente. Según la Encuesta Nacional de Comorbilidad de EE UU<sup>2</sup>, una encuesta en torno a los trastornos mentales basada en una población representativa a nivel nacional, uno de cada dos adultos de EE UU sufre las dificultades sintomáticas y funcionales de un trastorno mental durante su vida. Casi uno de cada tres adultos sufrirá dos o más trastornos mentales. Lamentablemente, como muchas otras cosas en psiquiatría, los enfoques preventivos están a la zaga de la medicina general. Fusar-Poli et al presentan argumentos sólidos sobre varios desafíos cruciales que obstaculizan críticamente la implementación de estrategias preventivas. A continuación, detallamos algunos de los desafíos clave mencionados en la revisión, y presentamos un conjunto de posibles soluciones para ellos.

El principal desafío es identificar a las personas que están en riesgo. A pesar de la larga historia de investigación neurobiológica, los mecanismos causales subyacentes de los trastornos mentales siguen siendo en su mayoría desconocidos. Las clasificaciones de síntomas se han utilizado ampliamente en psiquiatría para detectar los individuos en riesgo. Sin embargo, fuera de las clínicas especializadas, esta estrategia parece proclive al fracaso. En un estudio poblacional de personas de 18 a 21 años<sup>3</sup>, la presencia de síntomas, aunque asociada con la hospitalización posterior por trastornos mentales, tenía valores predictivos positivos que oscilaban entre 0,54% a 1,99%. En otras palabras, por cada "caso" correctamente identificado, habría entre 50 y 200 "no casos" que se identificarían incorrectamente como "casos". Una tasa de detección de falsos positivos tan alta, que a menudo se encuentra cuando los estudios de pródromos se extrapolan a la población general, cuestiona la utilidad de los paradigmas actuales que tienen como objetivo identificar grupos de riesgo para esfuerzos preventivos a gran escala.

Los avances en investigación genética han identificado algunos casos sindrómicos en múltiples trastornos mentales, sin embargo, la inmensa mayoría de personas con estos trastornos, y especialmente aquellos con trastornos comunes (depresión, ansiedad), son idiopáticos, con una etiología desconocida. Los biomarcadores específicos no están disponibles para su uso en la detección temprana y/o la intervención temprana eficiente. Como señalan Fusar-

Poli et al<sup>1</sup>, solo dos de 162 biomarcadores periféricos se asociaron de manera fiable con psicosis, trastorno bipolar o depresión. En conjunto, nuestra falta actual de comprensión de los mecanismos causales subyacentes y de los biomarcadores dirigibles para los trastornos mentales que se pueden aplicar a nivel de la población limita sustancialmente las estrategias preventivas.

Un desafío adicional es que incluso la intervención temprana a menudo llega demasiado tarde. Una evidencia considerable procedente de la genética, epidemiología, neurociencia básica y neuroimagen, implica al neurodesarrollo temprano como el periodo crítico para el riesgo de desarrollar la mayoría de trastornos mentales. Casi todos los trastornos mentales son reconocibles antes o durante la segunda década de la vida. Sin embargo, el desarrollo neurobiológico atípico seguramente es anterior a la aparición de muchos trastornos mentales. Por ejemplo, la evidencia sugiere que los primeros signos de anomalías cognitivas en aquellos que luego desarrollarán esquizofrenia son detectables hacia los 4 años de edad, décadas antes de que generalmente se diagnostique el trastorno<sup>4</sup>. Además, el cerebro se desarrolla más rápidamente en el útero y continúa haciéndolo durante la primera infancia. De hecho, la evidencia en hijos de pacientes con esquizofrenia implica un desarrollo cerebral temprano aberrante, posiblemente prenatal<sup>5</sup>. Por lo tanto, estos primeros periodos son aquellos en los que es más probable que las estrategias preventivas tengan impacto. Fusar-Poli et al<sup>1</sup> destacan este punto, pero está claro que enfocarse en este periodo de desarrollo es particularmente difícil.

Un último desafío subraya cómo abordamos las comorbilidades<sup>2</sup>. Las tasas de comorbilidad son altas en psiquiatría y se ajustan a una regla del 50%. Aproximadamente la mitad de las personas con un trastorno psiquiátrico cumplen los criterios para un segundo trastorno al mismo tiempo; la mitad de las personas con dos trastornos cumplen los criterios para un tercero; y así sucesivamente. La evidencia basada en múltiples estudios destaca una dimensión subyacente general, denominada factor p, que capta la tendencia a desarrollar psicopatología. En el Estudio Multidisciplinar de Salud y Desarrollo de Dunedin, realizado en una cohorte de nacimientos longitudinal no seleccionada, las puntuaciones más altas en la tendencia general a la psicopatología se asociaron con una función cerebral afectada en los primeros años de vida y con alteraciones en la maduración<sup>6</sup>. Tales hallazgos

fomentan el debate sobre modelos categóricos vs. dimensionales que son relevantes para la investigación y en la clínica. En resumen, dado que los trastornos psiquiátricos a menudo ocurren simultáneamente, el desafío para los profesionales clínicos es cómo abordar dimensiones psicopatológicas de orden superior y el factor p sin pérdida de especificidad<sup>7</sup>.

Una posible forma de abordar estos desafíos es identificar los casos que contribuirán de manera desproporcionada a la morbimortalidad. Una fuente de evidencia interesante proviene de la muestra de otro Estudio Multidisciplinar de Salud y Desarrollo de Dunedin, que demuestra que el 80% de la morbilidad es atribuible al 20% de los casos<sup>8</sup>. Este estudio mostró que los factores presentes a una edad temprana (características socioeconómicas familiares, malos tratos, coeficiente intelectual y autocontrol) se agrupaban en un 20% de la población, lo que contribuía a los niveles desproporcionadamente altos de uso de atención médica (por ejemplo, 78% de las recetas y 57% de las noches de hospitalización). Estas observaciones implican que la edad temprana es un periodo crítico para las medidas preventivas en un grupo selecto de la población. Sin embargo, existe la posibilidad de abusar de este enfoque; los segmentos de la población pueden sufrir estigma. No obstante, aliviar los efectos de las desventajas en la infancia es un objetivo fundamental que, si se alcanza a una edad temprana, puede ayudar a familias y niños, así como beneficiar a toda la sociedad.

Una segunda alternativa sería implementar la prevención psiquiátrica universal. La medicina general ha avanzado en esta prevención (por ejemplo, la eficacia de las vacunas contra COVID-19). Los ejemplos basados en evidencia en psiquiatría son escasos, pero hay algunos, como la restricción de medios para prevenir el suicidio, y la actividad física para prevenir incidentes de ansiedad y depresión<sup>9</sup>. La prevención universal selectiva tiene diferencias sutiles al estratificar la prevención en un grupo grande de la población (por ejemplo, el uso de nutrientes en mujeres embarazadas y ancianos). Las estrategias de prevención universales mejor diseñadas y más fáciles de administrar tienen el potencial de reducir los trastornos mentales incidentes. Pueden requerir una inversión financiera significativa, pero también beneficios indirectos, como mejoras en la salud general, el desempleo e incluso la delincuencia.

Una tercera alternativa es apuntar, no al resultado, sino a un modificador de efecto para la intervención. Si bien los biomarcadores para los trastornos mentales aún no están disponibles, está bien documentado que el deterioro cognitivo acompaña, y a menudo precede muchos años, a la aparición de la mayoría de los trastornos mentales. También hay formas fiables de medir el funcionamiento cognitivo y las estrategias de intervención plausibles. La implementación de intervenciones para mejorar el deterioro cognitivo en una etapa temprana de la vida puede ser un medio de prevención psiquiátrica con beneficios sustanciales para la sociedad más allá de la prevención de los resultados psiquiátricos (por ejemplo, aumentar la reserva cognitiva

a una edad madura puede ser una estrategia para reducir la demencia).

Por tanto, existen múltiples retos para implementar estrategias preventivas en psiquiatría. Sin embargo, existe una clara necesidad y ha llegado el momento de dar el salto hacia vías de prevención primaria y secundaria en el periodo crítico de la edad temprana y a través de la cognición.

**Abraham Reichenberg<sup>1</sup>, Stephen Z. Levine<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Community Mental Health, University of Haifa, Haifa, Israel

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.

2. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593-602.
3. Livny A, Reichenberg A, Fruchter E et al. Am J Psychiatry 2018;175:351-8.
4. Mollon J, David AS, Zammit S et al. JAMA Psychiatry 2018;75:270-9.
5. Birnbaum R, Weinberger DR. Nat Rev Neurosci 2017;18:727-40.
6. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. Clin Psychol Sci 2014;2:119-37.
7. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. World Psychiatry 2020;19:151-72.
8. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. Nat Hum Behav 2016;1:0005.
9. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. World Psychiatry 2020;19:360-80.

DOI:10.1002/wps.20855

*(Reichenberg A, Levine SZ. Primary challenges and practical solutions in preventive psychiatry. World Psychiatry 2021;20:228–230)*

## La prevención en el campo de la salud mental debe implementarse de forma sinérgica a diferentes niveles

Fusar-Poli et al<sup>1</sup> presentan un modelo preventivo integral para mejorar la salud mental en los jóvenes. La prevención en psiquiatría no es una alta prioridad de financiación, lo que también se refleja en el número relativamente escaso de publicaciones en este campo. La responsabilidad de la prevención primaria y de la promoción de la salud mental recae en los sectores social y educativo y, en la mayoría de los casos, se carece de una base empírica para las iniciativas.

Pese a que la investigación demuestra que el riesgo de enfermedad mental se relaciona con adversidades durante el embarazo y el parto, un nivel socioeconómico bajo, habilidades de crianza deficientes, falta de estimulación y apoyo durante la infancia, acoso escolar, trauma y exposición temprana al alcohol y las drogas, las iniciativas para reducir estos factores de riesgo han atraído escasa atención científica. Se puede hacer mucho para mejorar la base de evidencia para los esfuerzos de prevención tempranos y amplios.

La prevención de los trastornos psiquiátricos exige una estrategia coherente y multifacética, que incluya por lo menos cinco niveles. El primero es la prevención primaria universal para mejorar el bienestar (por ejemplo, iniciativas a nivel de la población que se enfoquen en una infancia sana, como los esfuerzos para mejorar la educación en salud mental y la crianza de los hijos en la primera infancia). El segundo es la prevención primaria universal para prevenir el desarrollo de enferme-

dades mentales (por ejemplo, intervenciones como prevención del parto prematuro y la depresión perinatal, así como iniciativas para evitar el acoso y las experiencias traumáticas en la infancia y para reducir el riesgo de que los adolescentes consuman sustancias). El tercero es la prevención primaria selectiva para reducir el riesgo de enfermedad mental en grupos en riesgo (por ejemplo, niños nacidos de padres con enfermedades mentales). El cuarto es la prevención primaria indicada para jóvenes que muestren signos o síntomas que presagian un trastorno emergente (por ejemplo, grupos de alto riesgo clínico para psicosis o niños con problemas de salud mental comunes). El quinto es la prevención secundaria en las primeras etapas de los trastornos psiquiátricos (por ejemplo, servicios de intervención temprana en psicosis o tratamiento precoz del trastorno por déficit de atención/hiperactividad y trastornos del espectro autista en servicios para niños y adolescentes).

Aquí nos enfocamos brevemente en intervenciones selectivas para familias con enfermedades mentales de los padres y en las iniciativas de prevención primaria indicadas, sobre la base de la experiencia en Dinamarca.

Los niños nacidos de padres con enfermedades mentales constituyen un importante grupo de riesgo con un gran potencial para la prevención. Las cifras basadas en el registro danés indican que cada sexto niño tiene un padre que ha sido diagnosticado y tratado en el sector secundario

de la salud mental. Es probable que el número real de personas en situación de riesgo sea aún mayor, ya que no incluye el tratamiento en atención primaria de salud ni a quienes, debido a la falta de ofertas de tratamiento accesible, no reciben ayuda de los servicios de salud. Por lo tanto, este es un número muy considerable de niños, que han demostrado repetidamente que tienen un riesgo notablemente mayor de ser diagnosticados de un trastorno mental antes de los 18 años de edad<sup>2,3</sup>, tienen más probabilidades de vivir con un progenitor soltero<sup>4</sup>, tienen mayor riesgo de bajo rendimiento escolar<sup>5</sup>, y tienen más problemas neurocognitivos, sociales y motores<sup>6,7</sup> que los controles. Debido a la enfermedad mental de los padres, también es más probable que experimenten un apoyo y una estimulación insuficientes en el entorno familiar y que estén expuestos a eventos vitales traumáticos, todos ellos factores que obstaculizan su desarrollo saludable.

La enfermedad mental de los padres a menudo se silencia en la familia, transmitiendo la estigmatización de generación en generación. Se deben desarrollar y evaluar programas dirigidos a toda la familia para cambiar esta trayectoria, conocida desde hace décadas. La formación y el apoyo de los padres como parte del enfoque de recuperación, la colaboración de la psiquiatría del adulto y del niño con el sector asistencial primario, la psicoeducación sistemática basada en la familia y el apoyo social, económico y práctico pueden ser algunos de los elementos que pueden mejorar el fun-

cionamiento de toda la familia y desarrollar la resiliencia en los niños en riesgo.

Con respecto a la prevención indicada, se sugiere la implementación de intervenciones transdiagnósticas para satisfacer las necesidades de los jóvenes con problemas de salud mental comunes y múltiples. Un estudio danés de eficacia<sup>8</sup> documentó la superioridad de una nueva terapia cognitivo-conductual (TCC) transdiagnóstica escalable, llamada “Mind My Mind” (MMM), en comparación con el tratamiento habitual (MAU), para jóvenes de 6 a 16 años con problemas emocionales y/o de comportamiento por debajo del umbral para la derivación a la atención de salud mental.

Se estableció un enfoque de evaluación y estratificación por etapas<sup>9</sup> en los servicios escolares no especializados, con el doble objetivo de identificar: a) el grupo objetivo de jóvenes con problemas emocionales y/o conductuales comunes; y b) aquellos con enfermedades mentales emergentes/graves, p. ej. psicosis, que fueron apoyados para buscar atención especializada. Los elementos comunes del tratamiento se “destilaron” a partir de los programas de TCC de trastornos individuales basados en la evidencia y se organizaron en módulos, materiales, retroalimentación basada en vídeos, supervisión y capacitación de los terapeutas para ayudarlos a adaptar el tratamiento al sujeto individual.

La implementación transdiagnóstica flexible y modular de la TCC superó a MAU en múltiples criterios de valoración, incluida la reducción del impacto de los problemas de salud mental en el funcionamiento de la vida cotidiana al final del tratamiento, lo que corresponde a un tamaño del efecto de Cohen de 0,60. Los daños fueron bajos y no diferenciales al final del tratamiento, pero significativamente menores con MMM vs. MAU en el seguimiento<sup>8</sup>.

Todos los niveles de prevención mencionados anteriormente deben integrarse en una estrategia común. Las intervenciones a diferentes niveles no deben considerarse contradictorias, sino sinérgicas. Por lo tanto, es triste ver a los psiquiatras invertir tiempo en discutir, por ejemplo, la interrupción de las intervenciones tempranas para las poblaciones de alto riesgo con el fin de priorizar los esfuerzos para reducir el consumo de cannabis<sup>1</sup>. En cambio, deberíamos inspirarnos en los enfoques sinérgicos implementados en otras áreas de la medicina. ¿Veríamos una lucha similar en el cáncer (es decir, científicos atacando los esfuerzos de los demás en iniciativas para dejar de fumar o programas de detección sistemática frente al tratamiento quirúrgico o médico del cáncer)? Nuestro enfoque debería tener en cuenta que es importante intervenir en todos los niveles antes señalados y que necesitamos estudios, y

preferiblemente ensayos controlados, para identificar las intervenciones más efectivas.

**Merete Nordentoft<sup>1,2</sup>, Pia Jeppesen<sup>2,3</sup>, Anne Amalie Elgaard Thorup<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Copenhagen Research Center for Mental Health, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; <sup>3</sup>Child and Adolescent Mental Health Center, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Thorup AAE, Munk Laursen T, Munk-Olsen T et al. *Schizophr Res* 2018;197:298-304.
3. Ellersgaard D, Plessen KJ, Jepsen JR et al. *World Psychiatry* 2018;17:210-9.
4. Ranning A, Munk Laursen T, Thorup A et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016; 55:953- 61.
5. Ranning A, Laursen T, Agerbo E et al. *Psychol Med* 2018;48:1993-2000.
6. Hemager N, Plessen KJ, Thorup A et al. *JAMA Psychiatry* 2018;75:844-52.
7. Klee Burton B, Thorup AAE, Jepsen JR et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:400-8.
8. Jeppesen P, Wolf RT, Nielsen SM et al. *JAMA Psychiatry* (in press).
9. Wolf RT, Puggaard LB, Pedersen MMA et al. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (in press).

DOI:10.1002/wps.20856

*(Nordentoft M, Jeppesen P, Thorup AAE. Prevention in the mental health field should be implemented synergically at different levels. World Psychiatry 2021;20:230-231)*

## La caracterización de los biotipos premórbidos transdiagnósticos puede ayudar a avanzar en la prevención selectiva en psiquiatría

El perspicaz artículo de Fusar-Poli et al<sup>1</sup> es una evaluación oportuna de los fundamentos de la psiquiatría preventiva. Es un llamado a la acción para que nuestro campo integre una respuesta individual, social y global a fin de mejorar las vidas de las personas con trastornos mentales o en riesgo de padecerlos. Los autores describen una serie de próximos pasos ambiciosos en psiquiatría preventiva. Buscan avanzar en este objetivo integrando modelos universales y específicos, y avanzando en nuestro conocimiento epidemiológico de la causalidad multifactorial de los trastornos mentales. Un paso adicional importante es utilizar dichos datos para desarrollar enfoques estratificados y personalizados. Sin embargo, un desafío importante para abordar estos ambiciosos objetivos es la enorme heterogeneidad de los trastornos mentales, a nivel sintomático, fisiopatológico y etiológico. En este sentido, varias estrategias

merecen evaluarse para un avance exitoso con los siguientes pasos sugeridos por Fusar-Poli et al.

Cualquier esfuerzo de prevención debe aclarar primero lo que estamos planeando prevenir. Por esta razón, un diagnóstico preciso y válido es de vital importancia. Como señalan los autores, la casuística es difícil de determinar en psiquiatría, porque los trastornos se definen en función de los síntomas, no de la biología. Por este motivo, los sistemas diagnósticos psiquiátricos en la actualidad carecen de validez<sup>2</sup>. Una nosología basada en biomarcadores es claramente un siguiente paso decisivo hacia la estratificación de poblaciones que distingan de manera significativa entidades más homogéneas.

En un esfuerzo impulsado por biomarcadores para abordar la heterogeneidad de los trastornos psicóticos, los investigadores del consorcio Red Bipolar-Esquizofrenia

en Fenotipos Intermedios (BSNIP, *Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes*), utilizaron recientemente un enfoque de agrupación de K-medias para analizar las alteraciones en cognición y electrofisiología (potenciales relacionados con eventos y seguimiento ocular) en los tres principales trastornos psicóticos: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar psicótico.

Se identificaron tres “biotipos” distintos que parecían ortogonales con respecto a las categorías basadas en el DSM<sup>3</sup>. El biotipo 1 se caracteriza por deficiencias cognitivas graves, disminución de la respuesta neural a estímulos prominentes, reducciones marcadas de la sustancia gris, déficits de funciones sociales, antecedentes familiares más frecuentes de psicosis y síntomas negativos prominentes. El biotipo 2 está marcado por deterioros cognitivos y sociales moderados, reducciones de la sustancia gris, y por una

mayor reactividad neuronal. El biotipo 3 muestra escasas diferencias neurobiológicas con respecto a los controles sanos. Estas observaciones apuntan a la posibilidad de que las clasificaciones derivadas de biomarcadores puedan distinguir mejor los subtipos dentro del espectro psicótico.

Sin embargo, tener un biomarcador relacionado con la enfermedad no es suficiente para la identificación y prevención tempranas, a menos que se demuestre que el biomarcador está presente al inicio de la enfermedad o incluso antes de las manifestaciones clínicas evidentes de los trastornos. Esto apunta al valor potencial de identificar biotipos premórbidos. Curiosamente, el biotipo 1 parece identificar el síndrome de déficit, y el ajuste premórbido y el perfil cognitivo permiten distinguir el subgrupo de déficit de esquizofrenia con una precisión moderada<sup>4</sup>. Es de destacar que el biotipo 1 se asocia con una mayor frecuencia de antecedentes familiares de psicosis en comparación con los otros biotipos. También es de interés que el deterioro cognitivo y los antecedentes familiares de psicosis<sup>5</sup>, así como los biomarcadores que caracterizan al biotipo 1, como la disminución de las amplitudes auditivas P300<sup>6</sup>, son en conjunto fuertes predictores del riesgo de progresión a psicosis en individuos con alto riesgo clínico.

Por consiguiente, una predicción evaluable es si una psicosis de biotipo 1 puede ir precedida de una firma de biomarcador similar al biotipo 1 en la fase premórbida de la enfermedad que es similar a las características observadas más adelante en este subtipo. Asimismo, es posible que un perfil de biomarcador similar al biotipo 1 pueda predecir un resultado funcional deteriorado en pacientes con psicosis de curso temprano. Identificar tales biofirmas premórbidas requiere una caracterización longitudinal prospectiva en individuos con alto riesgo familiar y clínico, y en aquellos que se encuentran en las etapas iniciales de una enfermedad psicótica.

Las entidades neurobiológicas parecen atravesar las categorías diagnósticas psiquiátricas. De acuerdo con este punto

de vista, se han identificado biotipos de depresión<sup>7</sup> y autismo<sup>8</sup> en estudios que analizan la heterogeneidad de estos síndromes. Curiosamente, al igual que los trastornos psicóticos, los deterioros cognitivos también pueden servir como valiosos marcadores de estratificación en estas poblaciones.

Es útil considerar los enfoques basados en biomarcadores a la luz de los modelos de prevención tradicionales (primario vs. secundario vs. terciario) y los más recientes (Instituto de Medicina de EE UU y Organización Mundial de la Salud) descritos por Fusar-Poli et al. La identificación de las firmas de biomarcadores premórbidos transdiagnósticos y biotipos puede ser de particular relevancia en el campo de la prevención selectiva, aunque no para la prevención universal. La predicción basada en biomarcadores es un objetivo al que se aspira para la prevención selectiva primaria (p. ej., prevenir la psicosis en personas con alto riesgo familiar de psicosis), aunque se necesita más trabajo en esta área. Por otro lado, existe evidencia emergente en la literatura que apoya la posibilidad de predecir la psicosis para la prevención secundaria indicada en individuos con alto riesgo clínico de psicosis<sup>6</sup>, y de predecir las recaídas y el resultado funcional con el propósito de la prevención terciaria en pacientes en el curso temprano de la psicosis<sup>9</sup>.

La expansión constante de nuevos conocimientos de la función cerebral, y de nuevos enfoques, como las tecnologías de imágenes, genética, proteómica y metabolómica, ofrecen la posibilidad de desarrollar biomarcadores predictivos en un futuro próximo. Sin embargo, la compleja determinación multifactorial de las enfermedades mentales y la enorme cantidad de datos “ómicos” disponibles hacen que este objetivo sea un desafío. Como señalan acertadamente Fusar-Poli et al, el avance de los enfoques estratificados para la prevención requiere un conocimiento epidemiológico multicausal, transdiagnóstico y multifinal a nivel individual. Se necesitan grandes estudios multicéntricos, con poblaciones cuidadosamente caracterizadas y sofisticados enfoques informatizados, incluido

el aprendizaje automático, para generar y aprovechar esos conjuntos de “big” data para el desarrollo de biomarcadores procesables para la medicina personalizada.

En resumen, estoy de acuerdo con Fusar-Poli et al y su descripción de la necesidad de desarrollar urgentemente un plan para las estrategias preventivas en psiquiatría. En primer lugar, un punto de vista transdiagnóstico puede ser aplicable no solo a las psicosis descritas aquí, sino a todos los trastornos psiquiátricos. En segundo lugar, una clasificación basada en la neurociencia de distintos subtipos de estos trastornos, en contraposición a las categorías basadas en síntomas, puede mejorar nuestra capacidad para predecir los resultados y la respuesta al tratamiento. Por último, extender este enfoque traslacional a estados de alto riesgo clínico y familiar y a las poblaciones clínicas de evolución temprana puede ayudar a identificar predictores tempranos de la enfermedad y a posibilitar intervenciones preventivas adaptadas individualmente.

#### **Matcheri S. Keshavan**

Beth Israel Deaconess Medical Center, Massachusetts Mental Health Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
3. Tamminga CA, Clementz BA, Pearlson G et al. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:143-55.
4. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW et al. *J Psychiatr Res* 2018;97:8-15.
5. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:578-88.
6. Hamilton HK, Roach BJ, Bachman PM et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1187-97.
7. Keller AS, Ball TM, Williams LM. *Psychol Med* 2020;50:2203-12.
8. Wolfers T, Floris DL, Dinga R et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;104:240-54.
9. Suvisaari J, Mantere O, Keinänen J et al. *Front Psychiatry* 2018;9:580.

DOI:10.1002/wps.20857

*(Keshavan MS. Characterizing transdiagnostic premorbid biotypes can help progress in selective prevention in psychiatry. World Psychiatry 2021;20:231-232)*

# Proyecto Horyzons: ensayo controlado aleatorizado de una novedosa terapia social online para mantener los efectos del tratamiento de los servicios especializados en psicosis del primer episodio

Mario Alvarez-Jimenez<sup>1,2</sup>, Peter Koval<sup>3</sup>, Lianne Schmaal<sup>1,2</sup>, Sarah Bendall<sup>1,2</sup>, Shaunagh O'Sullivan<sup>1,2</sup>, Daniela Cagliarini<sup>1,2</sup>, Simon D'Alfonso<sup>1,4</sup>, Simon Rice<sup>1,2</sup>, Lee Valentine<sup>1,2</sup>, David L. Penn<sup>5,6</sup>, Chris Miles<sup>1,2</sup>, Penni Russon<sup>1,2</sup>, Jessica Phillips<sup>1,2</sup>, Carla McEnergy<sup>1,2</sup>, Reeva Lederman<sup>4</sup>, Eoin Killackey<sup>1,2</sup>, Cathrine Mihalopoulos<sup>7</sup>, Cesar Gonzalez-Blanch<sup>2,8</sup>, Tamsyn Gilbertson<sup>1,2</sup>, Shalini Lal<sup>9,11</sup>, Sue Maree Cotton<sup>1,2</sup>, Helen Herrman<sup>1,2</sup>, Patrick D. McGorry<sup>1,2</sup>, John F.M. Gleeson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Orygen, Parkville, VIC, Australia; <sup>2</sup>Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>3</sup>Melbourne School of Psychological Sciences, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>4</sup>School of Computing and Information Systems, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>5</sup>Department of Psychology and Neuroscience, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA; <sup>6</sup>Healthy Brain and Mind Research Centre and School of Behavioural and Health Sciences, Australian Catholic University, Melbourne, VIC, Australia; <sup>7</sup>School of Health and Social Development, Deakin Health Economics, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>8</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, España; <sup>9</sup>School of Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; <sup>10</sup>Health Innovation and Evaluation Hub, University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada; <sup>11</sup>Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada

*Este estudio tuvo como objetivo determinar si, después de dos años de apoyo especializado para el primer episodio de psicosis, la adición de una nueva intervención digital (Horyzons) al tratamiento habitual (TAU) durante 18 meses era más eficaz que el TAU solo durante 18 meses. Realizamos un ensayo controlado aleatorizado a simple ciego. Los participantes fueron personas con psicosis de primer episodio (N=170), de 16 a 27 años de edad, en remisión clínica y próximos a recibir el alta de un servicio especializado. Fueron aleatorizados (1:1) para recibir Horyzons más TAU (N=86) o TAU solo (N=84) entre octubre de 2013 y enero de 2017. Horyzons es una plataforma digital novedosa e integral que fusiona: redes sociales de pares; intervenciones terapéuticas basadas en la teoría y en la evidencia que tienen como objetivo el funcionamiento social, la recuperación profesional y la prevención de recaídas; el apoyo por profesionales clínicos expertos y vocacionales; y el apoyo y moderación entre pares. El TAU consistió en la derivación a los servicios de salud mental comunitarios de primer o tercer nivel. El resultado primario fue el funcionamiento social a los 18 meses, medido por la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP). Cuarenta y siete participantes (55,5%) del grupo Horyzons más TAU se conectaron durante un mínimo de 6 meses, y 40 (47,0%) durante un mínimo de 9 meses. El funcionamiento social se mantuvo elevado y estable en ambos grupos desde el inicio hasta el seguimiento a 18 meses, sin evidencia de diferencias significativas entre los grupos (diferencia media de PSP: -0,29; IC del 95%: -4,20 a 3,63; p=0,77). Los participantes en el grupo Horyzons tuvieron un aumento de 5,5 veces en sus probabilidades de encontrar empleo o incorporarse en actividades educativas en comparación con los del grupo asignado a TAU (odds ratio, OR=5,55; IC del 95%: 1,09-28,23; p=0,04), con evidencia de un efecto dosis-respuesta. Por otra parte, los participantes en TAU tuvieron el doble de probabilidades de acudir a los servicios de urgencia en comparación con los del grupo Horyzons (39% vs. 19%; OR=0,31; IC del 95%: 0,11-0,86; p=0,03, número necesario a tratar, NNT=5). Hubo una tendencia no significativa a menos hospitalizaciones debido a psicosis en el grupo Horyzons vs. TAU (13% vs. 27%; OR=0,36; IC del 95%: 0,11-1,08; p=0,07; NNT=7). Por consiguiente, aunque no observamos un efecto significativo de Horyzons sobre el funcionamiento social en comparación con TAU, la intervención fue eficaz para mejorar el logro vocacional o educativo, un componente central de la recuperación social, y para reducir el uso de los servicios de urgencia hospitalarios, un objetivo clave de los servicios especializados de atención a la psicosis de primer episodio. Horyzons ofrece perspectivas prometedoras y significativas como una intervención atractiva y sostenible para proporcionar apoyo vocacional efectivo y de prevención de las recaídas en jóvenes con un primer episodio psicótico más allá de los servicios especializados.*

**Palabras clave:** Horyzons, psicosis de primer episodio, intervención digital, apoyo entre pares, funcionamiento social, empleo, logro educativo, uso de servicios de urgencia, hospitalización.

(Alvarez-Jimenez M, Koval P, Schmaal L, Bendall S, O'Sullivan S, Cagliarini D et al. The Horyzons project: a randomized controlled trial of a novel online social therapy to maintain treatment effects from specialist first-episode psychosis services. *World Psychiatry* 2021;20:233-243)

La psicosis puede ser un trastorno de salud mental devastador. Por lo general, surge en la adolescencia o en la edad adulta temprana, alterando significativamente el logro de hitos educativos, laborales y sociales y, en muchos casos, sigue un curso recurrente que conduce a discapacidad a largo plazo<sup>1</sup>. La intervención temprana, mediante servicios especializados de atención a la psicosis de primer episodio (PPE) y centrados en la recuperación, específicos para jóvenes, se considera ampliamente en la actualidad como el enfoque más basado en la evidencia para mejorar los resultados a largo plazo de la psicosis<sup>2</sup>.

Sin embargo, existen varias limitaciones al impacto de los servicios de intervención temprana. Primero, los servicios especializados en PPE generalmente proporcionan apoyo intensivo durante dos

años, y dos ensayos clínicos indicaron que algunos beneficios del tratamiento observados al final de este periodo pueden no persistir en el tiempo<sup>3,4</sup>. En segundo lugar, la recuperación social, educativa y vocacional generalmente va por detrás de la remisión sintomática, y muchos jóvenes experimentan déficits permanentes en el funcionamiento social, bajas tasas de finalización de estudios y altas tasas de desempleo<sup>5</sup>. Por último, el riesgo de recaídas e ingresos hospitalarios sigue siendo elevado después del alta de los servicios especializados en PPE<sup>1,3,4</sup>.

El reconocimiento de estas limitaciones ha creado un ímpetu para mejorar la recuperación a largo plazo de la psicosis temprana. Junto con estudios que evalúan intervenciones psicosociales enfocadas en la prevención de recaídas<sup>6</sup> y el fomento de la recuperación

social y profesional<sup>5,7</sup>, tres ensayos clínicos recientes han evaluado los efectos de prolongar la duración del apoyo especializado (de uno<sup>8</sup> a tres<sup>9,10</sup> años) en comparación con el periodo de tiempo típico de los servicios de intervención temprana (es decir, dos años). Estos ensayos han obtenido resultados mixtos, mostrando uno de ellos mejor duración de la remisión de síntomas positivos y negativos en el modelo de atención extendida (cinco años) en relación con la atención regular<sup>10</sup>; otro no logró mostrar beneficios adicionales del apoyo especializado prolongado<sup>9</sup>; y otro mostró mejores resultados funcionales después de tres años de atención especializada que no se mantuvieron en uno y dos años después de la intervención del especialista<sup>8</sup>.

Una alternativa prometedora y potencialmente rentable para prolongar la duración de los servicios especializados en PPE es proporcionar un tratamiento de mantenimiento de menor intensidad después de los primeros dos años de atención especializada<sup>11</sup>. Las intervenciones online, basadas en móviles y redes sociales proporcionan un nuevo camino para ofrecer a las personas jóvenes apoyo de menor intensidad, pero eficaz, sostenible y graduable después del alta de los servicios especializados en PPE. De hecho, la investigación preliminar indica que las intervenciones online y basadas en dispositivos móviles son factibles, aceptables y pueden mejorar una variedad de dominios importantes en la psicosis temprana, tales como los síntomas negativos, síntomas psicóticos, depresión, funcionamiento social, bienestar subjetivo y soledad<sup>12,13</sup>. Además, la evidencia inicial muestra que a los jóvenes con enfermedades mentales, encuentran que las intervenciones online basadas en las redes sociales son fáciles de usar, atractivas y de apoyo<sup>14</sup>.

Los modelos psicológicos recientes han propuesto la autoeficacia<sup>15</sup>, la motivación intrínseca y las emociones positivas<sup>16</sup> como objetivos importantes para promover el funcionamiento social en la psicosis. Se han planteado intervenciones basadas en las fortalezas y el mindfulness (la atención plena) como enfoques clave para aumentar la autoeficacia y las emociones positivas<sup>17</sup>, respectivamente, con estudios preliminares que respaldan su potencial para mejorar el funcionamiento social en la psicosis<sup>18</sup>. Asimismo, la teoría de la autodeterminación plantea que las intervenciones que abordan las necesidades psicológicas básicas de competencia, autonomía y relación aumentarán el compromiso y mejorarán el funcionamiento general a través de una mayor motivación intrínseca<sup>19</sup>. Estudios recientes apoyan esta teoría al mostrar que los aumentos de la motivación intrínseca predicen mejoras del funcionamiento social en PPE<sup>20</sup>.

Basándonos en nuestras intervenciones anteriores basadas en la evidencia para prevenir la recaída de la psicosis<sup>6</sup> y mejorar el logro profesional<sup>5</sup> en PPE, combinadas con enfoques novedosos para la recuperación social (intervenciones basadas en las fortalezas y la atención plena) y los principios de la teoría de la autodeterminación, nuestro equipo desarrolló una intervención digital de los países desarrollados (Horyzons) ideada para fomentar la recuperación a largo plazo en PPE. Horyzons combina modelos basados en la evidencia del funcionamiento social, recuperación vocacional y prevención de recaídas, en un entorno terapéutico de redes sociales apoyado por compañeros de trabajo, así como por profesionales clínicos y vocacionales.

El objetivo de este estudio fue examinar, a través de un ensayo controlado aleatorizado a simple ciego, si prolongar el periodo de tratamiento de un servicio especializado en PPE a través de esta nueva intervención digital añadida al tratamiento habitual (TAU) durante 18 meses era más eficaz para mejorar el funcionamiento social (variable de resultado primaria) en comparación con el TAU

solo. Entre los resultados secundarios, exploramos el impacto de Horyzons más TAU en comparación con TAU solo en la recuperación vocacional/educativa, las visitas a los servicios de urgencias y las hospitalizaciones debidas a psicosis durante el periodo de seguimiento de 18 meses.

## MÉTODOS

### Diseño y participantes

El estudio Horyzons fue un ensayo controlado aleatorizado de fase 4, con grupo paralelo, a simple ciego y de 18 meses de duración. Los participantes tenían entre 16 y 27 años y estaban recibiendo tratamiento en el Centro de Intervención y Prevención de la Psicosis Temprana (EPPIC), un programa especializado de Orygen, Melbourne (Australia). EPPIC es un programa financiado con fondos públicos que atiende a 250-300 pacientes derivados con PPE por año. Proporciona de 18 a 24 meses de atención especializada, tras los que los pacientes son dados de alta y transferidos al TAU<sup>21</sup>.

El protocolo del estudio fue registrado (ANZCTR; ACTRN12614000009617) y se ha descrito con detalle en otra parte<sup>22</sup>. El ensayo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana de la Salud de Melbourne (HREC/12/MH/151; ref. 2013.146).

Los criterios de inclusión para los participantes fueron: a) un primer episodio de un trastorno psicótico del DSM-IV o un trastorno del estado de ánimo con características psicóticas; b) 16 a 27 años de edad; c) remisión de los síntomas positivos de psicosis, definidos utilizando la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS)<sup>23</sup>, como cuatro semanas o más con puntuaciones de 3 (leve) o menos en los apartados P2 (desorganización conceptual) y G9 (contenido de pensamiento inusual) y puntuaciones de 4 (moderado) o menos sin deterioro funcional en los apartados P3 (comportamiento alucinatorio) y P1 (delirios).

Los criterios de inclusión adicionales para garantizar un bajo nivel de riesgo dentro del ensayo incluyeron: d) baja agresividad, definida por una puntuación de 3 o menos en el apartado de control deficiente de impulsos en la escala PANSS durante el mes previo a ingresar en el estudio; y e) riesgo de suicidio moderado o bajo, definido como una puntuación de 4 o menos en la subescala de suicidio de la Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS)<sup>24</sup> durante el mes previo al ingreso en el estudio. Por último, se pidió a los participantes que designaran un contacto de emergencia para poder participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: a) discapacidad intelectual; y b) incapacidad para conversar o leer en inglés. Los criterios de exclusión adicionales para garantizar la seguridad dentro del ensayo fueron: c) diagnóstico según el DSM-IV de trastorno de la personalidad antisocial (ASPD) o trastorno límite de la personalidad (TLP), así como evidencia clínica de que las características de TLP causarían dificultades interpersonales en el entorno del tratamiento.

La Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV-TR, Versión de Investigación, Edición para el Paciente (SCID-I/P)<sup>25</sup> se utilizó como medida estandarizada del diagnóstico de enfermedad mental según el DSM-IV. Las preguntas de cribado para TLP (13 ítems) y Trastorno de la Conducta/ASPD (22 ítems) de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II) se utilizaron para evaluar el TLP y ASPD<sup>26</sup>.

Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado por escrito, que también se obtuvo de un padre o tutor legal

si el participante era menor de 18 años. El reclutamiento se realizó entre octubre de 2013 y enero de 2017. Los participantes completaron cuatro evaluaciones con asistentes de investigación al inicio del estudio, y en los meses 6, 12 y 18.

### Aleatorización y asignación de pacientes

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria (1:1), después del alta de dos años de tratamiento especializado, a TAU más Horyzons o TAU solo durante 18 meses. Un estadístico independiente externo creó un esquema de aleatorización generado por ordenador, que comprendía bloques permutados aleatoriamente. Para asegurar el ocultamiento de la asignación, se notificó al coordinador del ensayo de cada aleatorización a través de un sistema online seguro y luego se informó a los participantes sobre su asignación al tratamiento.

Los estadísticos y evaluadores del estudio estuvieron ciegos con respecto a la asignación del tratamiento hasta la finalización de los análisis a través de diversos procedimientos detallados en el protocolo del estudio<sup>22</sup>. Si un evaluador del estudio no estaba cegado, el participante correspondiente se asignaba a un evaluador diferente del estudio. Los evaluadores del estudio registraron su mejor estimación de la asignación de tratamiento de los participantes a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento para evaluar el éxito del enmascaramiento.

### Intervención experimental

La aplicación Horyzons fue desarrollada de forma iterativa por un equipo multidisciplinario, en colaboración con jóvenes, con el propósito de mejorar el funcionamiento social y la recuperación vocacional y prevenir las recaídas de PPE<sup>22</sup>.

Horyzons está basado en un modelo de terapia social online moderada (MOST)<sup>27,28</sup>, que integra terapia online interactiva (“vías” y “pasos”), redes sociales online entre pares (“el café”), moderación por pares y apoyo de expertos. En la Tabla 1 se muestran los detalles de cada uno de estos componentes.

El apoyo de expertos fue proporcionado por profesionales clínicos de salud mental registrados (por ejemplo, psicólogos clínicos, trabajadores sociales) y trabajadores vocacionales (capacitados en Colocación y Apoyo individual) con experiencia en jóvenes con psicosis. La función de los profesionales clínicos fue adaptar las intervenciones basadas en la evidencia, monitorizar el estado clínico de los pacientes y garantizar la seguridad de la red social. A cada profesional clínico se le asignó un número de casos, que fue objeto de seguimiento durante la duración del ensayo. Después de la evaluación inicial, el profesional clínico establecía contacto con el participante durante una breve reunión telefónica para revisar las necesidades y preferencias personales. Durante esta llamada inicial, el profesional clínico acordó en colaboración con el participante las expectativas en torno a la frecuencia de las conexiones (es decir, semanal o quincenal). Los profesionales clínicos desa-

**Tabla 1** Descripción de las características de Horyzons

<b>Contenido de la terapia</b>	
Procesos	Horyzons incluye una serie de “procesos” online que abordan distintos temas, como comprender la psicosis, identificar las señales de alerta temprana y prevenir las recaídas, fomentar las habilidades vocacionales, identificar y ejercitar las fortalezas personales, promover conexiones positivas con los demás, fomentar las emociones positivas, controlar la ansiedad y lidiar con la depresión.
Pasos	Para aumentar la utilización y aceptación del contenido terapéutico, los procesos están divididos en “pasos” de terapia relacionados temáticamente. Los “pasos” online son módulos de terapia interactivos, discretos y basados en la evidencia que se enfocan principalmente en: a) funcionamiento social; por ejemplo, fomentando la autoeficacia (p. ej., identificando las fortalezas personales a través de un juego interactivo de clasificación de cartas con base en un modelo basado en fortalezas) y conexiones positivas con los demás (p. ej., ilustrando respuestas positivas y negativas y dinámicas de relación con los demás); b) recuperación vocacional; por ejemplo, proporcionando información interactiva sobre cómo prepararse para una entrevista de trabajo, o cómo utilizar fortalezas personales en el trabajo y el estudio; c) prevención de recaídas; por ejemplo, identificando los primeros signos de alerta de una recaída y desarrollando un plan de prevención de recaídas; y d) síntomas comórbidos de ansiedad y depresión; por ejemplo, participando en la relajación, atención plena o activación conductual.
Red social online (Café)	Para mejorar la participación y fomentar el apoyo social, se anima a los participantes a comunicarse entre sí a través de la red social online. Los moderadores expertos (profesionales clínicos y trabajadores vocacionales) se pueden identificar como una clase de usuario separada dentro de la red. Las publicaciones incluyen “rompehielos” (para fomentar las interacciones sociales), hilos generados por el usuario, “reacciones” (diseñadas para facilitar el apoyo social), así como contenido relacionado con la salud mental o de interés general.
<b>Contenido de los pasos</b>	
Conceptos clave	Descripciones psicoeducativas accesibles de conceptos y esquemas terapéuticos basados en el propósito del paso específico para los participantes.
Cómics	Cómics de terapia, cada uno de los cuales consta de 20 a 24 cuadros de guiones gráficos enfocados en un tema terapéutico particular y un objetivo relacionado con el tratamiento.
Cosas por hacer	Para asegurar que los conceptos terapéuticos se traduzcan en cambios en la conducta, los “pasos” incluyen indicaciones de comportamiento conocidas como acciones o “cosas por hacer”. Por ejemplo, siguiendo un paso sobre la búsqueda de trabajo, los participantes encontrarían sugerencias de comportamiento específicas que los impulsaran a “dejar su CV en las áreas de recepción de 10 organizaciones diferentes”. Las “cosas por hacer” también están relacionadas con fortalezas específicas del participante (por ejemplo, usar el coraje cuando se enfrente a situaciones sociales estresantes).
Hablar de ello	“Hablar de ello” es una función de grupo online basada en el modelo de resolución de problemas basado en la evidencia. Permite a los participantes proponer problemas (por ejemplo, “¿debería comentar mis problemas de salud mental en una entrevista de trabajo?”), que se discuten en grupos moderados a través de fases estructuradas (por ejemplo, tormenta de ideas, pros y contras, resumen). Los problemas previos y las soluciones grupales se almacenan en el sistema, lo que proporciona una “solución wiki” de fácil acceso para futuros jóvenes.

rollaron a continuación formulaciones de casos breves que fueron debatidas durante las reuniones semanales de supervisión con los psicólogos clínicos experimentados que formaban parte del equipo. Guiados por la formulación individual, los profesionales clínicos enviaban semanalmente a cada paciente sugerencias de contenido personalizado.

La actividad de los moderadores se basó en la teoría de la autodeterminación. Apoyaron las necesidades de autonomía, autocompetencia y afinidad de los participantes cuando usaban Horyzons. Para aquellos jóvenes que necesitaban asistencia vocacional, el moderador vocacional les brindó apoyo online individualizado, que incluyó: evaluar las preferencias de capacitación, identificar las vacantes adecuadas, apoyar actividades específicas de búsqueda de empleo, prepararse para una entrevista de trabajo, apoyar las demandas laborales y de estudio, y estimular el uso de sus fortalezas personales. El apoyo vocacional y el contenido online se fundamentaron en el modelo de Colocación y Apoyo Individual<sup>5</sup>.

El “café” fue dirigido por jóvenes capacitados con experiencia vivida de enfermedades mentales (“pares-compañeros de trabajo”). Ellos facilitaron el aprendizaje social utilizando Horyzons de forma conveniente (por ejemplo, compartiendo contenido útil). Los pares-compañeros de trabajo también proponían líneas de debate para promover el compromiso y la conexión y normalizar las experiencias.

## Intervención de control

Los participantes asignados al tratamiento regular recibieron TAU después del alta del programa EPPIC. Elegimos TAU como comparador para mejorar la validez externa porque replica las opciones de tratamiento actuales tras el alta disponibles para jóvenes con PPE. Esto es paralelo a tres ensayos controlados aleatorizados recientes que examinaron intervenciones extendidas para los servicios de atención a PPE<sup>8-10</sup>.

El TAU comprendió varias opciones de tratamiento proporcionadas por servicios médicos o de salud mental generales que normalmente están disponibles para los jóvenes. Aquellos con necesidades complejas fueron derivados por el equipo de EPPIC a los servicios de salud mental comunitarios terciarios para adultos, mientras que los que lograron un buen nivel de recuperación y estabilidad clínica fueron derivados a servicios de atención primaria (incluyendo acceso a servicios de salud mental multidisciplinarios para jóvenes y a tratamiento psicológico y psiquiátrico subvencionado por el gobierno). A los participantes asignados a TAU también se les proporcionó un folleto impreso y una USB que contenía información relevante sobre recursos gratuitos online para jóvenes (es decir, Moodgym, e-headspace, Reach-out).

## Medidas de resultado

El resultado primario fue el cambio en el funcionamiento social, según la Escala de Funcionamiento Personal y Social (PSP)<sup>29</sup>, desde el inicio hasta los 18 meses de seguimiento. Los resultados secundarios (cambio desde el inicio hasta el seguimiento a 18 meses, o incidencia en el seguimiento a 18 meses) incluyeron visitas a los servicios de urgencia, ingresos hospitalarios por problemas de salud mental en general o específicamente por psicosis, recuperación vocacional/educativa (es decir, trabajar en un empleo remunerado

que pagara el salario mínimo legislado durante un mínimo de una semana y/o estar inscrito en un curso educativo en el periodo previo de seis meses), depresión (según la Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia, CDSS<sup>30</sup>), soledad y apoyo social (según la Escala de Soledad de UCLA, Versión 3<sup>31</sup>) y la Encuesta de Apoyo Social del Estudio de Resultados Médicos, MOS-SSS<sup>32</sup>, respectivamente), autoestima y autoeficacia (según la Escala de Evaluación de la Autoestima - Formato Breve, ERSSF<sup>33</sup>, y la Escala de Confianza en Salud Mental, MHCS<sup>34</sup>, respectivamente), satisfacción con la vida (evaluada con la Escala de Satisfacción con la Vida, SWLS<sup>35</sup>), calidad de vida (medida con la Evaluación de la Calidad de Vida - 8D, AQoL-8D<sup>36</sup>) y síntomas psicóticos positivos y negativos (evaluados mediante PANSS).

Se seleccionaron 17 casos al inicio del ensayo con el fin de verificar la fiabilidad entre evaluadores en las medidas evaluadas en la entrevista –PSP, PANSS y CDSS– con un asistente de investigación independiente que hizo evaluaciones simultáneas. Los coeficientes de correlación intraclase fueron 0,90 para PSP, 0,89 para PANSS y 0,94 para CDSS, lo que indica una buena fiabilidad entre evaluadores.

Para determinar el éxito del enmascaramiento, se utilizó la estadística kappa como medida de concordancia más allá de la atribuida al azar<sup>37</sup>. Las suposiciones de los evaluadores del estudio sobre el grupo de tratamiento se compararon con la asignación al tratamiento real. No hubo indicios de falta de enmascaramiento por los evaluadores del estudio. Las estadísticas kappa fueron 0,01; 0,08 y 0,29 en las evaluaciones de seguimiento a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente. Una estadística kappa inferior a 0,40 indica una concordancia deficiente<sup>37</sup>.

## Análisis de datos

Los principales análisis se realizaron según la intención de tratar, incluyendo todos los participantes y todos los datos disponibles. Los análisis adicionales se completaron según el protocolo establecido *a priori*, incluidos los participantes del grupo de intervención que recibieron una exposición mínima especificada de antemano a la intervención online (es decir, >8 sesiones durante la intervención de 18 meses<sup>22</sup>).

En el caso de las variables continuas, comparamos los grupos utilizando modelos lineales mixtos con una estimación de probabilidad máxima restringida, mediante los paquetes lme4 (versión 1.1-23) e lmerTest (versión 3.1.2) en R (versión 3.6.2). Los modelos incluyeron intersecciones aleatorias para cada participante, y los efectos fijos del tratamiento, tiempo (inicio, seguimiento a 6, 12 y 18 meses), e interacciones del tratamiento por tiempo. También se incluyeron género, edad, las puntuaciones iniciales relevantes de la variable de resultado y covariables, que eran significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento al inicio (es decir, duración de la psicosis no tratada, DUP), como efectos fijos (es decir, con ajuste de sus efectos).

Se analizó el resultado vocacional/educativo (categórico) utilizando regresión logística multinivel que incluyó intercepciones aleatorias para cada participante, y los efectos fijos del tratamiento, tiempo, interacciones del tratamiento por tiempo, género, edad y otras covariables relevantes antes descritas.

Para todos los análisis, los efectos primarios de interés fueron las interacciones de tratamiento por tiempo que representaban las diferencias de grupo en el cambio lineal desde el inicio hasta el mes 18 (punto final primario).

**Tabla 2** Características basales de los pacientes

	Horyzons más TAU (N=86)	TAU (N=84)	Total (N=170)
Edad (años, media±DE)	21,01±2,93	20,81±2,83	20,91±2,88
≤18 años, N (%)	23 (26,7)	25 (29,8)	48 (28,2)
>18 años, N (%)	63 (73,3)	59 (70,2)	122 (71,8)
Género, N (%)			
Masculino	45 (52,3)	45 (53,6)	90 (52,9)
Femenino	41 (47,7)	39 (46,6)	80 (47,1)
Estado de empleo, N (%)			
Sin empleo	32 (39,0)	24 (29,3)	56 (34,1)
Solo estudia	16 (19,5)	23 (28,0)	39 (23,8)
Trabajo remunerado únicamente	20 (24,4)	17 (20,7)	37 (22,6)
Estudio y trabajo remunerado conjuntamente	14 (17,1)	18 (22,0)	32 (19,5)
Estado educativo, N (%)			
No estudia en la actualidad	54 (62,8)	39 (46,4)	93 (54,7)
No estudia en la actualidad, pero está registrado en un curso próximo	2 (2,3)	4 (4,8)	6 (3,5)
Estudia a tiempo parcial	5 (5,8)	14 (16,7)	19 (11,2)
Estudia a tiempo completo	25 (29,1)	27 (32,1)	52 (30,6)
Máximo año de escolaridad completado, N (%)			
Año 8	1 (1,2)	2 (2,4)	3 (1,8)
Año 9	7 (8,2)	7 (8,3)	14 (8,3)
Año 10	16 (18,8)	19 (22,6)	35 (20,7)
Año 11	16 (18,8)	20 (23,8)	36 (21,3)
Año 12	45 (52,9)	36 (42,9)	81 (47,9)
Diagnóstico, N (%)			
Psicosis afectiva	29 (33,7)	29 (34,5)	58 (34,1)
Psicosis no afectiva	57 (66,3)	55 (65,5)	112 (65,9)
Duración de psicosis no tratada (semanas, mediana y rango)*	7,36 (1,00-52,14)	4,29 (0,64-11,93)	4,29 (0,86-19,57)

TAU, tratamiento habitual.

\*Diferencia significativa entre TAU y Horyzons más TAU ( $p<0,05$ ).

El número total de ingresos hospitalarios, debidos a psicosis o en general a problemas de salud mental, y de visitas a los servicios de urgencia durante el periodo de seguimiento de 18 meses se comparó entre grupos mediante regresión logística, incluyendo género, edad y DUP como covariables en los modelos. Utilizamos pruebas de dos colas en que  $p<0,05$  denota significancia estadística.

Además del contraste de interés planificado para los cambios entre el inicio y los 18 meses, también examinamos las diferencias de grupo a los 6 y 12 meses si había una interacción general de tratamiento por tiempo estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

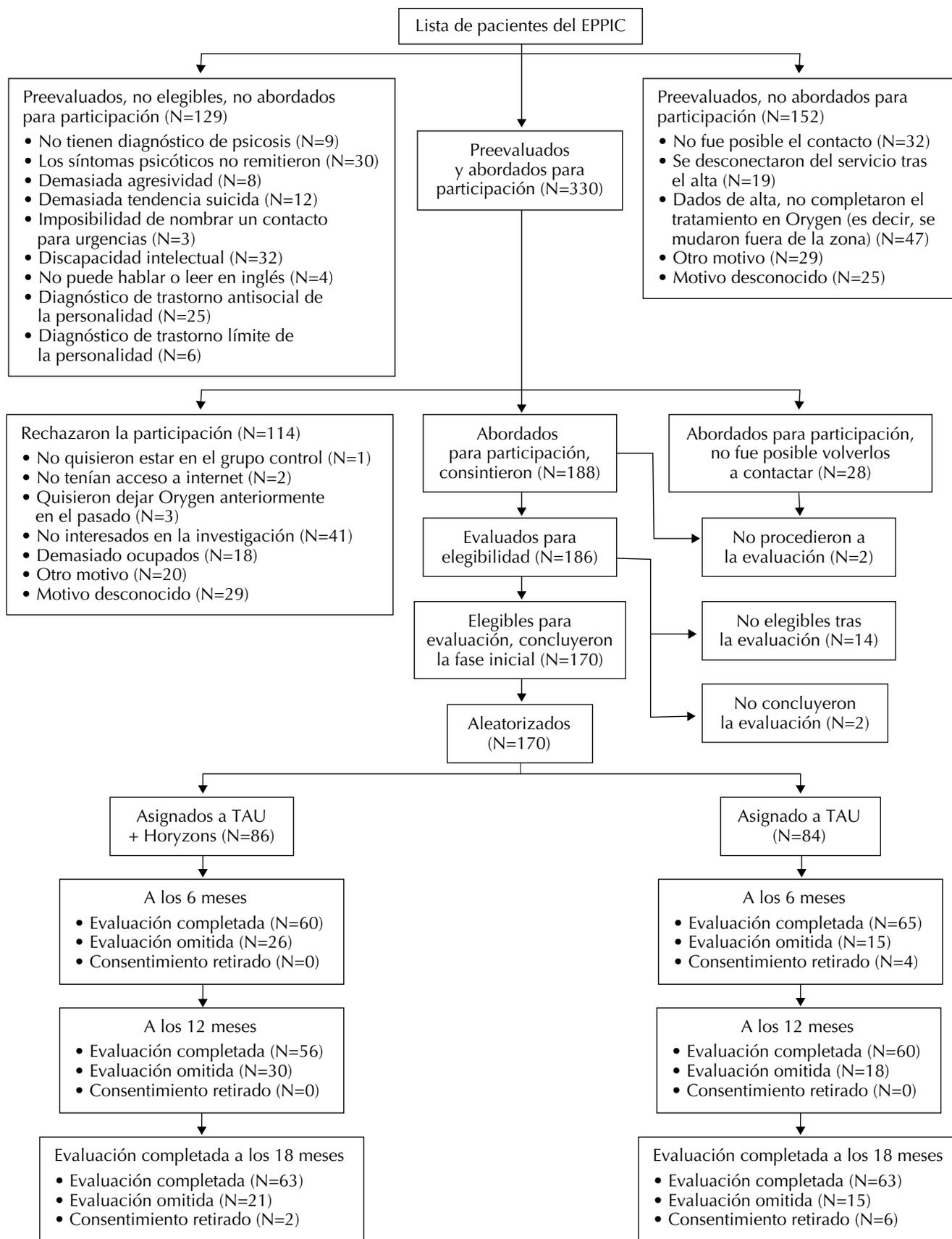
Ochenta y seis participantes (50,5%) fueron aleatorizados al grupo de Horyzons más TAU y 84 (49,5%) al grupo de TAU. Los participantes tenían una media de edad de 20,91 años (DE=2,88) (Tabla 2). Con la excepción de DUP, que fue significativamente más prolongada en el grupo Horyzons más TAU (mediana: 7,36 semanas) en comparación con el grupo TAU (mediana: 4,29 semanas), todas las covariables sociodemográficas y diagnósticas estuvieron

bien equilibradas entre ambos grupos al inicio (Tabla 2). No hubo diferencias entre los participantes que se incluyeron en el estudio y los que rechazaron participar en lo que respecta a edad y género.

Setenta y dos de 86 participantes en el grupo Horyzons más TAU (83,7%) y 75 de 84 en el grupo TAU (89,3%) concluyeron al menos una evaluación después del inicio (es decir, a los 6, 12 o 18 meses). Además, 63 participantes del grupo Horyzons (73,2%) y 63 del grupo TAU (75,0%) terminaron la evaluación de seguimiento a los 18 meses (Figura 1). No hubo diferencias entre aquellos que se perdieron durante el seguimiento y los que terminaron la evaluación a los 18 meses en lo que respecta a variables sociodemográficas, diagnósticas, clínicas y de funcionamiento.

En la Tabla 3 se proporcionan datos sobre la participación en Horyzons. Los participantes tuvieron un promedio de 106,84 conexiones (DE=247,05), con 69 (80,2%) participantes iniciando sesión durante al menos 3 meses, 47 (55,5%) durante al menos 6 meses, 40 (47,0%) durante un mínimo de 9 meses, y 25 (29,0%) durante al menos 12 meses.

Para nuestra variable de resultado primaria, los cambios en las puntuaciones de PSP a los 18 meses de seguimiento, no encontramos ningún efecto significativo de interacción de grupo por tiempo



**Figura 1** Perfil del estudio. EPPIC, Centro de Prevención e Intervención en la Psicosis Temprana; TAU, tratamiento habitual.

**Tabla 3** Participación en Horyzons

	N (%)	Media (SD)	Mediana (IQR)
Número de sesiones en 18 meses		106,84 (247,05)	24 (8,5-84)
≤8	21 (24,7)		
9-17	15 (17,6)		
18-76	24 (28,2)		
77-1.529	25 (29,4)		
Número de pasos realizados		16,99 (21,76)	9 (3-21)
1-5	30 (35,3)		
6-15	26 (30,6)		
16-130	29 (34,1)		
Número de acciones realizadas		5,29 (8,11)	2 (0-7)
Ninguna	27 (31,8)		
1-5	32 (37,6)		
6-47	26 (30,6)		
Número de publicaciones y/o comentarios		21,49 (41,71)	7 (1,25-21)
Ninguno	14 (16,7)		
1-5	25 (29,8)		
6-25	29 (34,5)		
26-266	16 (19,0)		
Duración de la participación (meses)		8,15 (5,65)	7 (3-13)
Al menos 1 mes	76 (88,4)		
Al menos 3 meses	69 (80,2)		
Al menos 6 meses	47 (55,5)		
Al menos 9 meses	40 (47,0)		
Al menos 12 meses	25 (29,0)		
Periodo completo de 18 meses	7 (8,1)		

IQR, rango intercuartil.

(diferencia media = -0,29; IC del 95%: -4,20 a 3,63; magnitud de efecto estandarizado = -0,01;  $p=0,77$ ) en el análisis principal por intención de tratar. El nivel de funcionamiento se mantuvo estable para ambos grupos desde el inicio hasta el seguimiento a los 18 meses (Tabla 4).

Observamos un resultado vocacional/educativo significativamente mejor en el grupo Horyzons más TAU en comparación con el grupo TAU (Tabla 5). Específicamente, los participantes en el grupo Horyzons tuvieron un aumento 5,5 veces mayor en sus probabilidades de encontrar empleo o inscribirse en un curso educativo desde el inicio hasta los 18 meses en comparación con los del grupo TAU (odds ratio, OR=5,55; IC del 95%: 1,09-28,23;  $p=0,04$ ). Además, los participantes asignados al grupo TAU tuvieron el doble de tasa de ingresos hospitalarios debido a psicosis en comparación con sus contrapartes del grupo Horyzons más TAU, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (27% vs. 13%, respectivamente; OR=0,36; IC del 95%: 0,11-1,08;  $p=0,07$ ; número necesario a tratar, NNT=7) (Tabla 5). De acuerdo con este hallazgo, los asignados al grupo TAU tuvieron el doble de visitas a los servicios de urgencias en comparación con los del grupo Horyzons más TAU desde el inicio hasta los 18 meses, una diferen-

cia estadísticamente significativa (39% vs. 19%, respectivamente; OR=0,31; IC del 95%: 0,11-0,86;  $p=0,03$ ; NNT=5) (Tabla 5).

Los cambios en otras variables de resultado secundarias no fueron diferentes entre los grupos desde el inicio hasta el seguimiento a 18 meses (Tabla 4). Los análisis adicionales al contraste principal de interés (cambios entre el valor inicial y los 18 meses) mostraron un efecto significativo de interacción general de tratamiento por tiempo en los síntomas negativos (según la escala PANSS). Los análisis post-hoc revelaron que este efecto se debió a una reducción significativamente mayor de los síntomas negativos en los participantes asignados al grupo Horyzons más TAU en comparación con los del grupo TAU desde el inicio hasta el seguimiento a 12 meses ( $p<0,05$ ); sin embargo, estos efectos sobre los síntomas negativos se perdieron entre los 12 y los 18 meses de seguimiento.

Las magnitudes de efecto de los análisis por protocolo fueron consistentes con los análisis primarios por intención de tratar.

## DISCUSIÓN

La recuperación social y vocacional sostenida es el objetivo final de los servicios especializados en PPE, así como el resultado más valorado por los jóvenes y sus familias<sup>38</sup>. Sin embargo, los estudios de seguimiento han cuestionado el mantenimiento de los efectos del tratamiento de los servicios de psicosis temprana<sup>3,4</sup>; la recuperación social y vocacional sigue siendo resistente a los enfoques de intervención actuales<sup>5</sup>; y las tasas de recaídas se mantienen elevadas tras el alta de los servicios especializados<sup>1,3,4</sup>. Al abordar esta brecha, este es el primer ensayo controlado aleatorizado que examina si una nueva intervención digital es una estrategia eficaz para extender los beneficios del tratamiento de la intervención temprana y fomentar la recuperación social y vocacional tras el alta de los servicios especializados en PPE.

No observamos una diferencia significativa entre los grupos en el funcionamiento social (resultado primario) según el PSP a los 18 meses. Los participantes de ambos grupos mostraron niveles relativamente altos de funcionamiento social al inicio del estudio, que se mantuvieron a lo largo del mismo. Por otro lado, el análisis secundarios revelaron que los participantes que recibieron la intervención de Horyzons más TAU tuvieron un aumento 5,5 veces mayor en sus probabilidades de encontrar un empleo competitivo y/o integrarse a nivel educativo, un aspecto clave de la recuperación funcional, en comparación con los que recibieron TAU solo desde el inicio hasta los 18 meses. Además, encontramos el doble de incidencia de ingresos hospitalarios por psicosis en el grupo TAU que en el grupo Horyzons más TAU. Aunque la diferencia entre los grupos no alcanzó el nivel de significación estadística ( $p=0,07$ ) (las tasas de eventos fueron bajas), la tasa diferencial es notable, y esta sugerente evidencia está respaldada por el hallazgo consistente de que los participantes asignados a la intervención de Horyzons tuvieron significativamente menos probabilidades de acudir a los servicios de urgencias durante el periodo de 18 meses ( $p=0,03$ ) en comparación con sus contrapartes del grupo TAU.

En línea con estudios previos, planteamos la hipótesis de que los efectos potencialmente disruptivos de la transferencia de servicios especializados a uno genérico, junto con la sensación de pérdida, el cambio de atención clínica y la reducción de la participación multidisciplinaria, conducirían a un deterioro funcional en el grupo TAU<sup>3</sup>. Esto habría sido consistente con el hallazgo de Chang et al de que el deterioro funcional tras finalizar la atención especializada tuvo lugar principalmente en el primer año después del alta<sup>8</sup>. Por

**Tabla 4** Funcionamiento social y variables de resultado secundarias continuas al inicio del estudio y a los 18 meses (análisis por intención de tratar)

	Horyzons más TAU	TAU	Diferencia media (IC del 95%)	Magnitud de efecto estandarizada	p
Funcionamiento social (puntuación en PSP, (media±EE))			-0,29 (-4,20 a 3,63)	-0,01	0,77
Inicial	67,36±1,21	66,37±1,24			
18 meses	67,04±1,38	66,75±1,42			
Depresión (puntuación en CDSS, media±EE)			0,31 (-0,82 a 1,44)	0,05	0,42
Inicial	3,23±0,35	3,00±0,36			
18 meses	4,13±0,40	4,44±0,41			
Soledad (puntuación en UCLA, media± EE)			0,94 (-2,05 a 3,94)	0,06	0,54
Inicial	46,06±0,89	46,12±0,94			
18 meses	44,12±1,05	45,07±1,10			
Apoyo social (puntuación en MOS-SSS, media± EE)			0,08 (-5,51 a 5,68)	-0,003	0,82
Inicial	71,11±1,68	70,45±1,75			
18 meses	72,99±1,96	73,08±2,05			
Autoestima (puntuación en SERS-SF, media± EE)			1,07 (-4,89 a 7,04)	0,03	0,89
Inicial	12,24±1,79	12,84±1,88			
18 meses	13,78±2,09	14,85±2,19			
Autoeficacia (puntuación en MHCS, media± EE)			2,25 (-2,14 a 6,65)	0,09	0,30
Inicial	68,22±1,31	67,84±1,35			
18 meses	68,57±1,56	70,82±1,59			
Satisfacción con la vida (puntuación en SWLS, media± EE)			-0,29 (-2,13 a 1,55)	-0,03	0,67
Inicial	20,99±0,56	21,19±0,59			
18 meses	22,63±0,65	22,34±0,67			
Calidad de vida (puntuación total en AQoL-8D, media± EE)			0,01 (-0,04 a 0,07)	0,05	0,59
Inicial	0,60±0,02	0,60±0,01			
18 meses	0,63±0,02	0,65±0,02			
Síntomas positivos (puntuación positiva en PANSS, media± EE)			-0,82 (-1,98 a 0,35)	-0,12	0,37
Inicial	10,02±0,36	9,68±0,37			
18 meses	11,08±0,41	10,26±0,43			
Síntomas negativos (puntuación negativa en PANSS, media± EE)			-0,83 (-1,99 a 0,34)	-0,12	0,34
Inicial	11,21±0,36	11,05±0,37			
18 meses	12,26±0,41	11,43±0,42			

El valor de *p* representa el efecto de interacción de grupo por tiempo desde el inicio hasta el seguimiento a 18 meses. TAU, tratamiento habitual; PSP, Escala de Funcionamiento Personal y Social; CDSS, Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia; UCLA, Escala de Soledad de UCLA (Versión 3); MOS-SSS, Estudio de Resultados Médicos - Encuesta de Apoyo Social; SERS-SF, Escala de Evaluación de la Autoestima - Formato Breve; MHCS, Escala de Confianza de la Salud Mental; SWLS, Escala de Satisfacción con la Vida; AQoL-8D, Evaluación de la Calidad de Vida - 8D; PANSS, Escala de Síndromes Positivos y Negativos.

el contrario, de acuerdo con investigaciones anteriores<sup>11</sup>, esperábamos que, al proporcionar un modelo de atención escalonado online, evitaríamos la pérdida de las ventajas funcionales en el grupo Horyzons. Contrariamente a nuestras expectativas, mientras que los participantes asignados al grupo Horyzons más TAU mantuvieron su nivel de funcionamiento durante todo el estudio, también lo hicieron los del grupo TAU.

Hay una serie de explicaciones que podrían explicar este hallazgo. En primer lugar, el funcionamiento social de referencia

en nuestra muestra (en el momento del alta de un servicio especializado en PPE) fue notablemente superior en comparación con otros estudios similares. Específicamente, la puntuación media de funcionamiento social al ingresar al estudio fue de 66,6 en nuestro ensayo (PSP), en comparación con 57 (Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Laboral, SOFAS) en el estudio de Chang et al<sup>8</sup> y de 48 (PSP) en el estudio de Albert et al<sup>9</sup>. Además, la DUP –un marcador tanto del funcionamiento a largo plazo como de la respuesta al tratamiento en los servicios especializados ampliados

**Tabla 5** Variables de resultado secundarias binarias (análisis por intención de tratar)

	Horyzons más TAU, N (%)	TAU, N (%)	Odds ratio (IC del 95%)	<i>p</i>	Número necesario a tratar
Recuperación vocacional o educativa					
Inicial	45 (62%)	56 (74%)	5,55 (1,09-28,23)	<b>0,04</b>	
18 meses	47 (78%)	44 (70%)			
Ingresos hospitalarios por problemas de salud mental	12 (22%)	17 (31%)	0,46 (0,15-1,30)	0,15	11
Ingresos hospitalarios por psicosis	7 (13%)	15 (27%)	0,36 (0,11-1,08)	0,07	7
Visitas a servicios de urgencias	10 (19%)	21 (39%)	0,31 (0,11-0,86)	<b>0,03</b>	5

TAU, tratamiento habitual. Las diferencias significativas se resaltan en negrita.

de PPE<sup>39,40</sup> también fue comparativamente más breve en nuestra cohorte (4,3 semanas) que en estudios previos (121-164 semanas en el estudio de Albert et al<sup>9</sup>, 12 semanas en el estudio de Malla et al<sup>10</sup>, 13 semanas en el estudio de Chang et al<sup>8</sup>). Estas diferencias podrían reflejar la intensidad y la calidad del tratamiento de base en nuestro estudio. En particular, a diferencia de otros servicios especializados en PPE, el EPPIC proporciona un programa grupal integral y Colocación y Apoyo Individual para promover la recuperación social y vocacional como parte del servicio. Alternativamente, los criterios de inclusión y exclusión utilizados para garantizar la seguridad del estudio (es decir, la remisión clínica) podrían haber dado lugar a una muestra de individuos con mejor funcionamiento al inicio<sup>6</sup>.

En segundo lugar, el nivel sostenido de funcionamiento en el grupo TAU podría explicarse por la calidad e intensidad de TAU después del tratamiento EPPIC, que incluía opciones de tratamiento de seguimiento como servicios multidisciplinarios de salud mental para jóvenes (por ejemplo, servicios de *Headspace*), así como tratamiento psicológico y psiquiátrico subsidiado por el gobierno).

En conjunto, el funcionamiento social de referencia más alto y la DUP más breve en nuestra cohorte, junto con la disponibilidad de apoyo a la salud mental juvenil financiado con fondos públicos después del alta de EPPIC, podrían haber reducido las probabilidades de encontrar diferencias grupales en el funcionamiento social en el curso del tiempo. Por otra parte, podría ser que Horyzons no sea lo suficientemente eficaz para mejorar el funcionamiento social en esta población, o que se necesite una modalidad de tratamiento diferente, objetivos terapéuticos diferentes o adicionales, o un umbral mínimo o un patrón específico de uso, para demostrar mejor funcionamiento social en el seguimiento.

El último postulado señalado está respaldado por nuestro examen de la relación entre los patrones de uso de Horyzons y los resultados. Este análisis reveló que los usuarios de Horyzons que mostraron un compromiso constante con los componentes sociales y terapéuticos de la plataforma digital experimentaron mejoras significativas en el funcionamiento social y en los síntomas negativos en comparación con los de menor uso y los asignados al grupo TAU (después del ajuste de posibles factores de confusión)<sup>41</sup>.

Una observación clave de este estudio fue que el resultado vocacional/educativo mejoró significativamente en el grupo Horyzons más TAU en comparación con el grupo TAU, que se deterioró durante el mismo periodo. Cabe destacar que los análisis *post-hoc* proporcionaron evidencia de un efecto de dosis-respuesta, en el que los participantes en el cuartil superior de las sesiones (es decir, sesiones >77 veces) mostraron mayor mejora en la recuperación vocacional y educativa (OR=59,71; IC del 95%:

2,40-1484,37;  $p=0,01$ ) en comparación con los del cuartil inferior de sesiones (es decir, <9 sesiones) (OR=1,40; IC del 95%: 0,03-72,40;  $p=0,87$ ).

Este estudio es el primero en demostrar que prolongar la duración del apoyo después de los servicios especializados en PPE da lugar a mejor resultado vocacional/educativo durante un periodo de seguimiento prolongado. Este hallazgo tiene importantes implicaciones en el tratamiento y la recuperación. La evidencia existente indica que los efectos positivos de la Colocación y Apoyo del Individuo con PPE pueden disminuir después del periodo de intervención<sup>5</sup>. Además, asegurar y mantener el empleo y completar la educación siguen siendo una prioridad máxima para los jóvenes con psicosis, son aspectos críticos de la recuperación de la salud mental y el desarrollo normativo, y constituyen un factor protector contra la mala salud mental<sup>42</sup>. Este estudio muestra por primera vez que una intervención digital que integre el apoyo por trabajadores vocacionales y el contenido vocacional basado en la evidencia es una estrategia efectiva para abordar este objetivo crítico de tratamiento y prolongar potencialmente los beneficios de las intervenciones basadas en la evidencia existentes en esta población.

Los resultados del estudio respaldan el efecto de Horyzons en la reducción de la tasa de ingresos hospitalarios después del alta de los servicios especializados de PPE. Si bien la diferencia con respecto al grupo TAU no alcanzó el nivel de significancia estadística ( $p=0,07$ ), la tasa diferencial es evidente (13% vs. 27%), y las tasas bajas de eventos redujeron significativamente la potencia estadística de este análisis. La validez clínica de este hallazgo se ve reforzada por el hallazgo asociado de que los participantes asignados a TAU tenían el doble de probabilidades de acudir al servicio de urgencias durante el seguimiento en comparación con los del grupo Horyzons (39% vs. 19%,  $p=0,03$ ). Cabe destacar que siete participantes diferentes acudieron un total de 12 veces a los servicios de urgencias, todas las cuales correspondieron al grupo asignado a TAU.

Es posible que Horyzons actúe sobre la angustia, reduciendo la utilización de los servicios de urgencias y las hospitalizaciones a través del acceso momentáneo a la terapia online y el apoyo social y de pares. Esto está en concordancia con investigaciones anteriores que muestran que el apoyo social se asocia con disminución del riesgo de recaídas en PPE<sup>1</sup>. El NNT estimado para que Horyzons previniera una visita a los servicios de urgencia y un ingreso hospitalario fue de 5 y 7, respectivamente. Esto es comparable con el NNT notificado para los programas especializados en PPE para prevenir una recaída (NNT=8) y algo más bajo que el NNT con antipsicóticos de segunda generación para prevenir una recaída (NNT=10)<sup>2</sup>.

Nuestro análisis exploratorio mostró niveles más bajos de síntomas negativos desde el inicio hasta los 12 meses en el grupo Horyzons en comparación con el grupo TAU. Sin embargo, este efecto se perdió a los 18 meses de seguimiento. Malla et al<sup>10</sup> observaron que prolongar la duración de los servicios especializados en PPE se asociaba con una mejoría de los síntomas negativos en el seguimiento a 5 años en comparación con el TAU. Además, de modo similar a nuestras observaciones, Chang et al<sup>8</sup> observaron una reducción en los síntomas negativos después de un año de tratamiento prolongado especializado en PPE que se perdió en el seguimiento a 2 y 3 años. Nuestros resultados sugieren que Horyzons puede tener efectos favorables durante un tiempo limitado sobre los síntomas negativos, que se corresponden con el periodo de mayor utilización del programa.

No encontramos evidencia acerca de la eficacia de Horyzons sobre otras variables de resultado secundarias como depresión, apoyo social, soledad y calidad de vida. Varios factores pueden explicar la falta de efectos del tratamiento sobre estas variables. En primer lugar, es probable que lograr el efecto del tratamiento en variables específicas (por ejemplo, depresión) requiera un compromiso intensivo y enfocado en objetivos específicos (por ejemplo, rumiación o activación conductual<sup>5,6</sup>). En segundo lugar, Horyzons es una de las primeras intervenciones que aprovecha las redes sociales para promover tanto el compromiso como el apoyo social. Sin embargo, observamos que, aunque muchos jóvenes tenían experiencias positivas de conexión social en Horyzons, otros experimentaban barreras (como ansiedad social, paranoia y confusión dentro de la red social) que frustraban su necesidad de conexión con otras personas<sup>43</sup>. Se requiere más investigación para determinar las características y operaciones óptimas de las intervenciones online basadas en las redes sociales para que respalden la conectividad, al tiempo que abordan las barreras para una participación significativa.

Con el objetivo de mantener los beneficios de los servicios especializados de PPE, Horyzons se utilizó durante un periodo de 18 meses. Este enfoque es único en el campo de la salud mental. Por lo general, las intervenciones online se ofrecen durante un periodo medio de 10 semanas<sup>44</sup>. El compromiso sostenido se ha reconocido como un problema prolongado, ya que muchos pacientes no logran concluir más de una o dos sesiones en intervenciones online autoguiadas, incluso con apoyo telefónico semanal<sup>45</sup>. Con el objetivo de maximizar el compromiso a largo plazo, el diseño de Horyzons aprovechó la tecnología de las redes sociales online, aplicó enfoques basados en fortalezas y se basó en la teoría de la autodeterminación. Nuestros resultados son alentadores pues demuestran que un 80,2% de los usuarios de Horyzons se conectaron durante al menos 3 meses, un 47,0% durante 9 meses o más y un 29,0% por al menos un año. Estos hallazgos demuestran el atractivo de Horyzons en una cohorte difícil de involucrar.

Este estudio tiene varias fortalezas. Todos los evaluadores de la investigación y los terapeutas online recibieron supervisión regular, incluyendo verificaciones sistemáticas de la fiabilidad entre evaluadores y la adherencia al modelo de terapia. Se hicieron esfuerzos significativos para mantener el enmascaramiento de la asignación de grupo, y confirmamos que el enmascaramiento fue exitoso. La intervención se aplicó en un entorno clínico, lo que aumenta la validez clínica y la posibilidad de generalización de los métodos y resultados del estudio.

El estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el compromiso con Horyzons durante la intervención de 18 meses varió significativamente entre los participantes, lo que puede mode-

rar la eficacia del tratamiento. Además, el ensayo fue por necesidad a simple ciego, lo que puede haber tenido un impacto en los resultados. Por último, no podemos descartar la posibilidad de que el resultado de la aleatorización influyera de alguna manera en el proceso de alta, ya que los jóvenes asignados al grupo TAU recibieron un plan de alta más cuidadoso en comparación con los del grupo Horyzons.

En conclusión, este es el primer estudio que investiga si una intervención digital es un enfoque eficaz para mantener los beneficios de los servicios especializados en PPE. Aunque nuestros resultados no proporcionaron evidencia que respalde la eficacia de Horyzons para mejorar el funcionamiento social en PPE, el funcionamiento inicial fue elevado en nuestra cohorte y, contrariamente a nuestras expectativas, se mantuvo alto en ambos grupos durante todo el estudio. Por otra parte, Horyzons fue eficaz para mejorar los logros profesionales/educativos (un aspecto fundamental de la recuperación social), al reducir las visitas a los servicios de urgencias y disminuir las tasas de ingresos hospitalarios por psicosis después del alta de un servicio especializado en PPE (un objetivo central de los servicios de urgencias especializados en PPE). Por último, nuestros datos demostraron que Horyzons era atractivo para jóvenes con PPE, y muchos participantes participaron durante periodos prolongados de tiempo.

Actualmente Horyzons se ha adaptado y se ha probado con éxito en servicios especializados en PPE en Estados Unidos<sup>46</sup> y Canadá<sup>47</sup>, y se están llevando a cabo esfuerzos de implementación clínica en ambos países, así como en Australia. En última instancia, con los servicios especializados de PPE ahora disponibles en EEUU, Canadá, Europa, Asia y Australasia, Horyzons ofrece una promesa significativa como una intervención novedosa, atractiva y sostenible para mejorar la recuperación profesional, reducir la utilización de los servicios de urgencias y proporcionar apoyo continuado a jóvenes con PPE más allá de la atención especializada.

## AGRADECIMIENTOS

El estudio fue financiado por el Mental Illness Research Fund (MIRF, Victorian Government, Australia), el Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) y la Fundación Telstra. M. Alvarez-Jimenez fue financiado por una beca de investigador (APP1177235) del NHMRC. Los autores desean agradecer sinceramente a todos los jóvenes que participaron en este estudio por su increíble generosidad y por ser una inspiración para ellos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE et al. Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr Res* 2012;139:116-28.
2. Alvarez-Jimenez M, Parker AG, Hetrick SE et al. Preventing the second episode: a systematic review and meta-analysis of psychosocial and pharmacological trials in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 2011;37:619-30.
3. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
4. Gafoor R, Nitsch D, McCrone P et al. Effect of early intervention on 5-year outcome in non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 2010;196:372-6.
5. Killackey E, Allott K, Jackson HJ et al. Individual placement and support for vocational recovery in first-episode psychosis: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2019;214:76-82.

6. Gleeson JF, Cotton SM, Alvarez-Jimenez M et al. A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients: outcome at 30-month follow-up. *Schizophr Bull* 2013;39:436-48.
7. Fowler D, Hodgekins J, French P et al. Social recovery therapy in combination with early intervention services for enhancement of social recovery in patients with first-episode psychosis (SUPEREDEN3): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:41-50.
8. Chang WC, Kwong VWY, Lau ESK et al. Sustainability of treatment effect of a 3-year early intervention programme for first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2017;211:37-44.
9. Albert N, Melau M, Jensen H et al. Five years of specialised early intervention versus two years of specialised early intervention followed by three years of standard treatment for patients with a first episode psychosis: randomised, superiority, parallel group trial in Denmark (OPUS II). *BMJ* 2017;356:i6681.
10. Malla A, Joobar R, Iyer S et al. Comparing three-year extension of early intervention service to regular care following two years of early intervention service in first-episode psychosis: a randomized single blind clinical trial. *World Psychiatry* 2017;16:278-86.
11. Norman RM, Manchanda R, Malla AK et al. Symptom and functional outcomes for a 5 year early intervention program for psychoses. *Schizophr Res* 2011;129:111-5.
12. Bucci S, Barrowclough C, Ainsworth J et al. Actissist: proof-of-concept trial of a theory-driven digital intervention for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:1070-80.
13. Alvarez-Jimenez M, Gleeson J, Bendall S et al. Enhancing social functioning in young people at ultra high risk (UHR) for psychosis: a pilot study of a novel strengths and mindfulness-based online social therapy. *Schizophr Res* 2018;202:369-77.
14. Ridout B, Campbell A. The use of social networking sites in mental health interventions for young people: systematic review. *J Med Internet Res* 2018;20:e12244.
15. Vaskinn A, Ventura J, Andreassen OA et al. A social path to functioning in schizophrenia: from social self-efficacy through negative symptoms to social functional capacity. *Psychiatry Res* 2015;228:803-7.
16. Garland EL, Fredrickson B, Kring AM et al. Upward spirals of positive emotions counter downward spirals of negativity: insights from the broaden-and-build theory and affective neuroscience on the treatment of emotion dysfunctions and deficits in psychopathology. *Clin Psychol Rev* 2010;30:849-64.
17. Garland EL, Geschwind N, Peeters F et al. Mindfulness training promotes upward spirals of positive affect and cognition: multilevel and autoregressive latent trajectory modeling analyses. *Front Psychol* 2015;6:15.
18. Hall PL, Tarrier N. The cognitive-behavioural treatment of low self-esteem in psychotic patients: a pilot study. *Behav Res Ther* 2003;41:317-32.
19. Ryan RM, Deci EL. Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol* 2000;55:68-78.
20. Nakagami E, Hoe M, Brekke JS. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010;36:935-48.
21. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
22. Alvarez-Jimenez M, Bendall S, Koval P et al. HORIZONS trial: protocol for a randomised controlled trial of a moderated online social therapy to maintain treatment effects from first-episode psychosis services. *BMJ Open* 2019;9:e024104.
23. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
24. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
25. First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002.
26. First MB, Gibbon M, Spitzer RL et al. User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders: SCID-II. Washington: American Psychiatric Publishing, 1997.
27. Alvarez-Jimenez M, Rice S, D'Alfonso S et al. A novel multimodal digital service (Moderated Online Social Therapy+) for help-seeking young people experiencing mental ill-health: pilot evaluation within a national youth e-mental health service. *J Med Internet Res* 2020;22:e17155.
28. Lederman R, Wadley G, Gleeson J et al. Moderated online social therapy: designing and evaluating technology for mental Health. *ACM Transactions on Computer-Human Interaction* 2014;21:5.
29. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;161:213-24.
30. Addington D, Addington J, Matickatyndale E. Assessing depression in schizophrenia – the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1993;163:39-44.
31. Russell DW. UCLA Loneliness Scale (Version 3): reliability, validity, and factor structure. *J Pers Assess* 1996;66:20-40.
32. Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med* 1991;32:705-14.
33. Lecomte T, Corbiere M, Laisne F. Investigating self-esteem in individuals with schizophrenia: relevance of the Self-Esteem Rating Scale-Short Form. *Psychiatry Res* 2006;143:99-108.
34. Castelein S, van der Gaag M, Bruggeman R et al. Measuring empowerment among people with psychotic disorders: a comparison of three instruments. *Psychiatr Serv* 2008;59:1338-42.
35. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ et al. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess* 1985;49:71-5.
36. Richardson J, Elsworth G, Lezzi A et al. Increasing the sensitivity of the AQoL inventory for the evaluation of interventions affecting mental health. Melbourne: Centre for Health Economics, Monash University, 2011.
37. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. Chichester: Wiley, 2013.
38. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* 2017;58:59-75.
39. Albert N, Melau M, Jensen H et al. The effect of duration of untreated psychosis and treatment delay on the outcomes of prolonged early intervention in psychotic disorders. *NPJ Schizophr* 2017;3:34.
40. Dama M, Shah J, Norman R et al. Short duration of untreated psychosis enhances negative symptom remission in extended early intervention service for psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;140:65-76.
41. O'Sullivan S, Schmaal L, D'Alfonso S et al. Characterising usage of a multi-component digital intervention to predict treatment outcomes in first-episode psychosis: a cluster analysis. Submitted for publication.
42. Iyer SN, Mangala R, Anitha J et al. An examination of patient-identified goals for treatment in a first-episode programme in Chennai, India. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:360-5.
43. Valentine L, McEnery C, O'Sullivan S et al. Young people's experience of a long-term social media-based intervention for first-episode psychosis: qualitative analysis. *J Med Internet Res* 2020;22:e17570.
44. Kelders SM, Kok RN, Ossebaard HC et al. Persuasive system design does matter: a systematic review of adherence to web-based interventions. *J Med Internet Res* 2012;14:e152.
45. Gilbody S, Littlewood E, Hewitt C et al. Computerised cognitive behaviour therapy (cCBT) as treatment for depression in primary care (REEACT trial): large scale pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h5627.
46. Ludwig KA, Browne JW, Nagendra A et al. Horyzons USA: a moderated online social intervention for first episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* (in press).
47. Lal S, Gleeson J, Rivard L et al. Adaptation of a digital health innovation to prevent relapse and support recovery in youth receiving services for first-episode psychosis: results from the Horyzons-Canada Phase 1 Study. *JMIR Form Res* 2020;4:e19887.

DOI:10.1002/wps.20858

# Eficacia y aceptabilidad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños y adolescentes con trastornos mentales: una revisión general

Christoph U. Correll<sup>1-4</sup>, Samuele Cortese<sup>5-9</sup>, Giovanni Croatto<sup>10</sup>, Francesco Monaco<sup>11</sup>, Damir Krinitski<sup>12</sup>, Gonzalo Arrondo<sup>5,13</sup>, Edoardo G. Ostinelli<sup>14</sup>, Caroline Zangani<sup>15</sup>, Michele Fornaro<sup>16</sup>, Andrés Estradé<sup>17,18</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>17,19-21</sup>, Andre F. Carvalho<sup>22,23</sup>, Marco Solmi<sup>10,17</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>3</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>Center for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>6</sup>Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>7</sup>Solent NHS Trust, Southampton, UK; <sup>8</sup>Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York, NY, USA; <sup>9</sup>Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>10</sup>Neurosciences Department, University of Padua, Padua, Italy; <sup>11</sup>Department of Mental Health, ASL Salerno, Salerno, Italy; <sup>12</sup>Integrated Psychiatry Winterthur, Winterthur, Switzerland; <sup>13</sup>Grupo Mente-Cerebro, Instituto de Cultura y Sociedad, Universidad de Navarra, Pamplona, España; <sup>14</sup>Psychiatry Department, Oxford University, Oxford, UK; <sup>15</sup>Department of Health Sciences, University of Milan, Milan, Italy; <sup>16</sup>Department of Psychiatry, Federico II University, Naples, Italy; <sup>17</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>18</sup>Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, Universidad Católica, Montevideo, Uruguay; <sup>19</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>20</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>21</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>22</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>23</sup>Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto, ON, Canada

*En esta revista recientemente se ha revisado la evidencia de primer nivel sobre seguridad/tolerabilidad de 80 medicamentos en niño/adolescentes con trastornos mentales. Para guiar la práctica clínica, estos datos deben combinarse con evidencia sobre eficacia y aceptabilidad. Además de los medicamentos, las intervenciones psicosociales y las técnicas de estimulación cerebral son opciones terapéuticas para niños/adolescentes con trastornos mentales. Para esta revisión general, se realizaron búsquedas sistemáticas de metaanálisis en red (NMA) y metaanálisis (MA) de ensayos controlados aleatorizados (ECA) en que se evaluaron 48 medicamentos, 20 intervenciones psicosociales y 4 técnicas de estimulación cerebral en niños/adolescentes con 52 trastornos mentales diferentes o grupos de trastornos mentales, informando sobre 20 resultados diferentes de eficacia/aceptabilidad. Los resultados principales fueron la reducción de síntomas específicos de enfermedad y la interrupción por cualquier causa ("aceptabilidad"). Se incluyeron 14 NMA y 90 MA, que informaron sobre 15 trastornos mentales o grupos de trastornos mentales. En general, 21 medicamentos superaron al placebo con respecto a los resultados principales, así como 3 intervenciones psicosociales (mientras que 7 superaron a la lista de espera/ningún tratamiento). Sobre la base de la evidencia metaanalítica, el perfil de eficacia más convincente fue para las anfetaminas, el metilfenidato y, en menor medida, para la terapia conductual en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad; aripiprazol, risperidona y varias intervenciones psicosociales en el autismo; risperidona e intervenciones conductuales en trastornos de conducta disruptiva; varios antipsicóticos en los trastornos del espectro de la esquizofrenia; fluoxetina, la combinación de fluoxetina y terapia cognitivo-conductual (TCC) y terapia interpersonal en la depresión; aripiprazol en la manía; fluoxetina y TCC grupal en los trastornos de ansiedad; fluoxetina/inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, TCC y terapia conductual con prevención de la exposición y respuesta en el trastorno obsesivo compulsivo; TCC en el trastorno de estrés posttraumático; imipramina e intervención conductual de alarma en la enuresis; terapia conductual en la encopresis; y terapia familiar en la anorexia nerviosa. Los resultados de esta revisión general de las intervenciones para trastornos mentales en niños/adolescentes proporcionan información basada en la evidencia para la toma de decisiones clínicas.*

**Palabras clave:** Niños, adolescentes, farmacoterapia, psicoterapias, intervenciones psicosociales, estimulación cerebral, TDAH, autismo, trastornos de conducta disruptiva, eficacia, aceptabilidad.

*(Correll CU, Cortese S, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Arrondo G et al. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. World Psychiatry 2021;20:244-275)*

Muchos trastornos mentales tienen su inicio con manifestaciones clínicamente relevantes en la infancia o adolescencia, seguido frecuentemente por un curso de enfermedad crónica hasta la edad adulta<sup>1,2</sup>. Muchos trastornos con un inicio más temprano se diagnostican inicialmente en la edad adulta, con un retraso que fluctúa, por ejemplo, de 6 a 8 años para los trastornos del estado de ánimo y de 9 a 23 años para los trastornos de ansiedad<sup>3</sup>. Debido a su interferencia con el logro de hitos biopsicosociales, los trastornos mentales y del neurodesarrollo en niños y adolescentes son una de las principales causas de carga global de enfermedad y de años vividos con discapacidad<sup>4</sup>. Esta situación hace que la utilización apropiada de tratamientos eficaces y basados en la evidencia para jóvenes con trastornos mentales sea una prioridad clave en el campo de la salud pública.

Hay opciones farmacológicas y psicosociales y de estimulación cerebral para el tratamiento de muchos trastornos mentales en niños

y adolescentes. Sin embargo, para varios de ellos, la que debería considerarse como estrategia de tratamiento de primera línea –basada en la eficacia, efectividad, aceptabilidad y tolerabilidad/seguridad– sigue siendo incierta.

Se han llevado a cabo diversos ensayos controlados aleatorizados (ECA) para evaluar la eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de los medicamentos para tratar diferentes trastornos en niños y adolescentes. Los resultados de muchos de estos ECA se han agrupado en metaanálisis por pares (MA) o metaanálisis en red (NMA)<sup>5-8</sup>. Aunque la mayor parte de los antidepresivos superan al placebo para tratar la depresión en adultos<sup>9</sup>, no se ha demostrado que la mayoría de antidepresivos sea superior al placebo en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor<sup>7,10</sup>. De manera similar, aunque en menor grado, los antidepresivos pueden no ser tan eficaces en niños y adolescentes con trastornos de ansiedad como en adultos<sup>11</sup>.

Por otra parte, los ECA en que se comparan intervenciones psicosociales con grupos de control en lista de espera o sin intervención, por lo general muestran una magnitud de efecto considerable en los jóvenes con depresión<sup>10</sup> o trastornos de ansiedad<sup>12</sup>. No obstante, cuando se comparan con placebo/intervenciones simuladas, desaparecen las observaciones más importantes que favorecen las intervenciones psicosociales frente al placebo<sup>10,12</sup>. Las magnitudes de efecto también varían según el diseño, enmascaramiento, selección de pacientes (gravedad inicial) y elección del grupo de control<sup>13</sup> en los ensayos que evalúan tratamientos combinados, cuya superioridad a las monoterapias no se ha confirmado de manera consistente en y entre trastornos en niños/adolescentes.

Las diferencias en los criterios de inclusión, los resultados y una variedad de características que definen la calidad entre MA y NMA limitan el valor clínico y el impacto de dicho conjunto de evidencia tan rico pero a la vez complejo. Las revisiones generales pueden superar estos problemas hasta cierto punto teniendo en cuenta la totalidad de la evidencia de los MA y NMA existentes, y filtrando las estimaciones metaanalíticas de primer nivel de acuerdo con criterios preestablecidos. Es fundamental proporcionar a los profesionales clínicos resúmenes estructurados y estandarizados, que traduzcan los datos masivos en información clínica procesable.

Hasta donde sabemos, no se dispone de una revisión general de la evidencia de los MA y NMA de ECA sobre la eficacia y aceptabilidad de las opciones de tratamiento farmacológico, psicosocial y de estimulación cerebral para los síntomas centrales y los problemas asociados de la gama completa de trastornos mentales en niños y adolescentes. El presente estudio tiene como objetivo llenar este vacío, como se hizo anteriormente en esta revista, sobre la seguridad y tolerabilidad de 80 agentes farmacológicos utilizados para el manejo de los trastornos mentales del niño y del adolescente<sup>14</sup>.

Nos enfocamos en la reducción de síntomas específicos de la enfermedad y la respuesta al tratamiento como medidas de eficacia, y en las medidas de aceptabilidad que podrían compararse entre las tres modalidades de tratamiento diferentes; a saber, la interrupción por cualquier causa y la interrupción relacionada con la intolerancia. Siguiendo este enfoque, esta revisión general tiene la intención de proporcionar a los médicos un atlas de herramientas terapéuticas basado en la evidencia para fundamentar la toma de decisiones clínicas, donde se debe lograr un equilibrio entre eficacia, aceptabilidad/tolerabilidad y seguridad.

## MÉTODOS

### Criterios de búsqueda, inclusión y exclusión

Esta revisión general siguió un protocolo *a priori* (disponible a petición). Realizamos una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, PsycINFO y Cochrane hasta el 9 de enero de 2021, utilizando una combinación exhaustiva de palabras clave (cadena de búsqueda completa disponible a petición). También se realizaron búsquedas manuales en las bibliografías de los metaanálisis incluidos. Dos autores independientes realizaron la selección de títulos/resúmenes, la evaluación de textos completos y la extracción de datos en una hoja de cálculo de excel predefinida. Un tercer autor verificó hasta tres veces los datos extraídos y resolvió cualquier conflicto.

Se incluyeron: a) NMAs o MAs de ECAs; b) de 48 medicamentos psicotrópicos definidos *a priori*, 20 intervenciones psicosociales y cuatro intervenciones de estimulación cerebral; c) en niños y/o adolescentes; d) con cualquiera de los 52 trastornos mentales

definidos *a priori*; e) que informaran sobre 20 resultados definidos *a priori* para cada trastorno específico. Los criterios de exclusión fueron: a) revisiones sistemáticas sin metaanálisis; b) combinación de otros estudios distintos de los ECAs; c) intervenciones para otros trastornos/resultados distintos de los predefinidos.

Siempre que dos NMA o MA informaban sobre la misma combinación de trastorno, intervención comparación y resultado, se consideró la comparación con más ECAs, siendo el mínimo al menos una comparación directa para los AMN.

### Trastornos, intervenciones y comparaciones incluidos

Los trastornos mentales de interés, según se agruparon en la CIE-11<sup>15</sup>, fueron: a) trastorno del neurodesarrollo (trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del desarrollo intelectual, trastornos del desarrollo del lenguaje o de la audición, trastornos del desarrollo del aprendizaje, trastornos del desarrollo de la coordinación motora; b) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios (esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizotípico, trastorno psicótico agudo y transitorio); c) catatonía; d) trastornos del estado de ánimo (trastorno bipolar y relacionados, trastornos depresivos); e) trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, agorafobia, fobia específica, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo); f) trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados (trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno dismórfico corporal, trastornos repetitivos centrados en el cuerpo); g) trastornos del movimiento (trastorno de Tourette, otros trastornos por tics); h) trastornos específicamente asociados con estrés (trastorno de estrés postraumático (TEPT), TEPT complejo, trastorno de duelo prolongado, trastorno de apego reactivo, trastorno de compromiso social desinhibido); i) trastornos disociativos (trastorno de síntomas neurológicos disociativos, amnesia disociativa, trastorno de trance, trastorno de identidad disociativa); j) trastornos de la alimentación y la conducta alimentaria (anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, trastorno por evitación-restricción de la ingesta de alimentos, pica, trastorno de rumiación-regurgitación); k) trastornos de la eliminación (enuresis, encopresis); l) trastorno de distress corporal o de experiencia corporal (trastorno de distress corporal, trastorno disfórico de la integridad corporal); m), trastornos debidos al consumo de sustancias o a conductas adictivas; n) trastornos del control de impulsos (piromanía, cleptomanía, trastorno de conducta sexual compulsiva, trastorno explosivo intermitente); o) trastornos de la conducta disruptiva o disociales (trastorno de oposición desafiante, trastorno de la conducta).

Las intervenciones consistieron en medicamentos, intervenciones psicosociales y técnicas de estimulación cerebral.

Los medicamentos incluían antidepressivos (bupropión, mir tazapina, nefazodona, vilazodona, desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, amitriptilina); antipsicóticos (flufenazina, haloperidol, molindona, trifluoperazina, amisulprida, aripiprazol, asenapina, clozapina, loxapina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, tioridazina, ziprasidona); medicamentos anti-TDAH (anfetaminas, atomoxetina, clonidina, guanfacina, metilfenidato, modafinilo); estabilizadores del estado de ánimo (carbamazepina, lamotrigina, litio, oxcarbazepina, topiramato, valproato); y otros (oxibutinina, desmopresina).

Las intervenciones psicosociales consistieron en terapia conductual, terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia de resolución de problemas, terapia conductual dialéctica, terapia familiar, psicoterapia interpersonal, terapia basada en la mentalización, psicoterapia psicodinámica, terapia de apoyo, entrenamiento en habilidades sociales, terapia de aceptación y compromiso, mindfulness (atención plena), desensibilización y reprocesamiento de los movimientos oculares, terapia de exposición narrativa, terapia de rehabilitación cognitiva, entrenamiento cognitivo, terapia de interacción paterno-filial, ludoterapia, arteterapia y terapia ocupacional.

Las intervenciones de estimulación cerebral se basaron en estimulación magnética transcraneal, estimulación transcraneal con corriente directa, terapia electroconvulsiva y neuroretroalimentación (neurofeedback).

Los comparadores se etiquetaron como fármaco activo, intervención psicosocial activa, tratamiento habitual (TAU)/intervención psicosocial de baja intensidad, lista de espera/ausencia de tratamiento, o placebo/tratamiento simulado.

## Resultados

Los resultados principales fueron la reducción de los síntomas primarios específicos de la enfermedad y la suspensión por cualquier causa ("aceptabilidad").

Los resultados secundarios continuos fueron medidas de conducta agresiva, ansiedad (aparte de los trastornos de ansiedad), cognición (aparte del TDAH), síntomas depresivos (diferentes al episodio/trastorno depresivo), irritabilidad, pensamiento suicida, gravedad de la enfermedad general, funcionamiento (según lo definieron los autores) y calidad de vida.

Los resultados categóricos secundarios fueron la respuesta al tratamiento definida en el estudio, la remisión, recaída, hospitalización, suspensión debida a ineficacia, suspensión debida a intolerancia, tentativa de suicidio, suicidio consumado y muerte. Cuando estuvieron disponibles, se consideraron por separado las estimaciones del tratamiento por parte de profesionales clínicos, maestros, padres y niños/adolescentes.

## Calidad de la evidencia

La calidad de los MA y NMA se midió utilizando una Herramienta de Medición para la Evaluación de Múltiples Revisiones Sistemáticas (AMSTAR-PLUS)<sup>16,17</sup> a fin de cuantificar tanto la calidad metodológica de los MA y NMA con los primeros 11 apartados (AMSTAR) como de los ECA incluidos con 6 apartados adicionales (AMSTAR-Contenido).

La calidad metodológica se clasificó en baja (<4), media (4-7) y alta (>7). La calidad del contenido se clasificó en baja (<4), media (4-6) y alta (>6). La puntuación más baja entre la calidad metodológica y de contenido determinó la calidad general del MA o NMA.

## Análisis estadístico

Convertimos los resultados continuos no estandarizados, como las diferencias de medias ponderadas, en diferencias de medias estandarizadas (SMD) y los resultados binarios en odds ratio (OR) con el Metaanálisis Integral (CMA), Versión 3<sup>18</sup>. A continuación, calculamos la SMD media para el resultado primario de eficacia

en las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral para cada trastorno en comparación con placebo/tratamiento simulado y lista de espera/ninguna intervención, así como para los estudios de monoterapia controlada activa y de tratamiento combinado, priorizando la calificación del profesional clínico, seguida de las estimaciones por parte de los maestros, padres y por último del sujeto. Para la respuesta al tratamiento, en caso de que no hubiera datos disponibles para el resultado primario continuo de eficacia, convertimos los OR en SMD, utilizando CMA.

Cuando no fue posible la conversión de los datos, mantuvimos las magnitudes de efecto originales según se informaron. Cuando incluimos datos de metaanálisis que utilizaron modelos de efectos fijos, recalculamos el metaanálisis utilizando modelos de efectos aleatorios<sup>19</sup>. Para una comparación consistente y fácil, armonizamos las magnitudes de efecto de la siguiente manera: SMD<0 favorece la intervención, OR/cociente de riesgos (RR)<1 favorece la intervención para suspensión, suicidio o recaída, mientras que OR/RR>1 favorece la intervención para respuesta o remisión.

## RESULTADOS

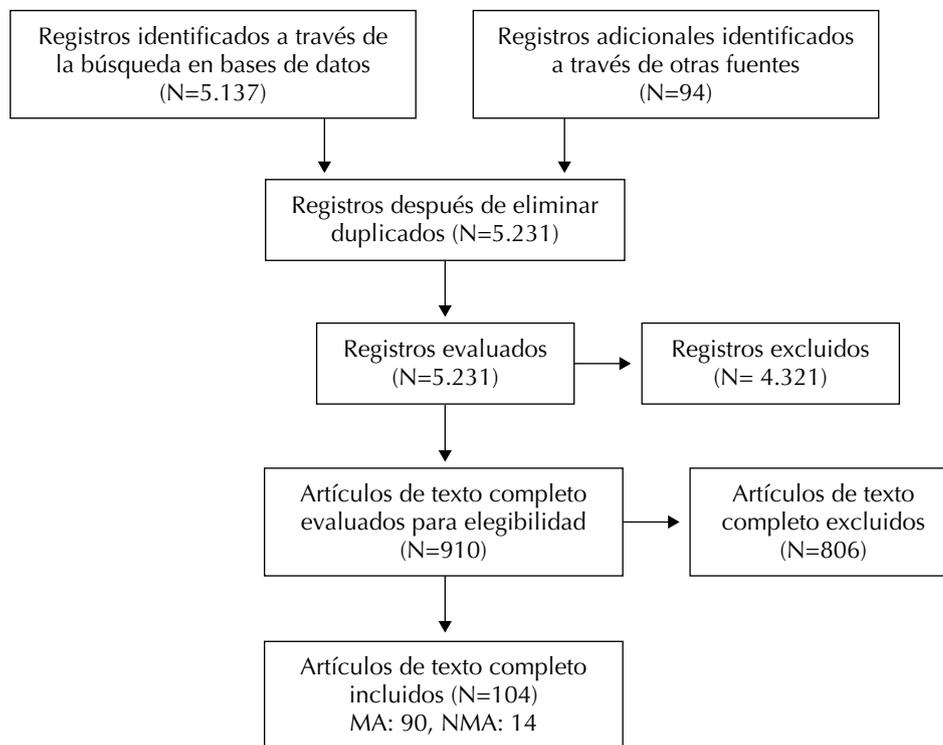
### Resultados de la búsqueda y cobertura de la literatura

El proceso de búsqueda se describe en la Figura 1. De 5.231 resultados iniciales, evaluamos 910 MA y NMA a nivel de texto completo. De estos, excluimos 806, con motivos específicos (lista disponible a petición). En la Tabla 1 está disponible la lista de todos los MA y NMA incluidos, indicando también el número de ECA y participantes incluidos, así como la calidad metodológica (puntuación AMSTAR) junto con la calidad de los ECA incluidos (puntuación mediana de AMSTAR-Contenido).

Finalmente, incluimos 14 NMA y 90 MA, que informaron sobre 15 trastornos o grupos de trastornos. Para el TDAH, incluimos 3 NMA<sup>5,20,21</sup> y 21 MA<sup>22-42</sup>; para el autismo, 1 NMA<sup>43</sup> y 21 MA<sup>12,44-63</sup> (incluido uno que se enfocó en trastornos de ansiedad concomitantes y autismo)<sup>12</sup>; para los trastornos depresivos, 2 NMA<sup>7,10</sup> y 7 MA<sup>64-70</sup>; para el trastorno obsesivo-compulsivo 1 NMA<sup>71</sup> y 6 MA<sup>72-77</sup>; para los trastornos de ansiedad, 2 NMA<sup>11,78</sup> y 5 MA<sup>12,79-82</sup> (más 2 MA específicos para trastornos de ansiedad social<sup>83,84</sup>); para la enuresis, 1 NMA<sup>85</sup> y 6 MA<sup>86-91</sup>; para los trastornos de conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta, 5 MA<sup>92-96</sup> (más 1 enfocado en jóvenes con TDAH concomitante)<sup>25</sup>; para los trastornos de la conducta alimentaria, 1 NMA<sup>97</sup> y 4 MA<sup>98-101</sup>; para los trastornos del espectro de la esquizofrenia, 3 NMA<sup>8,102,103</sup> y 2 MA<sup>104,105</sup>; para el trastorno bipolar, 4 MA<sup>106-109</sup>; para el trastornos de tics, 2 MA<sup>110,111</sup>; para el trastorno de Tourette, 2 MA<sup>112,113</sup>; para la encopresis, 2 MA<sup>114,115</sup>; para el trastornos de coordinación del desarrollo, 1 MA<sup>116</sup>; y para el TEPT, 1 MA<sup>117</sup>.

En general, un 85,4% de los medicamentos seleccionados *a priori* estaban cubiertos para al menos uno de los dos resultados principales, que fue el caso para el 55% de las intervenciones psicosociales y el 25% de las intervenciones de estimulación cerebral. Además, el 70% de los resultados seleccionados *a priori* se cubrieron a través de tratamientos de medicación en monoterapia (medicamentos anti-TDAH: 65%; antidepresivos: 55%; antipsicóticos: 40%; estabilizadores del estado de ánimo: 25%), 80% a través de intervenciones psicosociales y 20% a través de las intervenciones de estimulación cerebral.

Entre los tratamientos de medicación en monoterapia que cuentan con datos sobre los resultados principales, los más abordados



**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA. MA, metaanálisis; NMA, metaanálisis en red.

en la literatura fueron atomoxetina (11 resultados); metilfenidato (9 resultados); anfetaminas y risperidona (8 resultados); aripiprazol, fluoxetina, guanfacina, lurasidona y quetiapina (7 resultados); y asenapina, clonidina, olanzapina, paliperidona y sertralina (6 resultados). Las intervenciones psicosociales en monoterapia que más se abordaron en la literatura fueron TCC (12 resultados), terapia conductual (9 variables), terapia de interacción paterno-filial (7 resultados) y terapias orientada a TCC, de orientación psicodinámica y de familia (6 resultados). Entre las intervenciones de estimulación cerebral, el neurofeedback fue la única modalidad con datos que pudieron incluirse en esta revisión general (4 resultados).

### Calidad de la evidencia incluida

Entre los 14 NMA de ECA, la puntuación media de AMSTAR fue 9,5 (rango intercuartílico, IQR: 7-11) y la puntuación media de AMSTAR-Contenido fue 4 (IQR: 2,75-5). La puntuación de calidad general media en todas las magnitudes de efecto fue baja en 6 NMA (42,9%), moderada en 6 (42,9%) y alta en las 2 restantes (14,2%).

Entre los 90 MA de ECA, la puntuación media de AMSTAR fue de 9 (IQR: 7-10) y la puntuación media de AMSTAR-Contenido fue de 2 (IQR: 1-3). La puntuación de calidad general media en todas las magnitudes de efecto fue baja en 71 MA (78,9%), moderada en 19 (21,1%) y alta en ninguna.

Entre los NMA y MA de ECA de medicamentos, la puntuación media de calidad de AMSTAR fue de 10 (IQR: 7-11), siendo baja en 0,8%, moderada en 24,7% y alta en 74,4% de los NMA/MA, mientras que la puntuación media de calidad de AMSTAR-Contenido fue 4 (IQR: 3-5); siendo baja en 30,1%, moderada en 58,6% y alta en 11,3%.

En todos los NMA y MA de los ECA de intervenciones psicosociales, la puntuación media de calidad de AMSTAR fue 11 (IQR: 10-12), siendo baja en ninguno de los NMA/MA, moderada en el 8,2% y alta en el 91,8%, mientras que la media de la puntuación de calidad en AMSTAR-Contenido fue de 2 (IQR: 1-3), siendo baja en 87,4%, moderada en 12,6% y elevada en ninguno.

En todas las intervenciones de estimulación cerebral, la puntuación media de calidad de AMSTAR fue de 9 (IQR: 8-10), siendo baja en ninguno de los NMA/MA, media en 16,7% y alta en 83,3%; mientras que la media de la puntuación de calidad de AMSTAR-Contenido fue de 2 (IQR: 1-4), siendo baja en 66,7%, moderada en 33,3% y elevada en ninguno.

### Eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral (Tablas 2-7)

#### TDAH

Los resultados para el TDAH se muestran en las Tablas 2, 6 y 7. Las anfetaminas, metilfenidato, desipramina y modafinilo tuvieron la magnitud de efecto más grande para el resultado de eficacia primario.

Enfocándose en las dos mejores intervenciones, las anfetaminas tuvieron la magnitud de efecto máxima según el resultado primario de eficacia calificado por un profesional clínico frente al placebo (tamaño del efecto grande), y fueron superiores al placebo también con respecto a la respuesta (tamaño del efecto grande), comportamiento agresivo (tamaño del efecto grande), funcionamiento académico (tamaño del efecto medio), gravedad de la enfermedad global

**Tabla 1** Metaanálisis en red y por pares de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños y adolescentes con trastornos mentales incluidos en la revisión general

	Fuente	Número de ECAs/ pacientes	Intervención	Controles	Resultados	A	C
<b>Trastornos de ansiedad</b>							
	Wang et al <sup>79</sup>	MA	115/7.719	AD	PBO	PE, REM	10 4
	Dobson et al <sup>11</sup>	NMA	22/2.623	AD	PBO	RES, ACD, AED, S	7 5
	Zhang et al <sup>80</sup>	MA	7/358	CB	WL/NT	PE	9 2
	James et al <sup>12</sup>	MA	87/5.964	CB	PBO, WL/NT, TAU, PS	PE, REM, DEP, F, ACD	11 3
	Zhou et al <sup>78</sup>	NMA	101/6.625	CB	PBO, WL/NT, TAU, PS	PE, QoL, ACD	11 2
	Sigurvinsdóttir et al <sup>81</sup>	MA	81/5.913	CB	WL/NT, TAU, PS	REM	10 1
	James et al <sup>82</sup>	MA	41/1.955	CB	TAU, PS	PE, REM	11 1,5
<b>Anorexia nerviosa</b>							
	Fisher et al <sup>99</sup>	MA	21/1.407	FB	TAU, PS	PE, ACD, REM	10 1
	van den Berg et al <sup>100</sup>	MA	15/1.279	PS	TAU	PE	9 2
	Zeeck et al <sup>97</sup>	NMA	18/1.247	FB, PSD-O	PS	PE	7 1
<b>Trastorno de ansiedad social</b>							
	Yang et al <sup>83</sup>	MA	17/1.134	CB	PBO, WL/NT	PE, REM, DEP, QoL, ACD	10 2
	Kreuze et al <sup>84</sup>	MA	42/3.239	CB	PBO, TAU, LIP	AG, F	10 2,5
<b>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)</b>							
	Cortese et al <sup>5</sup>	NMA	133/18.199	AD, STIM, $\alpha$ 2	PBO, AD, STIM	PE, AED, GLO	11 9
	Otasowie et al <sup>22</sup>	MA	6/216	AD	PBO	PE, GLO	10 3
	Punja et al <sup>23</sup>	MA	23/2.675	STIM	PBO	PE, COG, GLO	10 4
	Stuhec et al <sup>34</sup>	MA	28/4.699	AD	PBO	PE	8 2
	Luan et al <sup>21</sup>	NMA	73/15.025	AD, STIM, $\alpha$ 2	PBO, PHARMA	PE, AED, ID	7 4
	Catalá-López et al <sup>20</sup>	NMA	190/26.114	AP, AD, STIM, $\alpha$ 2, CB, CT, NF, COMB	PBO	RES, ACD, GLO	10 4
	Schachter et al <sup>36</sup>	MA	62/2.897	STIM	PBO	AG	9 1
	Schwartz et al <sup>37</sup>	MA	25/3.928	AD, STIM	PBO	AG, F, QoL, S	7 5
	Coghill et al <sup>38</sup>	MA	60/1.993	STIM	PBO	COG	8 2
	Storebo et al <sup>39</sup>	MA	185/12.245	STIM	PBO	QoL	8 5
	Bangs et al <sup>40</sup>	MA	32/7.248	AD, STIM	PBO	S	3 4
	Hirota et al <sup>41</sup>	MA	12/2.276	$\alpha$ 2+	PBO	PE, ACD, AED, ID	6 3,5
	Storebo et al <sup>42</sup>	MA	25/2.690	SKILL, COMB	WL/NT	PE, COG, F	11 2
	Sun et al <sup>24</sup>	MA	8/423	STIM	PBO	PE, ACD, AED	11 2
	Battagliese et al <sup>25</sup>	MA	24/1.690	BT	MIX	PE, AG, COG, F	7 1
	Faraone et al <sup>26</sup>	MA	4/216	STIM	STIM	AG	2 3
	Van Doren et al <sup>27</sup>	MA	10/506	NF	PHARMA, PS	PE, RES, ACD	8 2
	Cortese et al <sup>28</sup>	MA	16/759	CT	MIX	PE, COG	11 1
	Daley et al <sup>29</sup>	MA	32/2.077	BT	MIX	PE, COG	9 2
	Bikic et al <sup>30</sup>	MA	12/1.054	SKILL	MIX	PE, COG	8 2
	Mulqueen et al <sup>31</sup>	MA	8/399	BT	MIX	PE	6 1
	Cortese et al <sup>32</sup>	MA	13/520	NF	MIX	PE, COG	9 1,5
	Bussalib et al <sup>33</sup>	MA	16/706	NF	MIX	PE	4 2
	Faraone et al <sup>35</sup>	MA	7/384	STIM	PBO	AG	2 2

**Tabla 1** Metaanálisis en red y por pares de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños y adolescentes con trastornos mentales incluidos en la revisión general (*continuación*)

	Fuente	Número de ECAs/ pacientes	Intervención	Controles	Resultados	A	C
<b>Trastorno del espectro autista</b>							
	Maneeton et al <sup>44</sup>	MA	3/408	AP	PBO	PE, RES, GLO	7 4
	Maneeton et al <sup>52</sup>	MA	7/372	AP	PBO	REL, RES	7 3,5
	Zhou et al <sup>53</sup>	MA	64/3.499	STIM	PBO	PP	9 3
	Murza et al <sup>54</sup>	MA	16/837	SKILL	WL/NT	F	8 0,5
	Fletcher-Watson et al <sup>56</sup>	MA	22/695	SKILL	WL/NT, TAU	F	10 1
	Sturman et al <sup>55</sup>	MA	4/113	STIM	PBO	PE	10 1
	Cohen et al <sup>57</sup>	MA	15/995	AP	PBO	RES	5 1
	Hirota et al <sup>58</sup>	MA	7/171	MS	PBO	RES, AG, ACD, AED, ID	6 4
	Fallah et al <sup>43</sup>	NMA	8/878	AP	PBO, AP	AG	7 1
	D'Alò et al <sup>59</sup>	MA	15/1.124	AP	PBO	ACD, AED	9 5
	Ospina et al <sup>60</sup>	MA	69/2.585	BT	WL/NT, PS	PE	9 1
	Reichow et al <sup>61</sup>	MA	5/196	SKILL	WL/NT	PE	10 1
	James et al <sup>12</sup>	MA	87/5.964	CB	WL/NT, TAU	ANX	11 0,5
	Tachibana et al <sup>62</sup>	MA	32/594	PS	TAU	PE	11 1
	Nevill et al <sup>63</sup>	MA	19/1.205	PCI	TAU/LIP, MIX	PE, COG	5 1
	Yu et al <sup>45</sup>	MA	14/555	BT	TAU	PE, F	9 0
	Oono et al <sup>46</sup>	MA	17/919	PCI	MIX	PE, F, GLO	10 1
	Parson et al <sup>47</sup>	MA	21/925	SKILL	MIX	PE	9 1
	Kreslins et al <sup>48</sup>	MA	10/470	CB	MIX	ANX	9 0
	Tarver et al <sup>49</sup>	MA	9/521	PCI	MIX	AG	8 2
	Soares et al <sup>50</sup>	MA	18/1.266	SKILL	MIX	F	8 2
	Postorino et al <sup>51</sup>	MA	8/653	PCI	MIX	IR	8 1
<b>Trastorno bipolar, trastorno depresivo</b>							
	Maneeton et al <sup>106</sup>	MA	3/251	AP	PBO	PE, RES, REM, GLO, ACD, AED	9 3
<b>Trastorno bipolar, episodio maníaco</b>							
	Meduri et al <sup>107</sup>	MA	22/5.437	AP	PBO	PE, RES, ACD, AED, ID	10 5
	Liu et al <sup>108</sup>	MA	46/2.666	MS	PBO	RES	7 6
	Jochim et al <sup>109</sup>	MA	25/3.252	MS, AP	PBO, MS	ACD	10 4
<b>Bulimia nerviosa</b>							
	Linardon et al <sup>101</sup>	MA	79/NR	CB	PS	PE	6 0
<b>Trastornos depresivos</b>							
	Zhou et al <sup>10</sup>	NMA	71/9.510	AD, PSD-O, FB, CB, COMB	PBO, WL/NT, TAU/LIP, PHARMA, PS	PE, ACD, S	11 5
	Cipriani et al <sup>7</sup>	NMA	34/5.260	AD	PBO, PHARMA	RES, AED	11 5
	Spielmanns & Gerwig <sup>64</sup>	MA	8/1.756	AD	PBO	QoL	5 5
	Kato et al <sup>65</sup>	MA	40/8.890	AD	PBO	REL	9 3
	Whittington et al <sup>66</sup>	MA	2/376	AD	PBO	REM	9 2,5
	Watanabe et al <sup>67</sup>	MA	27/1.744	PSD-O	WL/PBO	RES	7 2
	Cox et al <sup>68</sup>	MA	9/882	AD, CB, COMB	PHARMA, PS	REM, S	10 3

**Tabla 1** Metaanálisis en red y por pares de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños y adolescentes con trastornos mentales incluidos en la revisión general (*continuación*)

	Fuente	Número de ECAs/ pacientes	Intervención	Controles	Resultados	A	C
Dubicka et al <sup>69</sup>	MA	5/1.206	COMB	PHARMA, PS	RES, F, S	7	3
Klein et al <sup>70</sup>	MA	11/809	CB	MIX	PE	8	4
<b>Trastornos de conducta disruptiva/disocial/trastornos de la conducta</b>							
Seida et al <sup>92</sup>	MA	62/NR	AP	PBO	PE, AG, GLO	9	3,5
Loy et al <sup>93</sup>	MA	10/896	AP	PBO	PE, AG	10	4
Pringsheim et al <sup>94</sup>	MA	18/1.195	MS	PBO	AG	10	2
Ipser & Stein <sup>95</sup>	MA	14/823	PHARMA	PBO	AG, ACD, GLO, RES	6	1,5
Battagliese et al <sup>25</sup>	MA	24/1.690	CB	WL/NT, MIX	PE	7	1,5
McQuire et al <sup>96</sup>	MA	14/912	AP, MS	PBO	AG	8	2
<b>Trastorno de coordinación del desarrollo</b>							
Miyahara et al <sup>116</sup>	MA	15/649	SKILL	WL/NT	PE	10	1
<b>Trastornos de la conducta alimentaria</b>							
Couturier et al <sup>98</sup>	MA	6/369	FB	PS	REM	8	3
<b>Encopresis</b>							
Freeman et al <sup>114</sup>	MA	10/562	COMB	TAU	PE, RES	7	1
Brazzelli et al <sup>115</sup>	MA	21/1.371	COMB	TAU	RES	10	1
<b>Enuresis</b>							
Caldwell et al <sup>86</sup>	MA	74/5.983	BT, COMB	PHARMA, PS, WL/NT	PE, RES	11	1
Caldwell et al <sup>87</sup>	MA	64/4.071	AD, COMB	PBO, PHARMA, PS	PE, RES	11	1
Caldwell et al <sup>88</sup>	MA	16/1.643	BT	PS, WL/NT	RES	10	1
Buckley et al <sup>89</sup>	MA	27/1.803	SKILL, COMB	TAU, PHARMA	REM	10	1
Deshpande et al <sup>90</sup>	MA	40/2.440	AD, COMB	PHARMA	RES, REL	10	1
Peng et al <sup>91</sup>	MA	15/1.502	PHARMA	PS	ACD	9	4
Song et al <sup>85</sup>	NMA	18/1.649	PHARMA, COMB	PHARMA, PS	RES, REL	9	4
<b>Trastorno obsesivo-compulsivo</b>							
Skapinakis et al <sup>71</sup>	NMA	86/15.585	AD, CB, COMB	BO, WL/NT, PHARMA,	PE, ACD	10	3
Maneeton et al <sup>72</sup>	MA	3/188	AD	PS PBO	RES, GLO	9	2
McGuire et al <sup>73</sup>	MA	20/1.296	AD, CB	PBO, TAU/LIP, WL/NT	RES, REM	8	1
Locher et al <sup>74</sup>	MA	36/6.778	AD	PBO	AED	10	4
Geller <sup>75</sup>	MA	12/1.044	AD	PBO	GLO	8	3
Uhre et al <sup>76</sup>	MA	12/791	CB, AD	PBO, WL/NT, PS	REM, F, QoL	9	1
Johnco et al <sup>77</sup>	MA	21/1.423	CB, AD	PBO, WL/NT, TAU/LIP, PS	ACD	6	1
<b>Trastorno de estrés postraumático</b>							
Gillies et al <sup>117</sup>	MA	14/758	CB	WL/NT, TAU/LIP	PE, RES, ANX, DEP, ACD	10	1
<b>Trastornos del espectro de la esquizofrenia</b>							
Krause et al <sup>102</sup>	NMA	28/3.003	AP	PBO, PHARMA	PE, RES, ACD, ID	11	3
Arango et al <sup>103</sup>	NMA	13/2.210	AP	PBO, PHARMA	GLO, AED	9	7
Pagsberg et al <sup>8</sup>	NMA	12/2.158	AP	PBO, PHARMA	GLO	8	3

**Tabla 1** Metaanálisis en red y por pares de ensayos controlados aleatorizados (ECA) de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños y adolescentes con trastornos mentales incluidos en la revisión general (*continuación*)

	Fuente	Número de ECAs/ pacientes	Intervención	Controles	Resultados	A	C
Sarkar & Grover <sup>104</sup>	MA	15/995	AP	PHARMA	PE	5	1
Kuman et al <sup>105</sup>	MA	13/1,112	AP	PHARMA	AED	8	1
<b>Trastorno de tics</b>							
Bloch et al <sup>110</sup>	MA	9/477	STIM, AD	PBO	PE	4	1
Yu et al <sup>111</sup>	MA	15/1,070	MS	PHARMA	RES	7	3
<b>Trastorno de Tourette</b>							
Hollis et al <sup>112</sup>	MA	40/2,422	AP, $\alpha 2$ , STIM, BT	PBO, MIX	PE	8	1
Zheng et al <sup>113</sup>	MA	6/528	AP	PHARMA	PE	10	2

MA, metaanálisis; NMA, metaanálisis en red; A, AMSTAR; C, AMSTAR-Contenido (mediana); AD, antidepresivos; CB, de base cognitiva; FB, de base familiar; PS, psicosocial activa; PSD-O, de orientación psicodinámica; STIM, estimulantes;  $\alpha 2$ , agonistas  $\alpha 2$  (+=aumento con); AP, antipsicóticos; CT, dirigida a la cognición; NF, neurofeedback; COMB, combinación de más de un tratamiento; SKILL, entrenamiento en habilidades; BT, terapia conductual; MS, estabilizadores del estado de ánimo; PCI, interacción paterno-filial; PHARMA, medicación mixta; PBO, placebo; WL, lista de espera; NT, sin tratamiento; TAU, tratamiento habitual; LIP, intervención psicosocial de baja intensidad; MIX, grupo activo mixto/control inactivo; PE, resultado principal de eficacia; REM, remisión; REL, recaída; RES, respuesta; S, tendencias suicidas; ACD, suspensión por cualquier causa; AED, suspensión debida a efectos adversos; ID, suspensión debida a ineficacia; DEP, síntomas depresivos; ANX, síntomas de ansiedad; AG, agresividad; QoL, calidad de vida; GLO, gravedad general de la enfermedad; COG, cognición; F, funcionamiento; NR, no comunicado.

(tamaño del efecto grande) y menos interrupciones debidas a la ineficacia (tamaño del efecto grande), sin diferencias significativas con respecto a la interrupción por cualquier causa (“acceptabilidad”) o interrupción debido a la intolerancia (Tabla 2).

El metilfenidato tuvo tamaños de efecto de medianos a grandes con respecto al resultado primario de eficacia *versus* placebo en diferentes evaluadores, y fue superior al placebo con respecto a la cognición distinta de la atención en general (tamaño del efecto pequeño a mediano), mejoría global de la enfermedad (tamaño del efecto grande), calidad de vida (tamaño del efecto medio), aceptabilidad (tamaño del efecto pequeño) y menos interrupciones por ineficacia (tamaño del efecto medio), sin diferencias significativas en cuanto a la interrupción por intolerancia. La eficacia del metilfenidato también se confirmó en jóvenes con discapacidad intelectual concomitante (Tabla 2).

Clonidina, guanfacina y atomoxetina también fueron eficaces en lo que respecta al resultado primario de eficacia, pero con resultados menos consistentes entre los evaluadores. Entre las intervenciones psicosociales, el entrenamiento en habilidades sociales mejoró el resultado primario de eficacia y el funcionamiento (tamaño del efecto de pequeño a medio); sin embargo, el grupo de control estaba en lista de espera/sin tratamiento. Sólo la terapia conductual superó al placebo en respuesta (tamaño del efecto pequeño), impacto en la gravedad de la enfermedad global (tamaño del efecto pequeño) y aceptabilidad (tamaño del efecto pequeño). El neurofeedback no mostró ningún resultado de eficacia significativo, ni surgió ninguna diferencia en la aceptabilidad (Tabla 2).

Los agonistas alfa-2 fueron una estrategia de aumento eficaz cuando se añadieron a estimulantes frente a placebo (magnitud de efecto pequeña). Cabe destacar que las intervenciones combinadas, y específicamente metilfenidato con entrenamiento para padres o con clonidina, y atomoxetina con entrenamiento para padres, mostraron grandes tamaños de efecto con respecto a la respuesta frente a placebo (Tabla 2). Además, la terapia conductual más estimulantes fue superior tanto a la terapia conductual sola como a los estimulantes solos con respecto a la respuesta (tamaño del efecto grande), sin diferencias en la aceptabilidad (Tabla 6).

En las comparaciones directas, las anfetaminas tuvieron mejor desempeño que el metilfenidato, que fue mejor que bupropión (magnitud de efecto grande) y atomoxetina (magnitud de efecto pequeña) en el resultado primario de eficacia. Las anfetaminas fueron superiores a la atomoxetina para reducir la suspensión a causa de ineficacia, y mejores que el metilfenidato para la conducta agresiva (magnitud de efecto pequeña), mientras que metilfenidato fue superior a atomoxetina en lo que respecta a aceptabilidad (magnitud de efecto mediana), y a guanfacina en lo que respecta a menos suspensión debida a intolerancia (magnitud de efecto mediana). Los estimulantes fueron superiores al neurofeedback con respecto a la cognición, y el neurofeedback superó al entrenamiento cognitivo en aceptabilidad (Tabla 6).

### Trastorno del espectro autista

En las Tablas 2, 5, 6 y 7 se muestran los resultados para el trastorno del espectro autista.

Aripiprazol fue superior al placebo en lo que respecta al resultado primario de eficacia, así como a la respuesta, comportamiento agresivo, gravedad de la enfermedad global y aceptabilidad (todos los tamaños de efecto pequeños). La risperidona mostró el mismo perfil, pero con un tamaño de efecto grande con respecto a la respuesta. Tanto aripiprazol como risperidona no fueron diferentes del placebo con respecto a la interrupción debida a intolerancia (Tabla 2).

Entre las intervenciones psicosociales, el entrenamiento en habilidades sociales tuvo un tamaño de efecto de pequeño a grande con respecto al resultado primario de eficacia y funcionamiento, y la TCC tuvo un efecto grande con respecto a la ansiedad en los diferentes grupos de control (Tabla 2). La terapia de interacción paterno-filial y otras intervenciones psicosociales mixtas tuvieron un tamaño de efecto pequeño a mediano para el resultado primario de eficacia *versus* TAU, así como un efecto pequeño con respecto a la cognición. La terapia de interacción paterno-filial también mejoró la agresividad (tamaño del efecto medio), la irritabilidad (tamaño del efecto medio) y el funcionamiento (tamaño del efecto grande).

**Tabla 2** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del neurodesarrollo y conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)</b>					
<i>Intervenciones farmacológicas</i>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Anfetaminas	<b>SMD=-1,02 (-1,19 a -0,85)</b>	PBO/Simulado	46/9.926	H
	Metilfenidato	<b>SMD=-0,78 (-0,93 a -0,62)</b>	PBO/Simulado	46/9.926	H
	Clonidina	<b>SMD=-0,71 (-1,17 a -0,24)</b>	PBO/Simulado	46/9.926	H
	Guanfacina	<b>SMD=-0,67 (-0,85 a -0,50)</b>	PBO/Simulado	46/9.926	H
	Modafinilo	<b>SMD=-0,62 (-0,84 a -0,41)</b>	PBO/Simulado	46/9.926	H
	Atomoxetina	<b>SMD=-0,56 (-0,66 a -0,45)</b>	PBO/Simulado	46/9.926	H
Eficacia (evaluada por maestros)	Desipramina	<b>SMD=-0,97 (-1,66 a -0,28)</b>	PBO/Simulado	2/89	L
	Metilfenidato	<b>SMD=-0,82 (-1,16 a -0,48)</b>	PBO/Simulado	16/1.843	H
	Modafinilo	<b>SMD=-0,76 (-1,15 a -0,37)</b>	PBO/Simulado	16/1.843	H
	Anfetaminas	<b>SMD=-0,55 (-0,83 a -0,27)</b>	PBO/Simulado	5/745	M
	Guanfacina	SMD=-0,63 (-1,62 a 0,35)	PBO/Simulado	16/1.843	H
	Atomoxetina	SMD=-0,32 (-0,82 a 0,18)	PBO/Simulado	16/1.843	H
Eficacia (evaluada por los padres)	Desipramina	<b>SMD=-1,42 (-1,99 a -0,85)</b>	PBO/Simulado	2/99	L
	Anfetaminas	<b>SMD=-1,07 (-1,36 a -0,79)</b>	PBO/Simulado	23/3.796	H
	Metilfenidato	<b>SMD=-0,84 (-0,95 a -0,72)</b>	PBO/Simulado	23/3.796	H
	Atomoxetina	<b>SMD=-0,60 (-0,71 a -0,50)</b>	PBO/Simulado	23/3.796	H
	Modafinilo	<b>SMD=-0,46 (-0,61 a -0,31)</b>	PBO/Simulado	23/3.796	H
	Bupropión	SMD=-0,32 (-0,69 a 0,05)	PBO/Simulado	2/124	L
	Guanfacina	SMD=-0,23 (-0,90 a 0,45)	PBO/Simulado	23/3.796	H
Eficacia (evaluación mixta)	Atomoxetina	<b>SMD=-0,17 (-0,23 a -0,11)</b>	PBO/Simulado	36/7.579	M
	Anfetaminas	<b>SMD=-0,18 (-0,28 a -0,09)</b>	PBO/Simulado	36/7.579	M
	Metilfenidato	<b>SMD=-0,14 (-0,21 a -0,08)</b>	PBO/Simulado	36/7.579	M
	Guanfacina	<b>SMD=-0,16 (-0,26 a -0,05)</b>	PBO/Simulado	36/7.579	M
	Clonidina	SMD=-0,10 (-0,23 a 0,03)	PBO/Simulado	36/7.579	M
Respuesta	Desipramina	<b>OR=36,76 (9,17-214)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Anfetaminas	<b>OR=7,45 (5,1-11,09)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Modafinilo	<b>OR=5,51 (3,04-10,32)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Metilfenidato	<b>OR=5,26 (4,09-6,82)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Clonidina	<b>OR=3,96 (1,89-8,41)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Atomoxetina	<b>OR=3,63 (2,81-4,73)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Guanfacina	<b>OR=3,29 (2,27-4,82)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
Conducta agresiva	Anfetaminas	<b>SMD=-1,15 (-1,38 a -0,93)</b>	PBO/Simulado	3/84	L
	Metilfenidato	SMD=-0,26 (-1,10 a 0,68)	PBO/Simulado	2/181	L
	Atomoxetina	RR=1,34 (0,91 a 1,97)	PBO/Simulado	15/2.067	M
Cognición: memoria ejecutiva	Metilfenidato	<b>SMD=-0,26 (-0,39 a -0,13)</b>	PBO/Simulado	7/468	L
Cognición: memoria no ejecutiva	Metilfenidato	<b>SMD=-0,60 (-0,79 a -0,41)</b>	PBO/Simulado	8/635	L
Cognición: tiempo de reacción	Metilfenidato	<b>SMD=-0,21 (-0,30 a -0,12)</b>	PBO/Simulado	21/1.095	L
Cognición: inhibición de la respuesta	Metilfenidato	<b>SMD=-0,41 (-0,55 a -0,27)</b>	PBO/Simulado	16/846	L

**Tabla 2** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del neurodesarrollo y conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Aceptabilidad	Clonidina	<b>OR=0,40 (0,20-0,78)</b>	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Metilfenidato	<b>OR=0,59 (0,46-0,75)</b>	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Aripiprazol	OR=0,61 (0,02-25,34)	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Modafinilo	OR=0,67 (0,37-1,24)	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Desipramina	OR=0,70 (0,17-2,89)	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Anfetaminas	OR=0,78 (0,52-1,18)	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Guanfacina	OR=0,79 (0,54-1,14)	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Atomoxetina	OR=0,85 (0,68-1,07)	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Bupropión	OR=1,54 (0,39-6,76)	PBO/Simulado	171/22.961	M
Tolerabilidad	Metilfenidato	OR=1,31 (0,79-2,25)	PBO/Simulado	60/12.188	M
	Modafinilo	OR=1,34 (0,57-3,18)	PBO/Simulado	60/12.188	M
	Anfetaminas	OR=1,38 (0,64-3,00)	PBO/Simulado	60/12.188	M
	Clonidina	OR=2,32 (0,63-8,94)	PBO/Simulado	58/NR	H
	Bupropión	OR=3,60 (0,34-130)	PBO/Simulado	60/12.188	M
	Atomoxetina	<b>OR=1,48 (1,01-2,18)</b>	PBO/Simulado	60/12.188	M
Suspensión debida a ineficacia	Guanfacina	<b>OR=3,39 (1,93-6,3)</b>	PBO/Simulado	60/12.188	M
	Anfetaminas	<b>OR=0,11 (0,05-0,20)</b>	PBO/Simulado	45/9.087	M
	Clonidina	<b>OR=0,29 (0,13-0,56)</b>	PBO/Simulado	45/9.087	M
	Metilfenidato	<b>OR=0,31 (0,18-0,53)</b>	PBO/Simulado	45/9.087	M
	Guanfacina	<b>OR=0,37 (0,26-0,54)</b>	PBO/Simulado	45/9.087	M
	Atomoxetina	<b>OR=0,47 (0,33-0,67)</b>	PBO/Simulado	45/9.087	M
Funcionamiento	Bupropión	OR=1,97 (0,19-57,4)	PBO/Simulado	45/9.087	M
	Atomoxetina	<b>SMD=-0,48 (-0,62 a -0,33)</b>	PBO/Simulado	8/1.308	M
Funcionamiento: académico	Anfetaminas	<b>SMD=-0,56 (-0,73 a -0,39)</b>	PBO/Simulado	8/826	M
Mejora global de la enfermedad	Anfetaminas	<b>OR=7,71 (5,52-10,77)</b>	PBO/Simulado	40/NR	H
	Atomoxetina	<b>OR=2,28 (1,38-3,76)</b>	PBO/Simulado	40/NR	H
	Guanfacina	<b>OR=3,63 (2,36-5,57)</b>	PBO/Simulado	40/NR	H
	Metilfenidato	<b>OR=5,57 (3,99-7,79)</b>	PBO/Simulado	40/NR	H
	Modafinilo	<b>OR=3,22 (1,91-5,43)</b>	PBO/Simulado	40/NR	H
	Clonidina	OR=2,78 (0,91-8,53)	PBO/Simulado	40/NR	H
Gravedad general de la enfermedad	Anfetaminas	<b>SMD=-0,86 (-1,72 a -0,01)</b>	PBO/Simulado	2/86	M
	Desipramina	<b>OR=26,41 (7,41-94,18)</b>	PBO/Simulado	2/103	L
Calidad de vida	Metilfenidato	<b>SMD=-0,61 (-0,80 a -0,42)</b>	PBO/Simulado	3/514	M
	Atomoxetina	<b>SMD=-0,39 (-0,50 a -0,28)</b>	PBO/Simulado	16/2.361	M
Tentativa de suicidio	Atomoxetina	RR=0,84 (0,03-20,00)	PBO/Simulado	23/3.883	L
Pensamientos suicidas	Atomoxetina	RR=1,67 (0,83-3,36)	PBO/Simulado	15/2.517	M
<b>Aumento farmacológico</b>					
Eficacia	Agonistas $\alpha 2$ más estimulantes	<b>SMD=-0,36 (-0,51 a -0,21)</b>	PBO/Simulado	3/719	M
Aceptabilidad	Agonistas $\alpha 2$ más estimulantes	RR=0,74 (0,37-1,48)	PBO/Simulado	3/726	L
Tolerabilidad	Agonistas $\alpha 2$ más estimulante	RR=0,77 (0,05-12,50)	PBO/Simulado	3/726	L
Suspensión debida a ineficacia	Agonistas $\alpha 2$ más estimulante	RR=0,49 (0,21-1,13)	PBO/Simulado	3/726	M

**Tabla 2** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del neurodesarrollo y conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<i>Intervenciones psicosociales</i>					
Eficacia (evaluación mixta)	Entrenamiento en habilidades sociales	<b>SMD=-0,39 (-0,63 a -0,15)</b>	WL/NT	15/2.857	L
Eficacia (evaluada por maestros)	Entrenamiento en habilidades sociales	<b>SMD=-0,26 (-0,47 a -0,05)</b>	WL/NT	14/1.379	M
Eficacia (evaluada por padres)	Entrenamiento en habilidades sociales	<b>SMD=-0,54 (-0,81 a -0,26)</b>	WL/NT	11/1.206	L
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=-3,15 (-9,88 a 3,57)	WL/NT	2/107	L
Respuesta	Terapia conductual	<b>OR=2,97 (1,53-5,88)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Entrenamiento cognitivo	OR=0,70 (0,12-3,87)	PBO/Simulado	113/19.398	M
Aceptabilidad	Terapia conductual	<b>OR=0,58 (0,33-0,99)</b>	PBO/Simulado	171/22.961	M
	Entrenamiento cognitivo	OR=1,32 (0,71-2,52)	PBO/Simulado	171/22.961	M
Funcionamiento: académico	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=-0,15 (-0,31 a 0,01)	WL/NT	5/642	M
Gravedad general de la enfermedad	Terapia conductual	<b>OR=2,99 (1,21-7,31)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Entrenamiento cognitivo	OR=0,39 (0,01-5,80)	PBO/Simulado	113/19.398	M
Funcionamiento: habilidades sociales (evaluación mixta)	Entrenamiento en habilidades sociales	<b>SMD=-0,29 (-0,47 a -0,11)</b>	WL/NT	19/2.649	L
Funcionamiento: habilidades sociales (evaluadas por padres)	Entrenamiento en habilidades sociales + participación parental	<b>SMD=-0,43 (-0,70 a -0,15)</b>	WL/NT	4/337	L
	Entrenamiento en habilidades sociales	<b>SMD=-0,19 (-0,32 a -0,06)</b>	WL/NT	15/1.609	M
Funcionamiento: habilidades sociales (evaluadas por maestros)	Entrenamiento en habilidades sociales + participación parental	SMD=-0,15 (-0,41 a 0,12)	WL/NT	4/632	M
	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=-0,11 (-0,22 a 0,00)	WL/NT	11/1.271	M
Funcionamiento: emocional (evaluación mixta)	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=0,20 (-0,01 a 0,41)	WL/NT	5/353	L
Funcionamiento: emocional (evaluación por padres)	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=0,27 (-0,05 a 0,59)	WL/NT	3/173	L
Funcionamiento: emocional (evaluación por maestros)	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=0,02 (-0,68 a 0,72)	WL/NT	2/129	L
<i>Intervenciones de estimulación cerebral</i>					
Respuesta	Neurofeedback	OR=1,96 (0,52-8,26)	PBO/Simulado	113/19.398	M
Aceptabilidad	Neurofeedback	OR=0,59 (0,31-1,14)	PBO/Simulado	171/22.961	M
<i>Intervenciones combinadas</i>					
Respuesta	Metilfenidato + entrenamiento parental	<b>OR=55,63 (3,18-29,52x10<sup>2</sup>)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Metilfenidato + clonidina	<b>OR=21,91 (5,52-105,40)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
	Atomoxetina + entrenamiento parental	<b>OR=2,48 (0,51-11,79)</b>	PBO/Simulado	113/19.398	M
Aceptabilidad	Metilfenidato + clonidina	<b>OR=0,32 (0,13-0,77)</b>	PBO/Simulado	171/22.961	M
<b>TDAH y trastornos del desarrollo intelectual</b>					
Eficacia	Metilfenidato	<b>SMD=-0,88 (-1,14 a -0,61)</b>	PBO/Simulado	8/424	L
Aceptabilidad	Metilfenidato	OR=1,68 (0,68-4,14)	PBO/Simulado	4/215	L
Tolerabilidad	Metilfenidato	OR=4,82 (0,98-23,63)	PBO/Simulado	4/215	L

**Tabla 2** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del neurodesarrollo y conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastorno del espectro autista</b>					
<i>Intervenciones farmacológicas</i>					
Eficacia: lenguaje inapropiado (evaluación mixta)	Aripiprazol	<b>SMD=-0,30 (-0,50 a -0,09)</b>	PBO/Simulado	3/400	L
Eficacia: estereotípico (evaluación mixta)	Aripiprazol	<b>SMD=-0,32 (-0,53 a -0,12)</b>	PBO/Simulado	3/400	M
	Metilfenidato	SMD=-0,18 (-0,46 a 0,11)	PBO/Simulado	5/127	M
	Atomoxetina	SMD=-0,16 (-0,50 a 0,18)	PBO/Simulado	4/281	L
Eficacia: general (evaluada por maestros)	Metilfenidato	SMD=-0,53 (-1,26 a 0,19)	PBO/Simulado	2/37	L
Eficacia: interacción social (evaluada por padres)	Metilfenidato	SMD=-0,21 (-0,6 a 0,18)	PBO/Simulado	2/90	L
Eficacia: interacción social (evaluada por maestros)	Metilfenidato	SMD=-0,51 (-1,07 a 0,05)	PBO/Simulado	3/103	L
Eficacia: estereotípico (evaluada por padres)	Metilfenidato	SMD=-0,34 (-0,84 a 0,17)	PBO/Simulado	3/NR	L
Eficacia: aislamiento social (evaluación mixta)	Aripiprazol	SMD=-0,13 (-0,33 a 0,08)	PBO/Simulado	3/400	M
Respuesta	Risperidona	<b>OR=2,57 (1,35-4,86)</b>	PBO/Simulado	3/241	L
	Aripiprazol	<b>RR=2,08 (1,24-3,46)</b>	PBO/Simulado	3/400	L
Conducta agresiva	Risperidona	<b>SMD=-0,29 (-0,48 a -0,11)</b>	PBO/Simulado	8/878	L
	Aripiprazol	<b>SMD=-0,24 (-0,40 a -0,08)</b>	PBO/Simulado	8/878	L
	Valproato	SMD=-0,18 (-0,71 a 0,35)	PBO/Simulado	2/57	M
	Lurasidona	SMD=-0,05 (-0,27 a 0,18)	PBO/Simulado	8/878	L
Aceptabilidad	Risperidona	<b>RR=0,52 (0,32-0,86)</b>	PBO/Simulado	6/379	M
	Antipsicóticos	<b>RR=0,61 (0,48-0,78)</b>	PBO/Simulado	15/1.124	M
	Aripiprazol	<b>RR=0,67 (0,49-0,90)</b>	PBO/Simulado	5/526	M
	Haloperidol	RR=0,80 (0,24-2,62)	PBO/Simulado	2/60	M
	Estabilizadores del estado de ánimo	RR=1,27 (0,53-3,06)	PBO/Simulado	5/125	M
Tolerabilidad	Risperidona	RR=0,71 (0,17-2,92)	PBO/Simulado	5/339	M
	Antipsicóticos	RR=0,99 (0,55-1,79)	PBO/Simulado	12/1.010	M
	Estabilizadores del estado de ánimo	RR=1,13 (0,36-3,53)	PBO/Simulado	4/112	M
	Aripiprazol	RR=1,24 (0,57-2,71)	PBO/Simulado	4/493	M
Suspensión debida a ineficacia	Estabilizadores del estado de ánimo	RR=2,11 (0,36-12,42)	PBO/Simulado	3/60	M
Gravedad general de la enfermedad	Aripiprazol	<b>SMD=-0,54 (-0,77 a -0,32)</b>	PBO/Simulado	3/400	M
	Risperidona	<b>OR=10,5 (4,80-22,60)</b>	PBO/Simulado	6/446	L
	Estabilizadores del estado de ánimo	RR=1,55 (0,39-6,21)	PBO/Simulado	3/77	L
Recaída	Risperidona	<b>RR=0,30 (0,13-0,68)</b>	PBO/Simulado	2/56	M
<i>Intervenciones psicosociales</i>					
Eficacia: reconocimiento de emociones (evaluación mixta)	Interacción asistida con ordenador	SMD=-0,53 (-1,12 a 0,05)	WL/NT	2/48	L
	Entrenamiento en habilidades sociales	SMD=-0,34 (-0,88 a 0,20)	WL/NT	2/54	L
Eficacia: competencia social (evaluación mixta)	Entrenamiento en habilidades sociales	<b>SMD=-0,47 (-0,78 a -0,16)</b>	WL/NT	4/178	L
Ansiedad (evaluada por el sujeto)	Terapia cognitivo-conductual	SMD=-0,61 (-1,54 a 0,33)	WL/NT	5/181	L
Ansiedad (evaluada por los padres)	Terapia cognitivo-conductual	<b>SMD=-1,12 (-1,91 a -0,34)</b>	WL/NT	7/244	L
Funcionamiento: atención conjunta	Entrenamiento en habilidades-atención conjunta	<b>SMD=-0,66 (-0,93 a -0,40)</b>	WL/NT	9/417	L

**Tabla 2** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del neurodesarrollo y conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastornos de conducta disruptiva/disocial/trastornos de la conducta (con o sin TDAH)</b>					
<i>Intervenciones farmacológicas</i>					
Eficacia: (evaluada por profesional clínico)	Risperidona	<b>SMD=-0,48 (-0,71 a -0,24)</b>	PBO/Simulado	4/293	L
Eficacia (evaluada por padres)	Risperidona	<b>SMD=-0,79 (-1,06 a -0,52)</b>	PBO/Simulado	2/225	M
Eficacia (evaluación mixta)	Risperidona	<b>SMD=-0,32 (-0,49 a -0,16)</b>	PBO/Simulado	4/590	M
Respuesta: conducta agresiva	Valproato	<b>OR=15,6 (1,91-128,1)</b>	PBO/Simulado	2/47	L
	Litio	<b>RR=4,56 (1,97-10,56)</b>	PBO/Simulado	3/116	L
Conducta agresiva (evaluada por profesional clínico)	Mixta (risperidona, quetiapina)	SMD=-0,24 (-0,76 a 0,29)	PBO/Simulado	2/57	L
Conducta agresiva (evaluada por padres)	Risperidona	<b>SMD=-0,72 (-0,99 a -0,46)</b>	PBO/Simulado	3/238	M
	Mixta (risperidona, litio, metilfenidato)	SMD=-1,93 (-3,88 a 0,02)	PBO/Simulado	4/172	L
Aceptabilidad	Mixta (risperidona, litio, metilfenidato)	RR= 0,97 (0,60-1,55)	PBO/Simulado	8/631	L
Gravedad general de la enfermedad	Risperidona	<b>SMD=-1,31 (-1,88 a -0,74)</b>	PBO/Simulado	2/58	L
	Mixta (risperidona, quetiapina)	<b>SMD=-0,30 (-0,49 a -0,12)</b>	PBO/Simulado	5/435	M
	Mixta (carbamazepina, litio, anfetaminas)	<b>RR= 2,39 (1,10-5,21)</b>	PBO/Simulado	4/136	L
<i>Intervenciones psicosociales</i>					
Eficacia (evaluado por padres)	Intervenciones conductuales parentales + niño	<b>SMD=-1,00 (-1,68 a -0,32)</b>	WL/NT	3/207	L
<b>Discapacidades intelectuales y trastornos de conducta disruptiva/disocial (con o sin TDAH)</b>					
Conducta agresiva (evaluada por profesional clínico)	Risperidona	<b>SMD=-1,09 (-1,39 a -0,79)</b>	PBO/Simulado	4/257	L
	Aripiprazol	<b>SMD=-0,64 (-0,91 a -0,36)</b>	PBO/Simulado	2/308	L
	Valproato	SMD=-0,06 (-0,75 a 0,63)	PBO/Simulado	2/57	L
Conducta agresiva (evaluación mixta)	Risperidona	<b>SMD=-0,70 (-1,01 a -0,39)</b>	PBO/Simulado	3/266	L
<b>Trastornos de coordinación del desarrollo</b>					
Eficacia	Entrenamiento en habilidades	SMD=-0,27 (-0,85 a 0,31)	WL/NT	2/51	L
<b>Trastorno de tics</b>					
Eficacia: tics (evaluado por profesional clínico)	Desipramina	SMD=-0,44 (-0,91 a 0,02)	PBO/Simulado	2/75	L
	Metilfenidato	SMD=-0,28 (-0,58 a 0,03)	PBO/Simulado	4/191	L
<b>Trastorno de Tourette</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Antipsicóticos (haloperidol, pimozida, risperidona, ziprasidona)	<b>SMD=-0,74 (-1,08 a -0,41)</b>	PBO/Simulado	4/75	L
	Guanfacina	<b>SMD=-0,73 (-1,26 a -0,20)</b>	PBO/Simulado	2/58	L
	Metilfenidato	SMD=-0,17 (-0,46 a 0,11)	PBO/Simulado	4/161	L

ECAs, ensayos controlados aleatorizados; SMD, diferencia de medias estandarizada; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; PBO, placebo; WL, lista de espera; NT, ningún tratamiento; NR, no comunicado; Q, calidad (H-alta, M-mediana, L-baja). Las cifras y siglas en negrita indican valores significativos. SMD<0 indica que la intervención es más eficaz que el control. Para los resultados de suspensión (aceptabilidad, tolerabilidad, ineficacia) y recaídas, OR/RR<1 favorece la intervención. Para la respuesta y la remisión, OR/RR>1 favorece la intervención.

Finalmente, la terapia conductual con un componente imitativo tuvo un tamaño de efecto grande para el resultado primario de eficacia frente a otras intervenciones psicosociales activas sin el componente imitativo (Tablas 5, 6 y 7).

### **Trastornos depresivos**

En las Tablas 3, 5, 6 y 7 se muestran los resultados para los trastornos depresivos.

La fluoxetina fue la única intervención farmacológica superior al placebo en lo que respecta al resultado primario de eficacia (tamaño del efecto medio), así como en la respuesta y la remisión (ambos tamaños del efecto pequeños). La nortriptilina empeoró el resultado primario de eficacia (tamaño del efecto grande), la imipramina aumentó el abandono por todas las causas (tamaño del efecto pequeño) y la imipramina, venlafaxina y duloxetina aumentaron la interrupción debida a intolerancia (tamaño del efecto de pequeño a mediano). Venlafaxina aumentó las tendencias suicidas (tamaño del efecto grande) (Tabla 3).

Entre las intervenciones psicosociales, se evidenció un gran tamaño del efecto sobre el resultado primario de eficacia para la terapia interpersonal, la terapia de resolución de problemas, la terapia familiar y la TCC frente a la lista de espera/ningún tratamiento. Sin embargo, estos resultados no se confirmaron frente a placebo o frente a TAU, excepto para la terapia interpersonal, que se mantuvo superior cuando se comparó con placebo y TAU (magnitud de efecto mediana) (Tablas 3 y 5).

La TCC también fue superior a las intervenciones mixtas con respecto al resultado primario de eficacia (tamaño del efecto medio) y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con respecto a las tendencias suicidas (tamaño del efecto pequeño) (Tablas 3 y 6). La psicoterapia orientada psicodinámicamente tuvo una pequeña ventaja en el tamaño del efecto con respecto a la respuesta, pero ningún efecto significativo sobre el resultado primario de eficacia frente al placebo (Tabla 3).

Como tratamiento de combinación, la TCC más fluoxetina tuvo una ventaja de magnitud de efecto mediana en lo que respecta al resultado primario de eficacia frente al placebo (Tabla 3), y la TCC más ISRS fue superior en cuanto a la remisión frente a monoterapia con TCC, y el funcionamiento frente a monoterapia con antidepressivo (magnitud de efecto pequeña) (Tabla 6).

## **Enuresis**

En las Tablas 4 y 6 se muestran los resultados para la enuresis.

Entre las intervenciones farmacológicas, imipramina tuvo mejor desempeño que el placebo en lo referente al resultado primario de eficacia y respuesta (magnitud de efecto pequeña), y la amitriptilina fue superior al placebo en lo que respecta a la respuesta (magnitud de efecto pequeña) (Tabla 4).

La terapia conductual con alarma fue mejor que la lista de espera en cuanto al resultado primario de eficacia (magnitud de efecto pequeña) y respuesta (magnitud de efecto grande), y mantuvo una magnitud de efecto pequeña en lo que respecta a la respuesta frente al placebo (Tabla 4).

No surgió un tratamiento superior claro en las comparaciones directas de la monoterapia. La combinación de desmopresina más terapia conductual con alarma fue superior a la desmopresina sola en lo que respecta al resultado primario de eficacia (magnitud de efecto mediana) y la respuesta (magnitud de efecto pequeña), mientras que la combinación de oxibutinina más imipramina fue superior a la monoterapia con imipramina u oxibutinina (magnitud de efecto pequeña) (Tabla 6).

## **Trastorno obsesivo-compulsivo**

En las Tablas 4 y 5 se muestran los resultados para el trastorno obsesivo-compulsivo.

La fluoxetina fue la intervención farmacológica con la eficacia más amplia, incluido el resultado primario de eficacia, la respuesta y la gravedad general de la enfermedad frente al placebo (magnitudes de efecto pequeñas). Los ISRS como grupo también mejoraron la respuesta, la remisión y la gravedad general de la enfermedad, pero tuvieron una tasa de suspensión más alta que el placebo a consecuencia de la intolerancia (Tabla 4).

Entre las intervenciones psicosociales en monoterapia, TCC fue superior a la lista de espera respecto al resultado primario de eficacia (magnitud de efecto mediano), respuesta (magnitud de efecto pequeña), remisión (magnitud de efecto pequeña), calidad de vida (magnitud de efecto pequeña) y funcionamiento (magnitud de efecto grande) y también *versus* placebo respecto a la remisión (magnitud de efecto pequeña) (Tabla 4). La terapia conductual con prevención de la exposición y la respuesta superó al TAU tanto para la respuesta como para la aceptabilidad (magnitud de efecto pequeña) (Tabla 5).

Como tratamiento combinado, TCC y sertralina superaron al placebo (tamaño del efecto medio) (Tabla 4). No surgieron diferencias significativas en las comparaciones directas.

## **Trastornos de ansiedad**

En las Tablas 4, 5 y 6 se muestran los resultados para los trastornos de ansiedad.

Los ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina) superaron al placebo en cuanto al resultado primario de eficacia, y la respuesta (efecto pequeño a mediano). La fluoxetina también superó al placebo con respecto a la remisión (magnitud de efecto pequeño) (Tabla 4). La sertralina redujo la tendencia suicida en comparación con el placebo, pero la paroxetina la aumentó.

TCC fue superior a la lista de espera en diferentes formatos (es decir, individual, internet, grupal) respecto al resultado primario de eficacia (magnitud de efecto pequeña a grande), síntomas depresivos (magnitud de efecto pequeña), remisión (magnitud de efecto pequeña a grande) y calidad de vida (magnitud de efecto grande). TCC también fue superior al placebo en lo que respecta a calidad de vida (magnitud de efecto grande) y a TAU con respecto al resultado primario de eficacia, remisión y funcionamiento (magnitud de efecto grande). La TCC grupal fue superior a la TCC individual en las comparaciones directas (magnitud de efecto pequeña) (Tablas 4, 5 y 6).

En ningún metaanálisis se compararon las intervenciones farmacológicas *versus* las psicosociales o las estrategias de tratamiento combinado.

## **Trastornos de conducta disruptiva/disocial/trastornos de la conducta**

En las Tablas 2 y 7 se muestran los resultados para los trastornos de conducta disruptiva/disocial/ trastornos de la conducta.

Entre las intervenciones farmacológicas, la risperidona superó al placebo para diferentes evaluadores con respecto al resultado primario de eficacia (tamaño del efecto medio), comportamiento agresivo (tamaño del efecto medio, también en personas con discapacidad intelectual) y gravedad global de la enfermedad (tamaño del efecto medio). El litio y el valproato también mejoraron el comportamiento agresivo (Tabla 2).

Entre las intervenciones psicosociales, una combinación de intervenciones en la conducta paterno-filial tuvo una magnitud de

**Tabla 3** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, depresivo y bipolar

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastornos del espectro de la esquizofrenia</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Olanzapina	<b>SMD=-0,74 (-1,05 a -0,44)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Risperidona	<b>SMD=-0,62 (-0,89 a -0,34)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Lurasidona	<b>SMD=-0,48 (-0,71 a -0,25)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Aripiprazol	<b>SMD=-0,43 (-0,63 a -0,24)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Quetiapina	<b>SMD=-0,42 (-0,65 a -0,19)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Paliperidona	<b>SMD=-0,42 (-0,66 a -0,18)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Asenapina	<b>SMD=-0,38 (-0,66 a -0,11)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Ziprasidona	SMD=-0,14 (-0,40 a 0,11)	PBO/Simulado	28/3.003	L
Respuesta	Risperidona	<b>OR=3,46 (1,92-6,23)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Olanzapina	<b>OR=2,64 (1,07-4,18)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Lurasidona	<b>OR=2,56 (1,45-4,48)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Paliperidona	<b>OR=2,12 (1,07-4,18)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Quetiapina	<b>OR=1,86 (1,03-3,32)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Asenapina	OR=1,73 (0,96-3,10)	PBO/Simulado	28/3.003	M
Gravedad general de la enfermedad	Olanzapina	<b>SMD=-0,6 (-1,18 a -0,02)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Risperidona	<b>SMD=-0,50 (-0,73 a -0,27)</b>	PBO/Simulado	12/2.158	L
	Paliperidona	<b>SMD=-0,44 (-0,67 a -0,22)</b>	PBO/Simulado	12/2.158	L
	Lurasidona	<b>SMD=-0,41 (-0,77 a -0,05)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Quetiapina	<b>SMD=-0,41 (-0,77 a -0,05)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Ziprasidona	<b>SMD=-0,40 (-0,68 a -0,12)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Aripiprazol	<b>SMD=-0,35 (-0,59 a -0,11)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Asenapina	<b>SMD=-0,29 (-0,53 a -0,06)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
Aceptabilidad	Paliperidona	<b>OR=0,26 (0,08-0,80)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Risperidona	<b>OR=0,31 (0,14-0,72)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Olanzapina	<b>OR=0,36 (0,15-0,85)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Lurasidona	OR=0,53 (0,18-1,55)	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Ziprasidona	OR=0,59 (0,22-1,58)	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Quetiapina	OR=0,63 (0,27-1,43)	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Asenapina	OR=0,91 (0,33-2,56)	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Aripiprazol	OR=1,48 (0,60-3,67)	PBO/Simulado	28/3.003	M
Tolerabilidad	Lurasidona	OR=0,45 (0,16-1,22)	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Ziprasidona	OR=0,99 (0,45-2,30)	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Risperidona	OR=2,38 (0,57-13,56)	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Aripiprazol	OR=2,54 (0,70-14,48)	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Asenapina	OR=2,67 (0,82-12,47)	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Quetiapina	OR=3,29 (0,92-16,75)	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Olanzapina	<b>OR=7,76 (1,23-87,44)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
	Paliperidona	<b>OR=23,12 (2,38-778,70)</b>	PBO/Simulado	13/2.210	M
Suspensión debida a ineficacia	Paliperidona	<b>OR=0,10 (0,04-0,28)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Olanzapina	<b>OR=0,14 (0,06-0,31)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Risperidona	<b>OR=0,17 (0,07-0,42)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Ziprasidona	<b>OR=0,41 (0,20-0,84)</b>	PBO/Simulado	28/3.003	L
	Lurasidona	OR=0,39 (0,09-1,77)	PBO/Simulado	28/3.003	M
	Asenapina	OR=0,63 (0,23-1,73)	PBO/Simulado	28/3.003	M

**Tabla 3** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, depresivo y bipolar (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q	
<b>Trastornos depresivos</b>						
<i>Intervenciones farmacológicas</i>						
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Fluoxetina	<b>SMD=-0,51 (-0,84 a -0,18)</b>	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Desipramina	SMD=-0,43 (-1,26 a 0,39)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Duloxetina	SMD = -0,22 (-0,85 a 0,42)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Venlafaxina	SMD = -0,25 (-0,87 a 0,36)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Mirtazapina	SMD = -0,23 (-0,97 a 0,51)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Citalopram	SMD=-0,18 (-0,89 a 0,55)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Escitalopram	SMD=-0,17 (-0,88 a 0,54)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Paroxetina	SMD=-0,16 (-0,67 a 0,35)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Nefazodona	SMD=-0,14 (-0,85 a 0,57)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Desvenlafaxina	SMD=-0,12 (-0,79 a 0,54)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Sertralina	SMD=-0,11 (-0,71 a 0,49)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Imipramina	SMD=-0,03 (-0,75 a 0,68)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Vilazodona	SMD=-0,09 (-1,09 a 0,90)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Amitriptilina	SMD=0,08 (-1,11 a 1,27)	PBO/Simulado	70/8.906	M	
	Nortriptilina	<b>SMD= 1,14 (0,46-1,81)</b>	PBO/Simulado	70/8.906	M	
Respuesta	Nefazodona	<b>OR=2,1 (1,06-4,89)</b>	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Duloxetina	<b>OR=1,74 (1,12-2,84)</b>	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Fluoxetina	<b>OR=1,70 (1,25-2,39)</b>	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Desipramina	OR=1,59 (0,67-4,84)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Escitalopram	OR=1,53 (0,96-2,58)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Sertralina	OR=1,44 (0,79-2,97)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Paroxetina	OR=1,3 (0,89-1,99)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Venlafaxina	OR=1,16 (0,72-2,03)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Citalopram	OR=1,02 (0,62-1,82)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Imipramina	OR=0,83 (0,48-1,54)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Nortriptilina	OR=0,57 (0,24-1,64)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Amitriptilina	OR=0,22 (0,05-2,78)	PBO/Simulado	34/5.260	M	
	Aceptabilidad	Nefazodona	OR=0,49 (0,21-1,39)	PBO/Simulado	66/9.075	M
		Vilazodona	OR=0,59 (0,27-1,54)	PBO/Simulado	66/9.075	M
		Nortriptilina	OR=0,76 (0,28-3,41)	PBO/Simulado	66/9.075	M
Fluoxetina		OR=0,78 (0,56-1,15)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Mirtazapina		OR=0,83 (0,40-2,08)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Desvenlafaxina		OR=0,85 (0,47-1,74)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Citalopram		OR=0,96 (0,52-1,97)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Duloxetina		OR=1,04 (0,62-1,96)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Venlafaxina		OR=1,12 (0,53-2,70)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Amitriptilina		OR=1,16 (0,29-12,13)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Paroxetina		OR=1,3 (0,81-2,27)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Escitalopram		OR=1,4 (0,77-2,86)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Sertralina		OR=1,62 (0,83-3,22)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Desipramina		OR=2,21 (0,88-7,67)	PBO/Simulado	66/9.075	M	
Imipramina		<b>OR=2,51 (1,26-6,25)</b>	PBO/Simulado	66/9.075	M	

**Tabla 3** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, depresivo y bipolar (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Tolerabilidad	Amitriptilina	OR=0,10 (0,02-32,16)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Fluoxetina	OR=1,03 (0,5-2,7)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Citalopram	OR=1,13 (0,45-3,66)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Nefazodona	OR=1,29 (0,3-21,89)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Mirtazapina	OR=1,36 (0,41-10,99)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Paroxetina	OR=1,59 (0,77-3,95)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Escitalopram	OR=1,64 (0,46-13,49)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Desipramina	OR=2,85 (0,83-21,8)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Sertralina	OR=2,94 (0,94-17,19)	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Duloxetina	<b>OR=2,80 (1,20-9,42)</b>	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Venlafaxina	<b>OR=3,19 (1,01-18,7)</b>	PBO/Simulado	34/5.260	M
	Imipramina	<b>OR=5,49 (1,96-20,86)</b>	PBO/Simulado	34/5.260	M
Calidad de vida	Mixta (fluoxetina, paroxetina, sertralina)	SMD=-0,11 (-0,26 a 0,03)	PBO/Simulado	3/765	M
Recaída	ISRS	<b>OR=0,34 (0,18-0,64)</b>	PBO/Simulado	3/164	L
Remisión	Fluoxetina	<b>RR=1,82 (1,25-2,63)</b>	PBO/Simulado	2/315	M
	Sertralina	RR=1,09 (0,72-1,61)	PBO/Simulado	2/376	M
Tentativa de suicidio/pensamientos suicidas	Nefazodona	OR=0,29 (0,06-6,31)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Mirtazapina	OR=0,53 (0,10-40,83)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Imipramina	OR=0,59 (0,19-3,07)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Desvenlafaxina	OR=0,74 (0,41-1,49)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Escitalopram	OR=0,94 (0,44-2,55)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Duloxetina	OR=0,93 (0,55-1,71)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Fluoxetina	OR=1,11 (0,74-1,75)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Paroxetina	OR=1,71 (0,81-5,05)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Citalopram	OR=1,18 (0,46-4,43)	PBO/Simulado	34/NR	M
	Vilazodona	OR=1,96 (0,45-100,00)	PBO/Simulado	34/NR	M
Sertralina	OR=2,22 (0,75-12,5)	PBO/Simulado	34/NR	M	
Venlafaxina	<b>OR=8,33 (1,92-NC)</b>	PBO/Simulado	34/NR	M	
<i>Intervenciones psicosociales</i>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	IPT	<b>SMD=-1,37 (-2,04 a -0,7)</b>	WL/NT	70/8.906	L
	PSOLV	<b>SMD=-1,26 (-2,48 a -0,03)</b>	WL/NT	70/8.906	L
	FT	<b>SMD=-1,03 (-1,66 a -0,4)</b>	WL/NT	70/8.906	L
	TCC	<b>SMD=-0,94 (-1,40 a -0,48)</b>	WL/NT	70/8.906	L
	IPT	<b>SMD=-0,70 (-1,29 a -0,12)</b>	PBO/Simulado	70/8.906	L
	FT	SMD=-0,36 (-0,95 a 0,24)	PBO/Simulado	70/8.906	L
	TCC	SMD=-0,27 (-0,72 a 0,18)	PBO/Simulado	70/8.906	L
	PSD-0	SMD=0,08 (-0,67 a 0,84)	PBO/Simulado	70/8.906	L
Respuesta	PSD-0	<b>RR=1,68 (1,08-2,63)</b>	WL/PBO/Simulado	2/83	L

**Tabla 3** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, depresivo y bipolar (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Aceptabilidad	IPT	OR=0,53 (0,20-1,15)	PBO/Simulado	66/9.075	M
	IPT	OR=0,65 (0,19-1,62)	WL/NT	66/9.075	M
	TCC	OR=0,65 (0,32-1,16)	PBO/Simulado	66/9.075	M
	PSOLV	OR=0,77 (0,01-4,40)	WL/NT	66/9.075	M
	TCC	OR=0,77 (0,34-1,48)	WL/NT	66/9.075	M
	FT	OR=0,84 (0,35-1,72)	PBO/Simulado	66/9.075	M
	PSD-O	OR=0,96 (0,37-1,93)	PBO/Simulado	66/9.075	M
	BT	OR=1,27 (0,19-4,32)	PBO/Simulado	66/9.075	M
Tentativa de suicidio/pensamientos suicidas	IPT	OR=0,64 (0,04-2,59)	PBO/Simulado	34/NR	M
	TCC	OR=11,31 (0,01-46,11)	PBO/Simulado	34/NR	M
	PSD-0	OR=8,64 (0,01-40,05)	PBO/Simulado	34/NR	M
<b>Intervenciones combinadas</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Fluoxetina + TCC	<b>SMD=-0,73 (-1,39 a -0,07)</b>	PBO/Simulado	70/8.906	M
Aceptabilidad	Fluoxetina + TCC	OR=0,75 (0,39-1,65)	PBO/Simulado	66/9.075	M
Tentativa de suicidio/pensamientos suicidas	Fluoxetina + TCC	OR=0,88 (0,41-2,35)	PBO/Simulado	34/NR	M
<b>Trastorno bipolar, episodio depresivo</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Quetiapina	SMD=-0,10 (-0,32 a 0,13)	PBO/Simulado	2/224	M
Respuesta	Quetiapina	RR=1,1 (0,89-1,35)	PBO/Simulado	3/250	L
Aceptabilidad	Quetiapina	RR=0,73 (0,36-1,49)	PBO/Simulado	2/225	L
Gravedad general de la enfermedad	Quetiapina	<b>SMD=-0,20 (-0,46 a -0,06)</b>	PBO/Simulado	2/224	M
Remisión	Quetiapina	RR=1,23 (0,90-1,68)	PBO/Simulado	3/250	L
Tolerabilidad	Quetiapina	RR=0,31 (0,11-1,01)	PBO/Simulado	2/225	L
<b>Trastorno bipolar, episodio maníaco</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Aripiprazol	<b>SMD=-1,08 (-1,32 a -0,85)</b>	PBO/Simulado	2/339	M
Respuesta	Mixta (estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos)	<b>OR=2,24 (z=8,12, p&lt;0,001)</b>	PBO/Simulado	9/1.362	M
	Aripiprazol	<b>RR=1,86 (1,43-2,43)</b>	PBO/Simulado	2/332	M
	SGAs	<b>z=10,34, p&lt;0,001</b>	PBO/Simulado	6/1.190	H
	Estabilizadores del estado de ánimo	<b>z=2,06, p=0,04</b>	PBO/Simulado	2/172	M
Aceptabilidad	Aripiprazol	RR=0,80 (0,51-1,27)	PBO/Simulado	2/339	M
	Valproato	OR=1,77 (0,83-3,78)	PBO/Simulado	2/179	M
Tolerabilidad	Aripiprazol	RR=5,19 (0,92-29,25)	PBO/Simulado	2/339	M
Suspensión debida a ineficacia	Aripiprazol	<b>RR=0,27 (0,09-0,82)</b>	PBO/Simulado	2/339	M

ECAs, ensayos controlados aleatorizados; SMD, diferencia de medias estandarizada; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; PBO, placebo; WL, lista de espera; NT, ningún tratamiento; NR, no comunicado; NC, no calculable; Q, calidad (H-alta, M-mediana, L-baja); BT, terapia conductual; TCC, terapia cognitivo-conductual; FT, terapia familiar; IPT, terapia interpersonal; PSD-O, de orientación psicodinámica; PSOLV, resolución de problemas; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SGA, antipsicóticos de segunda generación. Las cifras y siglas en negrita indican valores significativos. SMD<0 indica que la intervención es más eficaz que el control. Para los resultados de suspensión (aceptabilidad, tolerabilidad, ineficacia) y recaídas, OR/RR<1 favorece la intervención. Para la respuesta y la remisión, OR/RR>1 favorece la intervención.

efecto grande frente a la lista de espera con respecto al resultado primario de eficacia, y una magnitud de efecto mediana frente a un grupo de control mixto (Tablas 2 y 7).

### **Trastornos de la conducta alimentaria**

Los resultados para los trastornos de la conducta alimentaria se muestran en la Tabla 6.

Ningún metaanálisis sobre intervención farmacológica cumplió los criterios de inclusión de esta revisión general. Entre las intervenciones psicosociales, la terapia familiar superó a otras intervenciones en la anorexia nerviosa con respecto al resultado primario de eficacia (peso corporal, magnitud de efecto pequeña).

### **Trastornos del espectro de la esquizofrenia**

En las Tablas 3 y 6 se muestran los resultados para los trastornos del espectro de la esquizofrenia.

En el caso de la esquizofrenia, solo se abordaron las intervenciones farmacológicas. Todos los antipsicóticos investigados excepto la ziprasidona fueron mejores que el placebo, con una magnitud de efecto pequeña, excepto para olanzapina y risperidona, que tuvieron una magnitud de efecto grande. Surgieron magnitudes de efecto pequeñas en lo que respecta a la respuesta (excepto para la asenapina), y todos los antipsicóticos mejoraron la gravedad general de la enfermedad. La aceptabilidad fue superior frente al placebo para paliperidona, risperidona y olanzapina, sin diferencias para los otros antipsicóticos. Paliperidona y olanzapina se asociaron con más suspensiones por intolerancia que el placebo, mientras que la suspensión debida a ineficacia estuvo a favor de paliperidona, olanzapina, risperidona y ziprasidona (Tabla 3).

En las comparaciones directas, la risperidona y los psicóticos de segunda generación superaron a los antipsicóticos de primera generación (tamaño del efecto grande), y la clozapina superó a la olanzapina en el resultado primario de eficacia (tamaño del efecto grande) (Tabla 6).

### **Trastorno bipolar**

En las Tablas 3 y 6 se muestran los resultados para el trastorno bipolar.

En lo que respecta a la depresión bipolar, la quetiapina no fue superior al placebo respecto al resultado primario de eficacia, separándose solo en la gravedad general de la enfermedad (magnitud de efecto pequeña). Con respecto a la manía, aripiprazol fue más eficaz que el placebo respecto al resultado primario de eficacia (magnitud de efecto grande) y la respuesta (magnitud de efecto pequeña), sin diferencias frente al placebo respecto a la aceptabilidad, mientras que fue superior en cuanto a menos interrupciones por ineficacia (Tabla 3).

### **Otros trastornos**

En las Tablas 2 y 6 se muestran los resultados para el trastorno de tics. Desipramina y metilfenidato fueron similares al placebo, pero topiramato fue superior a haloperidol con respecto al resultado primario.

En las Tablas 2 y 7 se muestran los resultados para el trastorno de Tourette. Los antipsicóticos (que incluyen haloperidol, pimozida, risperidona y ziprasidona) y la guanfacina fueron superiores al placebo con respecto al resultado primario de eficacia (ambos con magnitud de efecto moderada). No surgió ninguna diferencia significativa frente al placebo para el metilfenidato (Tabla 2). Entre las intervenciones psicosociales, la terapia conductual superó la lista de espera o la intervención psicosocial de baja intensidad (tamaño del efecto medio) con respecto al resultado primario de eficacia (Tabla 7).

En la Tabla 5 se muestran los resultados para la encopresis. Ninguna intervención farmacológica fue elegible. La terapia conductual fue mejor que TAU con respecto al resultado primario de eficacia y respuesta (tamaño del efecto pequeño).

En la Tabla 2 se muestran los resultados para el trastorno de la coordinación durante el desarrollo. En el metaanálisis único que cumplió los criterios de inclusión, el entrenamiento de habilidades no tuvo efecto significativo frente a la lista de espera en la coordinación motora.

En la Tabla 4 se muestran los resultados para el TEPT. Ninguna intervención farmacológica cumplió los criterios de inclusión. La TCC fue superior con respecto al resultado primario de eficacia, la respuesta y los síntomas depresivos frente a la lista de espera (tamaños de efecto grandes).

## **DISCUSIÓN**

Al combinar evidencia de calidad superior de 104 MA/NMA de ECA que informan de los efectos de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral, dirigidas a 20 resultados diferentes en 15 trastornos mentales o grupos de trastornos mentales, esta revisión general proporciona una visión metaanalítica integral de la base de evidencia con respecto a la eficacia, aceptabilidad y otros resultados relevantes de los tratamientos psiquiátricos en niños y adolescentes (ver información complementaria para más detalles).

Considerada junto con una revisión general complementaria publicada en esta revista<sup>14</sup>, que se centra en la evaluación detallada de la tolerancia y seguridad de las intervenciones farmacológicas, la revisión actual puede informar a los profesionales clínicos, los jóvenes y sus familias, así como a otros interesados, en la toma de decisiones basadas en la evidencia con respecto a la elección y el uso de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral en niños/adolescentes, en monoterapia y en combinación. Sobre la base de estas revisiones, se pueden hacer algunas recomendaciones basadas en la evidencia.

En el caso del TDAH, las anfetaminas y el metilfenidato son las intervenciones más eficaces en una amplia serie de resultados. Aunque las anfetaminas superan al metilfenidato en el resultado primario de eficacia, el metilfenidato es el medicamento menos diferente del placebo en cuanto a seguridad<sup>14</sup>. Existe cierta evidencia disponible con respecto a la terapia conductual, que cubre un conjunto limitado de resultados de eficacia, y con tamaños de efecto pequeños en comparación con los de los medicamentos. Es importante señalar que, aunque el entrenamiento en habilidades sociales muestra resultados prometedores en comparación con la lista de espera, no se dispone de evidencia que compare esta intervención con el placebo. Por consiguiente, se puede considerar las anfetaminas o el metilfenidato como el tratamiento de primera línea, aumentado con agonistas alfa-2 en caso de necesidad, y en

**Tabla 4** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos de ansiedad, obsesivo-compulsivo, relacionado con estrés y mixtos

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q	
<b>Trastornos de ansiedad</b>						
<i>Intervenciones farmacológicas</i>						
	Paroxetina	<b>SMD=-0,43 (-0,75 a -0,10)</b>	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Fluvoxamina	<b>SMD=-0,36 (-0,61 a -0,10)</b>	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Imipramina	SMD=-0,27 (-0,92 a 0,39)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Guanfacina	SMD=-0,13 (-0,39 a 0,12)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Fluoxetina	SMD=-0,11 (-0,33 a 0,12)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Atomoxetina	SMD=-0,11 (-0,38 a 0,16)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Duloxetina	SMD=-0,09 (-0,27 a 0,09)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Sertralina	SMD=-0,08 (-0,25 a 0,09)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
	Venlafaxina	SMD=-0,06 (-0,22 a 0,04)	PBO/Simulado	14/2.502	M	
Eficacia (evaluada por el sujeto)	Fluoxetina	<b>SMD=-0,51 (-0,85 a -0,18)</b>	PBO/Simulado	2/154	M	
	SNRIs	SMD=-2,14 (-9,75 a 5,48)	PBO/Simulado	3/622	M	
	Venlafaxina	SMD=-1,71 (-3,93 a 0,51)	PBO/Simulado	2/443	M	
	ISRSs	SMD=-0,42 (-0,96 a 0,12)	PBO/Simulado	4/197	M	
	Atomoxetina	SMD=-0,29 (-0,51 a 0,08)	PBO/Simulado	2/331	M	
	TCAAs	SMD= 0,36 (-0,27 a 0,99)	PBO/Simulado	2/41	M	
Eficacia (evaluada por padres)	ISRSs	<b>SMD=-0,82 (-1,38 a -0,27)</b>	PBO/Simulado	2/96	L	
Respuesta	Fluvoxamina	<b>OR=8,17 (1,35-49,40)</b>	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Sertralina	<b>OR=6,05 (2,23-49,40)</b>	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Fluoxetina	<b>OR=4,06 (1,49-18,17)</b>	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Guanfacina	OR=5,47 (0,74-49,40)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Atomoxetina	OR=4,06 (0,67-24,53)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Paroxetina	OR=3,67 (0,67-20,09)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Imipramina	OR=3,00 (0,61-14,88)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Venlafaxina	OR=2,46 (0,90-6,69)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Duloxetina	OR=2,01 (0,37-11,02)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Clomipramina	OR=1,22 (0,22-6,69)	PBO/Simulado	19/2.656	M	
	Aceptabilidad	Clomipramina	OR=0,55 (0,02-7,39)	PBO/Simulado	20/2.679	M
		Paroxetina	OR=0,61 (0,12-3,32)	PBO/Simulado	20/2.679	M
		Fluvoxamina	OR=0,67 (0,11-4,06)	PBO/Simulado	20/2.679	M
Sertralina		OR=0,67 (0,14-2,72)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Guanfacina		OR=0,67 (0,10-4,95)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Atomoxetina		OR=0,82 (0,15-4,95)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Duloxetina		OR=1,00 (0,18-5,47)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Venlafaxina		OR=1,11 (0,33-3,67)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Fluoxetina		OR=1,65 (0,50-6,69)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Imipramina		OR=2,01 (0,37-9,97)	PBO/Simulado	20/2.679	M	
Remisión		Fluoxetina	<b>RR=2,52 (1,19-5,32)</b>	PBO/Simulado	2/95	L
Tentativa de suicidio/pensamientos suicidas		Sertralina	<b>LogOR=-19,8 (-61,7 a 0,7)</b>	PBO/Simulado	9/1.648	M
		Duloxetina	LogOR=0,2 (-2,5 a 2,8)	PBO/Simulado	9/1.648	M
	Venlafaxina	LogOR=1,4 (-1,4 a 5,24)	PBO/Simulado	9/1.648	M	
	Atomoxetina	LogOR=6,6 (-31,6 a 22,7)	PBO/Simulado	9/1.648	M	
	Guanfacina	LogOR=16,1 (-1,0 a 58,3)	PBO/Simulado	9/1.648	M	
	Imipramina	LogOR=17,3 (-0,1 a 54,8)	PBO/Simulado	9/1.648	M	
	Paroxetina	<b>LogOR=20,0 (1,7 a 60,47)</b>	PBO/Simulado	9/1.648	M	

**Tabla 4** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos de ansiedad, obsesivo-compulsivo, relacionado con estrés y mixtos (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Tolerabilidad	Venlafaxina	LogOR=-0,8 (-3,8 a 2,1)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Atomoxetina	LogOR=0,0 (-5,3 a 5,3)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Duloxetina	LogOR=0,2 (-3,9 a 4,3)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Sertralina	LogOR=1,7 (-2,8 a 6,6)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Paroxetina	LogOR=1,7 (-2,5 a 6,0)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Fluvoxamina	LogOR=2,1 (-2,4 a 7,0)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Fluoxetina	LogOR=2,5 (-1,8 a 7,9)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Imipramina	LogOR=16,6 (-37,5 a 83,7)	PBO/Simulado	15/2.516	M
	Guanfacina	<b>LogOR=29,2 (2,2-94,3)</b>	PBO/Simulado	15/2.516	M
<i>Intervenciones psicosociales</i>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	TCC/BT	<b>SMD=-0,85 (-1,12 a -0,57)</b>	WL/NT	7/358	L
Eficacia (evaluada por el sujeto)	TCC-Solo en niños	<b>SMD=-1,04 (-1,41 a -0,67)</b>	WL/NT	24/1,239	L
	TCC-Grupo	<b>SMD=-0,91 (-1,22 a -0,60)</b>	WL/NT	27/1,268	L
	TCC	<b>SMD=-0,67 (-0,88 a -0,47)</b>	WL/NT	45/2,831	L
	TCC-Niños + P	<b>SMD=-0,45 (-0,67 a -0,23)</b>	WL/NT	20/1,285	L
	TCC-Individual	<b>SMD=-0,39 (-0,64 a -0,15)</b>	WL/NT	21/1,203	L
	TCC	<b>SMD=-0,31 (-0,51 a -0,11)</b>	PBO/Simulado	15/978	L
	TCC-Solo padres	SMD=0,04 (-0,38 a 0,46)	WL/NT	5/307	L
	Eficacia (evaluada por padres)	TCC-Grupo	<b>SMD=-0,92 (-1,21 a -0,62)</b>	WL/NT	21/1,279
TCC-Solo niño		<b>SMD=-0,87 (-1,21 a -0,53)</b>	WL/NT	13/734	L
TCC		<b>SMD=-0,70 (-0,90 a -0,51)</b>	WL/NT	35/2137	L
TCC-Niño + P		<b>SMD=-0,69 (-0,98 a -0,39)</b>	WL/NT	17/1,031	L
TCC-Individual		<b>SMD=-0,43 (-0,65 a -0,21)</b>	WL/NT	17/858	L
TCC-Solo padres		SMD=-0,37 (-0,77 a 0,04)	WL/NT	5/372	L
TCC		SMD=-0,25 (-0,61 a 0,11)	PBO/Simulado	8/638	L
Eficacia (evaluación mixta)	BT-Grupo	<b>SMD=-1,43 (-2,36 a -0,51)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Grupo	<b>SMD=-1,43 (-1,76 a -1,09)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	BT-Individual + P	<b>SMD=-1,09 (-1,93 a -0,25)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Grupo + P	<b>SMD=-0,99 (-1,31 a -0,68)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Individual	<b>SMD=-0,99 (-1,30 a -0,68)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Individual + P	<b>SMD=-0,84 (-1,16 a -0,53)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Grupo	<b>SMD=-0,76 (-1,16 a -0,36)</b>	PBO/Simulado	101/6.625	L
	TCC-Padres únicamente	<b>SMD=-0,70 (-1,22 a -0,19)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Internet	<b>SMD=-0,61 (-1,02 a -0,20)</b>	WL/NT	101/6.625	L
	BT-Individual + grupo	SMD=-0,73 (-1,59 a 0,13)	WL/NT	101/6.625	L
	TCC-Individual + grupo	SMD=-0,64 (-1,69 a 0,41)	WL/NT	101/6.625	L
	BT-Individual + P	SMD=-0,42 (-1,29 a 0,44)	PBO/Simulado	101/6.625	L
	TCC-Grupo + P	SMD=-0,33 (-0,78 a 0,13)	PBO/Simulado	101/6.625	L
	TCC-individual	SMD=-0,32 (-0,72 a 0,07)	PBO/Simulado	101/6.625	L
	TCC-Individual + P	SMD=-0,18 (-0,61 a 0,25)	PBO/Simulado	101/6.625	L
	BT-Individual + Grupo	SMD=-0,06 (-0,94 a 0,82)	PBO/Simulado	101/6.625	L
	TCC-Internet	SMD=0,06 (-0,48 a 0,60)	PBO/Simulado	101/6.625	L

**Tabla 4** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos de ansiedad, obsesivo-compulsivo, relacionado con estrés y mixtos (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q	
Aceptabilidad	TCC-Individual + Grupo	OR= 0,26 (0,05-5,73)	WL/NT	101/6.625	L	
	BT-Individual + P	OR=0,64 (0,22-2,72)	WL/NT	101/6.625	L	
	BT-Individual + P	OR=0,81 (0,19-2,27)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Grupo + P	OR=0,90 (0,46-1,60)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Grupo	OR=0,85 (0,46-1,44)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	BT	OR=0,90 (0,32-3,95)	WL/NT	101/6.625	M	
	TCC-Individual	OR=0,92 (0,52-1,52)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Grupo	OR=0,93 (0,57-1,63)	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC	OR=1,09 (0,85-1,41)	WL/NT	45/3.158	L	
	TCC-Grupo + P	OR=0,99 (0,67-1,55)	WL/NT	101/6.625	M	
	TCC	OR=1,00 (0,68-1,49)	PBO/Simulado	12/797	L	
	TCC-Internet	OR=1,02 (0,42-2,08)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Individual	OR=1,02 (0,67-1,67)	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Internet	OR=1,05 (0,59-2,05)	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Individual + P	OR=1,11 (0,60-1,90)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	BT-Individual + Grupo	OR=1,13 (0,28-3,19)	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	BT-Grupo	OR=1,21 (0,27-22,51)	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Individual + P	OR=1,23 (0,80-2,02)	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Solo padres	OR=1,43 (0,75-3,15)	WL/NT	101/6.625	L	
	Síntomas depresivos	TCC	<b>SMD=-0,34 (-0,51 a -0,17)</b>	WL/NT	17/1.157	L
TCC		SMD=-0,18 (-0,45 a 0,09)	PBO/Simulado	10/613	L	
Funcionamiento	TCC	SMD=-1,03 (-1,38 a -0,68)	WL/NT	11/557	L	
Calidad de vida	TCC-Solo padres	<b>SMD=-1,87 (-3,04 a -0,71)</b>	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Individual	<b>SMD=-1,13 (-1,82 a -0,45)</b>	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Individual	<b>SMD=-1,01 (-1,55 a -0,48)</b>	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Internet	<b>SMD=-0,86 (-1,57 a -0,15)</b>	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Grupo	<b>SMD=-0,85 (-1,45 a -0,26)</b>	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	TCC-Individual + P	<b>SMD=-0,80 (-1,33 a -0,27)</b>	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Grupo + P	<b>SMD=-0,75 (-1,34 a -0,17)</b>	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Grupo	<b>SMD=-0,73 (-1,34 a -0,11)</b>	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Internet	<b>SMD=-0,73 (-1,14 a -0,33)</b>	PBO/Simulado	101/6.625	L	
	BT-Individual + Grupo	SMD=-0,79 (-1,68 a 0,09)	WL/NT	101/6.625	L	
	BT-Individual + Grupo	SMD=-0,67 (-1,56 a 0,21)	WL/NT	101/6.625	L	
	TCC-Individual + Grupo	SMD=-0,55 (-1,78 a 0,69)	WL/NT	101/6.625	L	
	Remisión	TCC-Solo niño	<b>OR=10,42 (5,84-7,60)</b>	WL/NT	19/1.184	M
		TCC-Grupo	<b>OR=6,25 (4,45-8,78)</b>	WL/NT	25/1.532	M
		TCC-A distancia	<b>OR=6,14 (2,97-12,71)</b>	WL/NT	10/591	L
		TCC	<b>OR=5,45 (3,90-7,60)</b>	WL/NT	39/2.697	L
TCC-Individual		<b>OR=4,53 (2,55-8,03)</b>	WL/NT	17/1.165	L	
TCC-Individual + P		<b>OR=4,08 (2,72-6,11)</b>	WL/NT	19/1.142	M	
TCC-Solo niño		<b>OR=3,58 (1,92-6,65)</b>	PBO/Simulado	7/509	L	
TCC-Grupo		<b>OR=3,10 (1,14-8,45)</b>	PBO/Simulado	5/353	L	
TCC-Solo padres		<b>OR=2,83 (1,12-7,16)</b>	WL/NT	4/371	L	
TCC		<b>OR=2,28 (1,33-3,89)</b>	PBO/Simulado	10/822	L	
TCC-Individual		<b>OR=2,04 (1,06-3,91)</b>	PBO/Simulado	5/469	L	
TCC-Individual + P		OR=1,12 (0,65-1,92)	PBO/Simulado	4/313	L	

**Tabla 4** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos de ansiedad, obsesivo-compulsivo, relacionado con estrés y mixtos (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastorno de ansiedad social</b>					
Eficacia (evaluado por el sujeto)	TCC	<b>SMD=-1,59 (-2,33 a -0,86)</b>	WL/NT	11/603	L
	BT	<b>SMD=-1,22 (-2,06 a -0,38)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	4/169	L
	TCC	<b>SMD=-1,19 (-1,72 a -0,67)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	14/872	L
	TCC-Grupo	<b>SMD=-1,19 (-1,93 a -0,45)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	11/670	L
	TCC/BT	<b>SMD=-1,13 (-1,59 a -0,68)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	17/1.016	L
	TCC + P	<b>SMD=-1,13 (-1,59 a -0,67)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	17/983	L
	TCC-Individual	<b>SMD=-1,10 (-1,91 a -0,29)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	3/127	L
	TCC-Individual + Grupo	<b>SMD=-0,80 (-1,19 a -0,41)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	3/115	L
	TCC-Solo niño	<b>SMD=-0,75 (-1,24 a -0,26)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	2/70	L
	TCC-Internet	<b>SMD=-0,52 (-1,01 a -0,03)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	2/143	L
Aceptabilidad	TCC	RR=1,00 (0,72-1,41)	WL/NT/PBO/Simulado	16/1.052	M
Síntomas depresivos	TCC/BT	<b>SMD=-0,39 (-0,63 a -0,16)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	8/299	L
Calidad de vida	TCC/BT	<b>SMD=-0,79 (-1,17 a -0,41)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	9/552	L
Remisión	TCC/BT	<b>RR=8,99 (5,27-15,33)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	13/832	L
<b>Trastorno obsesivo-compulsivo</b>					
<i>Intervenciones farmacológicas</i>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Sertralina	<b>SMD=-0,24 (-0,46 a -0,03)</b>	PBO/Simulado	17/991	L
	Fluoxetina	<b>SMD=-0,24 (-0,47 a -0,01)</b>	PBO/Simulado	17/991	L
	Clomipramina	SMD=-0,31 (-0,64 a 0,02)	PBO/Simulado	17/991	L
	Fluvoxamina	SMD=-0,21 (-0,49 a 0,06)	PBO/Simulado	17/991	L
Respuesta	Fluoxetina	<b>RR=1,49 (1,15-1,96)</b>	PBO/Simulado	2/146	L
	ISRS/TCAs	<b>RR=1,80 (1,43-2,26)</b>	PBO/Simulado	7/692	L
Aceptabilidad	Fluoxetina	MOR=0,74 (0,25-1,68)	PBO/Simulado	18/1.143	L
	Fluvoxamina	MOR=0,79 (0,24-2,07)	PBO/Simulado	18/1.143	L
	Sertralina	MOR=0,89 (0,32-2,07)	PBO/Simulado	18/1.143	L
	Paroxetina	MOR=1,12 (0,37-3,42)	PBO/Simulado	18/1.143	L
	Clomipramina	MOR=3,06 (0,54-21,69)	PBO/Simulado	18/1.143	L
Tolerabilidad	ISRSs	<b>RR=3,59 (1,89-6,84)</b>	PBO/Simulado	7/807	L
Gravedad general de la enfermedad	Fluoxetina	<b>SMD=-0,52 (-0,86 a -0,18)</b>	PBO/Simulado	2/146	L
	ISRSs	<b>SMD=-0,42 (-0,61 a -0,23)</b>	PBO/Simulado	5/556	M
Remisión	ISRSs	<b>RR=2,06 (1,03-4,13)</b>	PBO/Simulado	3/302	L
<i>Aumento farmacológico (en casos resistentes a ISRS)</i>					
	Risperidona	<b>OR=6,35 (1,48-27,3)</b>	PBO/Simulado	3/72	M
	Quetiapina	OR=2,33 (0,88-6,20)	PBO/Simulado	3/102	M
	Olanzapina	OR=2,74 (0,34-21,9)	PBO/Simulado	2/70	L
<i>Intervenciones psicosociales</i>					
Eficacia (evaluada por personal clínico)	TCC	<b>SMD=-0,78 (-1,05 a -0,51)</b>	WL/NT	17/991	L
	BT	<b>SMD=-0,72 (-1,20 a -0,24)</b>	WL/NT	17/991	L
	TCC	SMD=-0,23 (-0,56 a 0,11)	PBO/Simulado	17/991	L
Respuesta	TCC/BT-ERP	<b>RR=3,93 (2,52-6,14)</b>	WL/NT/PBO/Simulado	6/236	L

**Tabla 4** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. control inactivo en niños/adolescentes con trastornos de ansiedad, obsesivo-compulsivo, relacionado con estrés y mixtos (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Aceptabilidad	TCC	MOR=0,49 (0,09-2,40)	PBO/Simulado	18/1,143	L
	BT-ERP	RR=0,80 (0,35-1,84)	PBO/WL	6/301	L
	TCC	MOR=0,86 (0,23-3,24)	PBO/Simulado	18/1.143	L
	TCC	MOR=0,94 (0,21-4,79)	WL/NT	18/1.143	L
	BT	MOR=14,28 (0,87-785,20)	WL/NT	18/1.143	L
Funcionamiento (evaluado por el sujeto)	TCC	<b>SMD=-1,15 (-2,11 a -0,19)</b>	WL/NT	3/194	L
Funcionamiento (evaluado por padres)	TCC	<b>SMD=-0,95 (-1,61 a -0,28)</b>	WL/NT	3/194	L
	TCC	SMD=-0,31 (-0,63 a 0,01)	PBO/Simulado	2/183	L
Remisión	TCC	<b>RR=2,33 (1,33-4,00)</b>	WL/NT	4/271	L
	TCC	<b>RR=1,59 (1,28-1,96)</b>	PBO/Simulado	3/153	L
Calidad de vida	TCC	<b>SMD=-0,39 (-0,77 a -0,02)</b>	WL/PBO/Simulado	2/223	L
<b>Intervenciones combinadas</b>					
Eficacia	TCC + sertralina	<b>SMD=-0,58 (-0,91 a -0,25)</b>	PBO/Simulado	17/991	L
Aceptabilidad	TCC + sertralina	MOR=0,54 (0,08-3,15)	PBO/Simulado	18/1.143	L
<b>Trastorno de estrés postraumático</b>					
Eficacia	TCC	<b>SMD=-1,34 (-1,79 a -0,89)</b>	WL/NT	3/98	L
	EMDR	SMD=-0,61 (-1,96 a 0,74)	WL/NT	2/65	L
	NET	SMD=-0,57 (-1,23 a 0,09)	WL/NT	2/79	L
Respuesta	TCC	<b>OR=8,64 (2,01-37,14)</b>	WL/NT	2/49	L
	NET	OR=3,82 (0,67-21,8)	WL/NT	2/78	L
Aceptabilidad	NET	OR=5,13 (0,56-47,28)	WL/NT	2/83	L
Síntomas de ansiedad	NET	SMD=-0,66 (-1,33 a 0,01)	WL/NT	2/59	L
Síntomas depresivos	TCC	<b>SMD=-0,8 (-1,47 a -0,131)</b>	WL/NT	3/98	L
<b>Enuresis</b>					
<b>Intervenciones farmacológicas</b>					
Eficacia	Imipramina	<b>SMD=-0,46 (-0,67 a -0,24)</b>	PBO/Simulado	4/347	M
Respuesta	Amitriptilina	<b>RR=1,22 (1,02-1,45)</b>	PBO/Simulado	2/98	L
	Imipramina	<b>RR=1,35 (1,11-1,64)</b>	PBO/Simulado	12/831	L
<b>Intervenciones psicosociales</b>					
Eficacia	BT-Alarma	<b>SMD=-1,30 (-2,16 a -0,44)</b>	WL/NT	4/127	L
Respuesta	BT-Alarma	<b>RR=7,23 (1,40-37,77)</b>	WL/NT	18/827	L
	BT-Alarma	<b>RR=1,59 (1,16-2,17)</b>	PBO/Simulado	2/181	L
	BT-Recompensa	<b>RR=1,22 (1,03-1,45)</b>	WL/NT	2/325	L

ECAs, ensayos controlados aleatorizados; SMD, diferencia de medias estandarizada; OR, odds ratio; MOR, mediana de odds ratio; RR, cociente de riesgos; PBO, placebo; WL, lista de espera; NT, ningún tratamiento; Q, calidad (H-alta, M-mediana, L-baja); BT, terapia conductual; BT-ERP, terapia conductual con prevención de exposición y respuesta; TCC, terapia cognitivo-conductual; EMDR, desensibilización con movimiento ocular y reprocesamiento; NET, terapia de exposición descriptiva; P, participación parental; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SNRI, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; TCA, antidepresivos tricíclicos. Las cifras y siglas en negrita indican valores significativos. SMD<0 indica que la intervención es más eficaz que el control. Para los resultados de suspensión (aceptabilidad, tolerabilidad, ineficacia) y recaídas, OR/RR<1 favorece la intervención. Para la respuesta y la remisión, OR/RR>1 favorece la intervención.

**Tabla 5** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. tratamiento habitual (TAU) o intervención psicosocial de baja intensidad (LIP) en niños/adolescentes (solo se informan diferencias significativas)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastornos de ansiedad</b>					
Eficacia (evaluación mixta)	TCC-Grupo	<b>SMD=-0,84 (-1,47 a -0,21)</b>	TAU	101/6.625	L
Funcionamiento	TCC	<b>SMD=-1,06 (-1,57 a -0,55)</b>	TAU/LIP/PBO/Simulado	5/467	L
Remisión	TCC-Individual + P	<b>OR=8,56 (3,10-23,66)</b>	TAU	5/172	L
<b>Trastorno del espectro autista</b>					
Eficacia: general (evaluación mixta)	PCIT	<b>SMD=-0,22 (-0,41 a -0,03)</b>	TAU/LIP	6/420	L
Eficacia: reciprocidad (evaluada por profesional clínico)	Intervenciones psicosociales mixtas	<b>SMD=-0,53 (-0,78 a -0,29)</b>	TAU	8/380	L
Cognición: coeficiente de desarrollo	Intervenciones psicosociales mixtas	<b>SMD=-0,36 (-0,66 a -0,05)</b>	TAU	5/232	L
Cognición	PCIT	<b>SMD=-0,24 (-0,46 a -0,03)</b>	TAU/LIP	6/334	L
Remisión del trastorno de ansiedad	TCC	<b>OR=11,25 (3,11-40,79)</b>	TAU	4/142	L
<b>Trastornos depresivos</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	IPT	<b>SMD=-0,66 (-1,22 a -0,09)</b>	TAU	70/8.906	L
<b>Encopresis</b>					
Eficacia: ensuciamiento (soiling)	BT+TAU	<b>SMD=-0,35 (-0,63 a -0,07)</b>	TAU	4/209	L
Respuesta	BT+TAU	<b>RR=1,78 (1,25-2,55)</b>	TAU	4/216	L
<b>Trastorno obsesivo-compulsivo</b>					
Respuesta	BT-ERP	<b>RR=1,71 (1,29-2,25)</b>	TAU/LIP	4/271	L
Aceptabilidad	BT-ERP	<b>RR=0,60 (0,39-0,93)</b>	TAU/LIP	4/251	L

ECA, ensayos controlados aleatorizados; SMD, diferencia de medias estandarizada; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; PBO, placebo; Q, calidad (H-alta, M-mediana, L-baja); BT, terapia conductual; BT-ERP, terapia conductual con prevención de exposición y respuesta; TCC, terapia cognitivo-conductual; IPT, terapia interpersonal; PCIT, terapia de interacción paterno-filial; P, participación parental. SMD<0 indica que la intervención es más eficaz que el control. Para los resultados de suspensión (aceptabilidad, tolerabilidad, ineficacia) y recaída, OR/RR<1 favorece la intervención. Para la respuesta y la remisión, OR/RR>1 favorece la intervención.

condiciones ideales en combinación con la terapia conductual como un esquema de tratamiento óptimo. La terapia conductual podría considerarse cuando los medicamentos estén contraindicados.

En el caso del autismo, aripiprazol y risperidona son las opciones de tratamiento farmacológico de elección. Sin embargo, diversas intervenciones psicosociales han demostrado su eficacia en un amplio conjunto de resultados, que van desde la ansiedad (TCC) hasta la irritabilidad, la conducta agresiva y el funcionamiento (terapia de interacción paterno-filial), hasta el resultado primario de eficacia y funcionamiento (entrenamiento de habilidades sociales y terapia conductual con componente imitativo). Estos beneficios no solo se observan frente a lista de espera, sino también frente a otras intervenciones activas. Dados los diferentes resultados a los que se dirigen estas modalidades de tratamiento, se puede considerar una variedad de herramientas terapéuticas, de acuerdo con los recursos, necesidades y elección del paciente y su familia, así como del curso de la enfermedad y la presencia de factores ambientales estresantes.

En el caso de los trastornos depresivos en jóvenes, la fluoxetina es la única opción farmacológica basada en la evidencia. Todos los demás medicamentos no mejoran la depresión frente al placebo, pero los efectos del placebo son considerables. Debe evitarse la imipramina, la nortriptilina y probablemente también la venlafaxina, dada su escasa aceptabilidad, tolerancia y seguridad. Como alternativa a los medicamentos, la terapia interpersonal es la única

intervención psicosocial que supera al placebo. La combinación de TCC con fluoxetina también superó al placebo en el resultado primario de eficacia y fue superior a cualquier monoterapia.

Para la enuresis, la imipramina es la intervención farmacológica más eficaz. Se puede combinar con oxibutinina para maximizar la eficacia. Sin embargo, debido a los potenciales problemas de tolerabilidad de este medicamento en los jóvenes, primero se deben probar las intervenciones psicosociales, incluida especialmente la terapia conductual de alarma, que está respaldada por la mayor cantidad de evidencia. No surge ninguna diferencia entre los diferentes tipos de alarmas, y la alarma mantiene su eficacia después de suspender la intervención<sup>86</sup>.

Para el trastorno obsesivo compulsivo, la fluoxetina y los ISRS como grupo se deben considerar el tratamiento farmacológico de primera línea. Entre las intervenciones psicosociales, la TCC y la terapia conductual con prevención de exposición y respuesta son opciones efectivas. Si fluoxetina/ISRS son ineficaces, se debe efectuar un cambio a las intervenciones psicosociales, y viceversa<sup>71</sup>.

Para los trastornos de ansiedad, la fluoxetina y la fluvoxamina son estrategias de tratamiento farmacológico basadas en la evidencia. Entre las intervenciones psicosociales, la TCC –y en particular la TCC grupal– debe ofrecerse como tratamiento de primera línea, probablemente antes que los medicamentos, dada la gran magnitud

**Tabla 6** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. intervención psicológica activa o medicación en niños/adolescentes (solo se informan diferencias significativas)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Anorexia nerviosa</b>					
Eficacia: aumento de peso	FT	SMD=-0,44 (-0,74 a -0,14)	Otro diferente a FT	4/178	L
<b>Trastornos de ansiedad</b>					
Eficacia (evaluación mixta)	TCC-Grupo	SMD=-0,44 (-0,82 a -0,06)	TCC-Individual	101/6.625	L
<b>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Anfetaminas	SMD=-0,24 (-0,44 a -0,05)	Metilfenidato	46/NR	H
	Metilfenidato	SMD=-0,22 (-0,39 a -0,05)	Atomoxetina	46/NR	H
Eficacia (evaluada por padres)	Metilfenidato	SMD=-1,07 (-1,74 a -0,40)	Bupropión	23/NR	H
	Metilfenidato	SMD=-0,23 (-0,37 a -0,10)	Atomoxetina	23/NR	H
Respuesta	Metilfenidato	OR=1,44 (1,08-1,92)	Atomoxetina	113/19.398	M
Conducta agresiva	Anfetaminas	SMD=-0,35 (-0,56 a -0,13)	Metilfenidato	2/132	L
Aceptabilidad	Metilfenidato	OR=0,68 (0,52-0,91)	Atomoxetina	171/22.961	M
Tolerabilidad	Metilfenidato	OR=0,39 (0,18-0,83)	Guanfacina	60/12.188	M
Suspensión debida a ineficacia	Anfetaminas	OR=0,23 (0,10-0,44)	Atomoxetina	45/9.087	M
Gravedad general de la enfermedad	Anfetaminas	OR=3,39 (1,95-5,88)	Atomoxetina	40/NR	H
Eficacia: falta de atención (evaluación mixta)	Neurofeedback	SMD=0,44 (0,02 to 0,86)	Estimulantes	4/161	L
Aceptabilidad	Neurofeedback	OR=0,45 (0,21-0,95)	COG TR	171/22.961	M
Respuesta	BT + estimulantes	OR=4,76 (2,50-9,09)	BT	113/19.398	M
	BT + estimulantes	OR=4,58 (2,49-8,75)	Estimulantes	113/19.398	M
<b>Trastorno del espectro autista</b>					
Eficacia: estereotípico (evaluada por profesional clínico)	BT-IT	SMD=-0,78 (-1,42 a -0,13)	BT-CI	2/40	L
Eficacia: comportamiento social distal (evaluado por profesional clínico)	BT-IT	SMD=-0,98 (-1,64 a -0,32)	BT-CI	2/40	L
<b>Trastorno bipolar, episodio maníaco</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Risperidona	SMD=-1,01 (-1,29 a -0,74)	Valproato	2/228	M
<b>Enuresis</b>					
Aceptabilidad	Desmopresina	OR=0,45 (0,29-0,71)	BT-Alarma	15/1.502	M
Eficacia	BT-Alarma	SMD= -0,43 (-0,77 a -0,08)	Desmopresina	4/285	L
Recaída	BT-Alarma	OR=0,15 (0,03-0,53)	Desmopresina	12/1.381	M
Eficacia	Desmopresina + BT-Alarma	SMD= -0,58 (-0,89 a -0,26)	Desmopresina	2/156	L
Respuesta	Desmopresina + anticolinérgicos	OR=2,80 (1,50-5,40)	Desmopresina	15/1.350	M
	Imipramina + oxibutinina	RR=1,47 (1,09-2,00)	Imipramina	2/101	L
	Imiprimina + oxibutinina	RR=1,46 (1,06-2,01)	Oxibutinina	2/100	L
	Desmopresina + BT-Alarma	RR=1,32 (1,08-1,62)	Desmopresina	5/359	L
Recaída	Oxibutinina + imipramina	RR=0,50 (0,30-0,81)	Oxibutinina	2/81	L
	Oxibutinina + imipramina	RR=0,48 (0,31-0,74)	Imipramina	2/85	L
<b>Trastornos depresivos</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Fluoxetina	SMD=-1,65 (-2,34 a -0,95)	Nortriptilina	70/8.906	M
Respuesta	Fluoxetina	OR=3,02 (1,04-7,22)	Nortriptilina	34/5.260	M

**Tabla 6** Eficacia y efectividad de las intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. intervención psicológica activa o medicación en niños/adolescentes (solo se informan diferencias significativas) (continuación)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Tolerabilidad	Paroxetina	<b>OR=0,22 (0,08-0,87)</b>	Imipramina	34/5.260	M
	Fluoxetina	<b>OR=0,31 (0,13-0,95)</b>	Duloxetina	34/5.260	M
Pensamientos suicidas	TCC	<b>SMD=-0,27 (-0,51 a -0,03)</b>	ISRSs	2/268	L
Remisión	TCC+ISRS	<b>OR=2,15 (1,15-4,02)</b>	TCC+PBO	2/173	M
Funcionamiento	TCC+ISRS	<b>SMD=-0,20 (-0,33 a -0,08)</b>	AD independiente	4/850	L
<b>Trastornos del espectro de la esquizofrenia</b>					
Eficacia (evaluada por profesional clínico)	Haloperidol	<b>SMD=-1,35 (-2,16 a -0,55)</b>	Flufenazina	28/3.003	L
	Clozapina	<b>SMD=-0,86 (-1,54 a -0,17)</b>	Olanzapina	28/3.003	L
	SGAs	<b>SMD=-0,36 (-0,56 a -0,16)</b>	FGAs	4/243	L
Respuesta	Risperidona	<b>OR=5,53 (2,01-15,18)</b>	Haloperidol	28/3.003	L
<b>Trastorno de tics</b>					
Respuesta	Topiramato	<b>RR=1,10 (1,02-1,18)</b>	Haloperidol/tiaprida	14/1.017	M
	Topiramato	<b>RR=1,09 (1,01-1,19)</b>	Haloperidol	10/727	L

ECA, ensayos controlados aleatorizados; SMD, diferencia de medias estandarizada; OR, odds ratio; RR, cociente de riesgos; PBO, placebo; Q, calidad (H-alta, M-mediana, L-baja); BT, terapia conductual; BT-IT, terapia conductual con interacción imitativa; BT-CI, terapia conductual con interacción de contingencia; TCC, terapia cognitivo-conductual; FT, terapia familiar; COG TR, entrenamiento cognitivo; AD, antidepresivos; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SGA, antipsicóticos de segunda generación; FGA, antipsicóticos de primera generación; NR, no comunicado. SMD<0 indica que la intervención es más eficaz que el control. Para los resultados de suspensión (aceptabilidad, tolerabilidad, ineficacia) y recaída, OR/RR<1 favorece la intervención. Para la respuesta y la remisión, OR/RR>1 favorece la intervención.

de efecto y el amplio efecto beneficioso incluso en comparación con el placebo en niños y adolescentes.

Para los trastornos de conducta disruptiva/disocial/trastornos de la conducta, la risperidona surge como el agente farmacológico más eficaz, pero diferentes tipos de tratamiento conductual (incluida la formación de los padres) deben considerarse como opciones de tratamiento de primera línea<sup>118,119</sup>.

Para la anorexia nerviosa en niños y adolescentes, la terapia familiar es la intervención respaldada por la evidencia más significativa. En el caso de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, el tratamiento antipsicótico es la piedra angular del tratamiento. Todos los antipsicóticos evaluados, con excepción de ziprasidona, tienen una eficacia superior en general similar frente al placebo, siendo la olanzapina y la risperidona las más efectivas, y la lurasidona/aripiprazol una opción de tratamiento más tolerable<sup>102</sup>. Idealmente, la estrategia recomendada<sup>14</sup> es comenzar con medicamentos más inocuos que minimicen el riesgo de efectos adversos y maximicen el cumplimiento del tratamiento.

Para el trastorno bipolar, se dispone de escasa evidencia metaanalítica en general. En el caso de la manía, los únicos datos positivos disponibles son para el aripiprazol, pero el litio también es un tratamiento basado en la evidencia derivada de los ECA<sup>120</sup>. Para la depresión bipolar, solo la quetiapina es superior al placebo, y solo en un único resultado, a saber, la gravedad de la enfermedad global, pero no en el resultado del síntoma primario. Este hallazgo es diferente a lo observado en adultos<sup>121</sup>, y al menos parcialmente se debe a los mayores efectos del placebo en los jóvenes. Nuestra revisión general no incluyó la combinación de lurasidona y olanzapina/fluoxetina, ya que no se ha realizado un metaanálisis sobre ellas, pero estas son opciones basadas en la evidencia para tratar la depresión bipolar en jóvenes con base en ECA únicos<sup>122,123</sup>, lo que llevó a su aprobación por parte la US Food and Drug Admini-

nistración para la depresión bipolar en niños y adolescentes. La evidencia disponible presentada en esta revisión general no es equitativamente amplia entre los trastornos individuales ni entre las monoterapias con intervenciones farmacológicas o psicosociales. Se dispone incluso de menos datos metaanalíticos para los estudios comparativos, dentro de las modalidades de tratamiento y entre ellas, y con respecto a los tratamientos combinados. Además, existe escasa evidencia metaanalítica sobre jóvenes con un determinado trastorno mental resistente al tratamiento. Esto es preocupante, ya que la aparición temprana de la enfermedad y la disrupción del desarrollo saludable pueden presagiar una respuesta y resultados más desfavorables, lo que requiere información sobre los trastornos que no responden después que se han intentado los tratamientos de primera y segunda línea.

Entre los 104 metaanálisis incluidos, prácticamente en ninguno se incluyeron datos sobre el tratamiento a largo plazo o la prevención de recaídas. Esto es problemático, pues casi todos estos trastornos son crónicos y requieren tratamiento a largo plazo.

Esta revisión general claramente muestra que surgen magnitudes de efecto grandes para las intervenciones psicosociales cuando se comparan con lista de espera o ningún tratamiento, donde ningún efecto del placebo o expectativa de efecto del estudio disminuye la magnitud de efecto del tratamiento. Sin embargo, cuando esos tratamientos se comparan con un placebo psicológico o controles mínimamente activos, los efectos significativos disminuyen en magnitud o desaparecen. Este hallazgo es relevante para las comparaciones indirectas con estudios farmacológicos, en los que el uso de placebo hace que la magnitud de efecto parezca más pequeña. También debe tenerse en cuenta la dificultad mucho mayor de enmascarar la asignación del tratamiento en los ensayos psicosociales. El riesgo de tamaños de efecto inflados debido a comparadores débiles y metodológicamente defectuosos (p. ej.,

**Tabla 7** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. trastornos de control mixtos en niños/adolescentes (solo se informan diferencias significativas)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
<b>Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)</b>					
Eficacia (evaluación mixta)	BI	SMD=-0,55 (-0,77 a -0,32)	WL/AC/LIP	6/333	L
Eficacia (probablemente con evaluador en proceso ciego)	COG TR	SMD=-0,20 (-0,40 a -0,01)	Mixto	11/566	L
Eficacia (evaluador más cercano)	COG TR	SMD=-0,37 (-0,66 a -0,09)	Mixto	14/727	L
	BT	SMD=-0,35 (-0,50 a -0,19)	Mixto	19/1.430	L
Eficacia (evaluada por maestros)	ST	SMD=-0,26 (-0,52 a -0,01)	Mixto	6/615	L
Eficacia (evaluada por padres)	BT-parental	SMD=-0,65 (-1,05 a -0,25)	TAY/WL/LIP	8/399	L
	ST	SMD=-0,56 (-0,74 a -0,38)	Mixto	10/934	L
Conducta agresiva	BI	SMD=-0,40 (-0,71 a -0,10)	Mixto	5/350	L
Funcionamiento: académico	ST	SMD=-0,33 (-0,51 a -0,14)	Mixto	7/695	L
	BT	SMD=-0,28 (-0,59 a -0,06)	Mixto	9/817	L
Eficacia (evaluador más cercano)	Neurofeedback	SMD=-0,35 (-0,59 a -0,11)	Mixto	13/540	M
Eficacia (evaluada por padres)	Neurofeedback	SMD=-0,32 (p=0,013)	Mixto	16/706	L
<b>Trastorno del espectro autista</b>					
Eficacia: socialización (evaluación mixta)	PCIT	SMD=-0,22 (-0,36 a -0,09)	Mixto	13/846	L
Eficacia: lenguaje (evaluación mixta)	PCIT	SMD=-0,16 (-0,31 a -0,02)	Mixto	13/785	L
Eficacia: comprensión del lenguaje (evaluado por padres)	PCIT	SMD=-0,29 (-0,56 a -0,01)	Mixto	3/204	L
Ansiedad (evaluada por profesional clínico)	TCC	SMD=-1,05 (-1,65 a -0,45)	TAU/WL	6/208	L
Ansiedad (evaluada por padres)	TCC	SMD=-1,00 (-1,80 a -0,21)	TAU/WL	7/283	L
Conducta agresiva	PCIT	SMD = -0,67 (-0,85 a -0,49)	Mixto	9/521	L
Funcionamiento: atención compartida/conjunta	ST-ToM	SMD=-0,55 (-0,99 a -0,11)	TAU/WL	2/88	L
	PCIT	SMD=-0,41 (-0,68 a -0,14)	Mixto	3/215	L
Funcionamiento: habilidades sociales	SST-Ordenador	SMD=-0,93 (-1,29 a -0,57)	TAU/WL	5/138	L
	SST	SMD=-0,83 (-1,07 a -0,60)	TAU/WL	18/1.266	L
	SST-Personal	SMD=-0,81 (-1,08 a -0,53)	TAU/WL	14/1.128	L
Funcionamiento: sincronía con padres	PCIT	SMD=-0,90 (-1,23 a -0,56)	Mixto	3/244	L
Gravedad general de la enfermedad	PCIT	SMD=-0,30 (-0,52 a -0,08)	Mixto	6/316	L
Irritabilidad	PCIT	SMD=-0,59 (-0,88 a -0,30)	Mixto	8/653	L
<b>Trastornos depresivos</b>					
Eficacia (evaluación mixta)	TCC	SMD=-0,53 (-0,82 a -0,24)	Mixto	11/809	M
<b>Trastorno por oposición desafiante (ODD)</b>					
Eficacia (evaluación mixta)	BI	SMD=-0,79 (-0,93 a -0,64)	WL/AC	17/NR	L
<b>Trastorno de Tourette</b>					
Eficacia (evaluado por profesional clínico)	BT	SMD=-0,64 (-0,99 a -0,29)	WL/LIP	2/133	L
<b>Trastornos de conducta disruptiva/disocial/trastornos de la conducta (con o sin TDAH)</b>					
Eficacia: síntomas de TDAH (evaluación mixta)	BI	SMD=-0,34 (-0,64 a -0,05)	WL/AC	11/518	L
Eficacia: síntomas de TDAH (evaluada por padres)	BI	SMD=-0,68 (-0,91 a -0,44)	WL/AC	5/322	L
Eficacia: externalización (evaluación mixta)	BI	SMD=-0,52 (-0,68 a -0,36)	WL/AC	10/881	L

**Tabla 7** Eficacia y efectividad de intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral vs. trastornos de control mixtos en niños/adolescentes (solo se informan diferencias significativas) (*continuación*)

Resultado	Intervención	Magnitud de efecto (IC 95%)	Control	Número de ECAs/pacientes	Q
Eficacia: síntomas de ODD (evaluación mixta)	BI	SMD=-0,88 (-1,24 a -0,51)	WL/AC	10/335	L
Eficacia: síntomas de ODD (evaluada por padres)	BI	SMD=-0,81 (-1,20 a -0,42)	WL/AC	4/199	L
Conducta agresiva	BI	SMD=-0,28 (-0,46 a -0,10)	WL/AC	18/794	L
Cognición: atención	BI	SMD=-0,38 (-0,52 a -0,23)	WL/AC	15/588	L
Funcionamiento	BI	SMD=-0,39 (-0,52 a -0,26)	WL/AC	22/1.027	L

ECA, ensayos controlados aleatorizados; SMD, diferencia de medias estandarizada; WL, lista de espera; AC, control activo; TAU, tratamiento habitual; LIP, intervención psicosocial de baja intensidad; Q, calidad (H-alta, M-mediana, L-baja); BT, terapia conductual; TCC, terapia cognitivo-conductual; COG TR, entrenamiento cognitivo; BI, combinación de intervenciones en la conducta de padres y niño; ST, entrenamiento en habilidades; PCIT, terapia de interacción paterno-filial; SST, entrenamiento en habilidades sociales; ST-ToM, precursores de la Teoría de la Mente; NR, no comunicado; SMD<0 indica que la intervención es más eficaz que el control.

lista de espera, ninguna intervención) es que tales intervenciones podrían preferirse a otros tratamientos superiores, retrasando la respuesta y la remisión<sup>121</sup>.

Los resultados de esta revisión general se han de tener en cuenta considerando sus limitaciones. En primer lugar, solo consideramos la evidencia que fue evaluada de forma cuantitativa a través de MA/NMA. Este enfoque ha excluido los datos de ECAs que (todavía) no han sido objeto de metaanálisis. En particular, no se han abordado en grado suficiente las intervenciones psicosociales basadas en internet, cuyo desarrollo ha sido reciente y que pueden ser especialmente favorecidas por los jóvenes<sup>125,126</sup>.

En segundo lugar, nos enfocamos principalmente en los resultados de eficacia, mientras que las elecciones deben tomarse teniendo en cuenta tanto la eficacia como la tolerancia/seguridad. Sin embargo, incluimos la interrupción por cualquier causa como una medida de aceptabilidad general, así como la interrupción debida a la intolerancia como un resultado de tolerabilidad central, porque estos dos eventos típicamente se miden e informan en las modalidades de tratamiento farmacológico y no farmacológico. En esta revista se han publicado recientemente resultados detallados de tolerabilidad de intervenciones farmacológicas en jóvenes con trastornos mentales, que pueden utilizarse para complementar el presente trabajo sobre eficacia<sup>14</sup>. Tales datos tan detallados por lo general no se notifican para las intervenciones psicosociales, que en la actualidad representan una importante necesidad no cubierta<sup>127</sup>.

En tercer lugar, como se mencionó anteriormente, la mayor parte de la evidencia metaanalítica proviene de los efectos de tratamiento agudos y a corto plazo, y se requieren muchos más datos sobre eficacia y seguridad de las intervenciones a largo plazo y de prevención de recaídas para los trastornos mentales en jóvenes. En cuarto lugar, la mayor parte de la evidencia disponible es para la monoterapia y frente a placebo/ningún tratamiento, aunque los tratamientos combinados y de aumento en y entre las modalidades de tratamiento farmacológico y psicosocial se suelen utilizar en la práctica clínica, tanto en jóvenes como en adultos<sup>128</sup>. En quinto lugar, aunque 14 de los 104 metaanálisis incluidos eran NMA que permiten comparaciones directas e indirectas, la mayoría de los datos no derivaron de comparaciones directas de tratamientos activos, lo que limita la confianza con la que se pueden realizar elecciones comparativas de tratamiento.

En sexto lugar, puesto que las características de diseño, población y enfermedad, así como la elección de los grupos control y los métodos de enmascaramiento influyen en las magnitudes de efecto, y estas características suelen diferir sustancialmente entre

los ensayos farmacológicos y no farmacológicos, las comparaciones indirectas de las magnitudes de efecto entre estas modalidades de tratamiento deben interpretarse con cautela. Para superar esta limitación, se deben llevar a cabo más comparaciones directas y ensayos combinados tanto dentro de las modalidades de tratamiento como entre ellas. Finalmente, nos enfocamos en aquellos trastornos que son más comunes y estudiados en jóvenes, maximizando la probabilidad de encontrar evidencia metaanalítica, pero también podrían ser de interés otros trastornos mentales.

Pese a estas limitaciones, inherentes a la metodología de una revisión general y a los datos de ECA disponibles, este estudio proporciona la descripción más completa de la evidencia de ECA disponible sobre intervenciones farmacológicas, psicosociales y de estimulación cerebral para los principales trastornos psiquiátricos en la infancia y adolescencia. La gran cantidad de literatura revisada aquí puede orientar futuras investigaciones destinadas a abordar las deficiencias identificadas, así como la atención clínica actual y las pautas con respecto a la elección de intervenciones para los trastornos de salud mental en jóvenes, fusionando los datos de eficacia y aceptabilidad actuales con información sobre tolerabilidad y seguridad.

## AGRADECIMIENTOS

E.G. Ostinelli está financiado por National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility y el NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (beca BRC-1215-20005). Hay información complementaria sobre este estudio disponible en <https://osf.io/2awu4/>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
2. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin birth cohort study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203221.
3. Wang PS, Berglund P, Olfson M et al. Failure and delay in initial treatment contact after first onset of mental disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:603-13.
4. GBD 2017 Child and Adolescent Health Collaborators. Diseases, injuries, and risk factors in child and adolescent health, 1990 to 2017: findings from the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2017 Study. *JAMA Pediatr* 2019;173:e190337.

5. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018;5:727-38.
6. Pillay J, Boylan K, Carrey N et al. First- and second-generation antipsychotics in children and young adults: systematic review update. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2017.
7. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 2016;388:881-90.
8. Pagsberg AK, Tarp S, Glinborg D et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:191-202.
9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
10. Zhou X, Teng T, Zhang Y et al. Comparative efficacy and acceptability of anti-depressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:581-601.
11. Dobson E, Bloch M, Strawn J. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2019;80:17r12064.
12. James AC, Reardon T, Soler A et al. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD013162.
13. Huhn M, Tardy M, Spinelli LM et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706-15.
14. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-32.
15. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
16. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry* 2017;74:675-84.
17. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
18. Borenstein M, Hedges L, Higgins JPT et al. Comprehensive meta-analysis (Version 2.2.027). [www.meta-analysis.com/](http://www.meta-analysis.com/).
19. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88.
20. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017;12:e0180355.
21. Luan R, Mu Z, Yue F et al. Efficacy and tolerability of different interventions in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Front Psychiatry* 2017;8:229.
22. Otasowie J, Castells X, Ehimare UP et al. Tricyclic antidepressants for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;19:CD006997.
23. Punja S, Shamsseer L, Hartling L et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009996.
24. Sun C-K, Tseng P-T, Wu C-K et al. Therapeutic effects of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in children with borderline intellectual functioning or intellectual disability: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9:15908.
25. Battagliese G, Caccetta M, Ines O et al. Behaviour research and therapy cognitive-behavioral therapy for externalizing disorders: a meta-analysis of treatment effectiveness. *Behav Res Ther* 2015;75:60-71.
26. Faraone SV, Biederman J, Roe C. Comparative efficacy of Adderall and methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:468-73.
27. Van Doren J, Arns M, Heinrich H et al. Sustained effects of neurofeedback in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;28:293-305.
28. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D et al. Cognitive training for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:164-74.
29. Daley D, Van Der Oord S, Ferrin M et al. Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:835-47.
30. Bikic A, Reichow B, McCauley SA et al. Meta-analysis of organizational skills interventions for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 2017;52:108-23.
31. Mulqueen JM, Bartley CA, Bloch MH. Meta-analysis: parental interventions for preschool ADHD. *J Atten Disord* 2015;19:118-24.
32. Cortese S, Ferrin M, Brandeis D et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:444-55.
33. Bussalib A, Congedo M, Barthélemy Q et al. Clinical and experimental factors influencing the efficacy of neurofeedback in ADHD: a meta-analysis. *Front Psychiatry* 2019;10:35.
34. Stuehler M, Munda B, Svab V et al. Comparative efficacy and acceptability of atomoxetine, lisdexamfetamine, bupropion and methylphenidate in treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a meta-analysis with focus on bupropion. *J Affect Disord* 2015;178:149-59.
35. Faraone SV, Biederman J. Efficacy of Adderall® for attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis. *J Atten Disord* 2002;6:69-75.
36. Schachter HM, Pham B, King J et al. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001;165:1475-88.
37. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:174-87.
38. Coghill DR, Seth S, Pedroso S et al. Effects of methylphenidate on cognitive functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a systematic review and a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2014;76:603-15.
39. Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009885.
40. Bangs ME, Wietecha LA, Wang S et al. Meta-analysis of suicide-related behavior or ideation in child, adolescent, and adult patients treated with atomoxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:426-34.
41. Hirota T, Schwartz S, Correll C. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:153-73.
42. Storebø OJ, Andersen ME, Skoog M et al. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD008223.
43. Fallah MS, Shaikh MR, Neupane B et al. Atypical antipsychotics for irritability in pediatric autism: a systematic review and network meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019;29:168-80.
44. Maneeton N, Maneeton B, Putthitsri S et al. Aripiprazole in acute treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:3063-72.
45. Yu Q, Li E, Li L et al. Efficacy of interventions based on applied behavior analysis for autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2020;17:432-43.
46. Oono IP, Honey EJ, McConachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD). *BJPsych Adv* 2016;22:146.
47. Parsons L, Cordier R, Munro N et al. A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder. *PLoS One* 2017;12:e0172242.
48. Kreslins A, Robertson AE, Melville C. The effectiveness of psychosocial interventions for anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2015;9:22.
49. Tarver J, Palmer M, Webb S et al. Child and parent outcomes following parent interventions for child emotional and behavioral problems in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Autism* 2019;23:1630-44.
50. Soares EE, Bausback K, Beard CL et al. Social skills training for autism spectrum disorder: a meta-analysis of in-person and technological interventions. *J Technol Behav Sci* (in press).

51. Postorino V, Sharp WG, McCracken CE et al. A systematic review and meta-analysis of parent training for disruptive behavior in children with autism spectrum disorder. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2017;20:391-402.
52. Maneeton N, Maneeton B, Putthitsri S et al. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1811-20.
53. Zhou MS, Nasir M, Farhat LC et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;60:35-45.
54. Murza KA, Schwartz JB, Hahs-Vaughn DL et al. Joint attention interventions for children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Lang Commun Disord* 2016;51:236-51.
55. Sturman N, Deckx L, van Driel ML. Methylphenidate for children and adolescents with autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;11:CD011144.
56. Fletcher-Watson S, McConnell F, Manola E et al. Interventions based on the Theory of Mind cognitive model for autism spectrum disorder (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD008785
57. Cohen D, Raffin M, Canitano R et al. Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: a Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Res Autism Spectr Disord* 2013;7:167-75.
58. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E et al. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014;44:948-57.
59. D'Alò GL, De Crescenzo F, Amato L et al. Acceptability, equity, and feasibility of using antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2020;20:561.
60. Ospina MB, Seida JK, Clark B et al. Behavioural and developmental interventions for autism spectrum disorder: a clinical systematic review. *PLoS One* 2008;3:e3755.
61. Reichow B, Steiner AM, Volkmar F et al. Social skills groups for people aged 6 to 21 with autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD008511.
62. Tachibana Y, Miyazaki C, Ota E et al. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS One* 2017;12:e0186502.
63. Nevill RE, Lecavalier L, Stratis EA. Meta-analysis of parent-mediated interventions for young children with autism spectrum disorder. *Autism* 2018; 22:84-98.
64. Spielmans GI, Gerwig K. The efficacy of antidepressants on overall well-being and self-reported depression symptom severity in youth: a meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2014;83:158-64.
65. Kato M, Hori H, Inoue T et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020;26:118-33.
66. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.
67. Watanabe N, Hunot V, Omori IM et al. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:84-95.
68. Cox GR, Callahan P, Churchill R et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD008324.
69. Dubicka B, Elvins R, Roberts C et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;197:433-40.
70. Klein JB. Cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: a meta-analytic investigation of changes in effect-size estimates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1403-13.
71. Skapinakis P, Caldwell D, Hollingworth W et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of pharmacological and psychological interventions for the management of obsessive-compulsive disorder in children/adolescents and adults. *Health Technol Assess* 2016;20:1-392.
72. Maneeton N, Maneeton B, Karawekpanyawong N et al. Fluoxetine in acute treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry* 2020;74:461-9.
73. McGuire JF, Piacentini J, Lewin AB et al. A meta-analysis of cognitive behavior therapy and medication for child obsessive-compulsive disorder: moderators of treatment efficacy, response, and remission. *Depress Anxiety* 2015;32:580-93.
74. Locher C, Koechlin H, Zion SR et al. Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and placebo for common psychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1011-20.
75. Geller D. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:1919-28.
76. Uhre CF, Uhre VF, Lønfeldt NN et al. Systematic review and meta-analysis: cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:64-77.
77. Johnco C, McGuire JF, Roper T et al. A meta-analysis of dropout rates from exposure with response prevention and pharmacological treatment for youth with obsessive compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2020;37:407-17.
78. Zhou X, Zhang Y, Furukawa TA et al. Different types and acceptability of psychotherapies for acute anxiety disorders in children and adolescents: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:41-50.
79. Wang Z, Whiteside SPH, Sim L et al. Comparative effectiveness and safety of cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy for childhood anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017;171:1049-56.
80. Zhang H, Zhang Y, Yang L et al. Efficacy and acceptability of psychotherapy for anxious young children a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nerv Ment Dis* 2017;205:931-41.
81. Sigurvinsdóttir AL, Jensfnudóttir KB, Baldvinsdóttir KD et al. Effectiveness of cognitive behavioral therapy (CBT) for child and adolescent anxiety disorders across different CBT modalities and comparisons: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry* 2020;74:168-80.
82. James A, James G, Cowdrey FA et al. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD013162.
83. Yang L, Zhou X, Pu J et al. Efficacy and acceptability of psychological interventions for social anxiety disorder in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2019;28:79-89.
84. Kreuze LJ, Pijnenborg GHM, de Jonge YB et al. Cognitive-behavior therapy for children and adolescents with anxiety disorders: a meta-analysis of secondary outcomes. *J Anxiety Disord* 2018;60:43-57.
85. Song P, Huang C, Wang Y et al. Comparison of desmopressin, alarm, desmopressin plus alarm, and desmopressin plus anticholinergic agents in the management of paediatric monosymptomatic nocturnal enuresis: a network meta-analysis. *BJU Int* 2019;123:388-400.
86. Caldwell PHY, Codarini M, Stewart F et al. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD002911.
87. Caldwell PHY, Sureshkumar P, Wong WCF. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD002117.
88. Caldwell PHY, Nankivell G, Sureshkumar P. Simple behavioural interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003637.
89. Buckley BS, Sanders CD, Spinelli L et al. Conservative interventions for treating functional daytime urinary incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9:CD012367.
90. Deshpande AV, Caldwell PH, Sureshkumar P. Drugs for nocturnal enuresis in children (other than desmopressin and tricyclics). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002238.
91. Peng CCH, Yang SSD, Austin PF et al. Systematic review and meta-analysis of alarm versus desmopressin therapy for pediatric monosymptomatic enuresis. *Sci Rep* 2018;8:16755.
92. Seida JC, Schouten JR, Mousavi SS et al. First- and second- generation antipsychotics for children and young adults: comparative effectiveness. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.
93. Loy J, Merry S, Hetrick S et al. Atypical antipsychotic drugs for disruptive behaviour disorders in children and youths. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD008559.
94. Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D et al. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry* 2015;60:52-61.
95. Ipser J, Stein DJ. Systematic review of pharmacotherapy of disruptive behavior disorders in children and adolescents. *Psychopharmacology* 2007;191:127-40.
96. McGuire C, Hassiotis A, Harrison B et al. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2015;15:303.
97. Zeeck A, Herpertz-Dahlmann B, Friederich HC et al. Psychotherapeutic treatment for anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry* 2018;9:158.
98. Couturier J, Kimber M, Szatmari P. Efficacy of family-based treatment for adolescents with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2013;46:3-11.

99. Fisher CA, Skocic S, Rutherford KA et al. Family therapy approaches for anorexia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD004780.
100. van den Berg E, Houtzager L, de Vos J et al. Meta-analysis on the efficacy of psychological treatments for anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2019;27:331-51.
101. Linardon J, Wade TD, de la Piedad Garcia X et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2017;85:1080-94.
102. Krause M, Zhu Y, Huhn M et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:659-74.
103. Arango C, Ng-Mak D, Finn E et al. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2020;29:1195-205.
104. Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Pharmacol* 2013;45:439-46.
105. Kumar A, Datta SS, Wright SD et al. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD009582.
106. Maneeton B, Putthisri S, Maneeton N et al. Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13: 1023.
107. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V et al. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* 2016;191:187-208.
108. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:749-62.
109. Jochim J, Rifkin-Zybutz R, Geddes J et al. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD004052.
110. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A et al. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:884-93.
111. Yu L, Yan J, Wen F et al. Revisiting the efficacy and tolerability of topiramate for tic disorders: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2020;30:316-25.
112. Hollis C, Pennant M, Cuenca J et al. Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. *Health Technol Assess* 2016;20:1-450.
113. Zheng W, Li X, XIang Y et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2016;31:11-8.
114. Freeman K, Riley A, Duke D et al. Systematic review (and meta-analysis) of behavioral interventions for fecal incontinence with constipation. *J Pediatr Psychol* 2014;39:887-902.
115. Brazzelli M, Griffiths P, Cody JT et al. Behavioural and cognitive interventions with or without other treatments for the management of faecal incontinence in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD0022400.
116. Miyahara M, Si H, Pridham L et al. Task-oriented interventions for children with developmental coordination disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD010914.
117. Gillies D, Taylor F, Gray C et al. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents (Review). *Evid Based Child Health* 2013;8:1004-116.
118. Scotto Rosato N, Correll CU, Pappadopulos E et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines II. Treatments and ongoing management. *Pediatrics* 2012;129:e1577-86.
119. Knapp P, Chait A, Pappadopulos E et al. Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines I. Engagement, assessment, and management. *Pediatrics* 2012;129:e1562-76.
120. Findling RL, Robb A, McNamara NK et al. Lithium in the acute treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2020;126:885-94.
121. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;269:154-84.
122. DelBello MP, Goldman R, Phillips D et al. Efficacy and safety of lurasidone in children and adolescents with bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:1015-25.
123. Detke HC, DelBello MP, Landry J et al. Olanzapine/fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:217-24.
124. Skarphedinsson G, Hanssen-Bauer K, Kornør H et al. Standard individual cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: a systematic review of effect estimates across comparisons. *Nord J Psychiatry* 2015;69:81-92.
125. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18: 20-8.
126. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smart-phone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
127. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
128. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.

DOI:10.1002/wps.20881

# Psicopatología internalizante y mortalidad por todas las causas: comparación de la predicción del riesgo transdiagnóstica frente a la basada en el diagnóstico

Hyunsik Kim<sup>1</sup>, Nicholas A. Turiano<sup>2</sup>, Miriam K. Forbes<sup>3</sup>, Roman Kotov<sup>4</sup>, Robert F. Krueger<sup>5</sup>, Nicholas R. Eaton<sup>6</sup>; HiTOP Utility Workgroup\*

<sup>1</sup>Department of Psychology, Sogang University, Seoul, South Korea; <sup>2</sup>Department of Psychology, West Virginia University, Morgantown, WV, USA; <sup>3</sup>Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, NSW, Australia; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Stony Brook University, Stony Brook, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Department of Psychology, University of Minnesota, Minneapolis, MI, USA; <sup>6</sup>Department of Psychology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA

\*Los miembros del Grupo de Trabajo sobre la Utilidad de HiTOP (HiTOP Utility Workgroup) se enumeran en el Apéndice

*Estudios previos han documentado la utilidad de un factor de internalización transdiagnóstico para predecir resultados futuros importantes (por ejemplo, diagnósticos posteriores de trastornos mentales). Sin embargo, hasta la fecha, en ningún estudio se ha investigado si un factor de internalización predice el riesgo de mortalidad. Asimismo, aunque estudios previos sobre el riesgo de mortalidad han resaltado sus asociaciones con trastornos de internalización específicos, ningún estudio ha evaluado cómo el factor de internalización transdiagnóstico frente a la varianza específica del trastorno predice de manera diferente ese riesgo. Los objetivos principales de este estudio fueron explorar: a) si el factor de internalización predice el riesgo de mortalidad, b) si las psicopatologías de internalización específicas predicen de manera singular el riesgo de mortalidad más allá del factor de internalización transdiagnóstico, y c) si hay una interacción significativa de la internalización con la salud autoinformada en la predicción del riesgo de mortalidad. Utilizamos una muestra nacional de gran tamaño de adultos estadounidenses del MIDUS (Midlife in the United States), un estudio longitudinal que examinó el desarrollo de la mediana edad de individuos en múltiples olas entre 1995 y 2015. Se analizaron los datos de 6.329 participantes que completaron la entrevista telefónica y el cuestionario autoadministrado MIDUS 1 (1995-1996) y luego fueron objeto de seguimiento hasta el 31 de octubre de 2015 o hasta su fallecimiento. Para investigar la asociación entre el riesgo de internalización y de mortalidad, utilizamos el modelo de riesgos proporcionales semiparamétricos de Cox, en el que el tiempo de supervivencia fue sujeto a regresión en un factor de internalización latente. Los hallazgos generales indican que un factor de internalización transdiagnóstico predice significativamente el riesgo de mortalidad durante un periodo de 20 años (cociente de riesgos HR=1,12; IC del 95%: 1,05-1,16; p<0,01) y que la internalización tiene mejor desempeño que la varianza específica del trastorno (por ejemplo, depresión-varianza específica) en la predicción de dicho riesgo. Además, hubo una interacción significativa entre la internalización transdiagnóstica y la salud autoinformada, por lo que la psicopatología internalizante tuvo una asociación específica con la muerte precoz para individuos con excelente estado de salud autoinformado (HR=1,50; IC 95%: 1,17-1,84; p<0,05). Esto resalta la utilidad clínica de utilizar el factor de internalización transdiagnóstico para predecir un resultado futuro importante, y apoya el argumento de que la psicopatología internalizante puede ser un riesgo significativo para explorar en la práctica de la salud pública.*

**Palabras clave:** Factor de internalización, mortalidad, predicción transdiagnóstica, predicción basada en el diagnóstico, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, neuroticismo.

(Kim H, Turiano NA, Forbes MK, Kotov R, Krueger RF, Eaton NR; HiTOP Utility Workgroup. Internalizing psychopathology and all-cause mortality: a comparison of transdiagnostic vs. diagnosis-based risk prediction. *World Psychiatry* 2021;20:276–282)

Numerosos estudios han informado que las personas con síntomas depresivos o de ansiedad tienen más riesgo de presentar diversos trastornos de la salud física posteriormente, en comparación con individuos sin esos síntomas. Por ejemplo, los síntomas de depresión se asocian con una mayor disminución del rendimiento físico en las últimas etapas de la vida<sup>1</sup>, mayor riesgo de desarrollar diversas formas de enfermedad cardiovascular<sup>2,3</sup>, y un riesgo excesivo de desarrollar algunas formas de cáncer<sup>4</sup>. Por otra parte, los síntomas de ansiedad por separación en la infancia predicen una mala salud física en las etapas posteriores del desarrollo<sup>5</sup>; los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se asocian a riesgo de enfermedad coronaria<sup>6</sup>; y el TAG y los síntomas de trastorno de estrés postraumático predicen longitudinalmente una longitud más corta de los telómeros de los leucocitos (un biomarcador de enfermedades relacionadas con la edad)<sup>7</sup>.

No es sorprendente que varios estudios hayan informado la asociación de la depresión y/o ansiedad con un mayor riesgo de mortalidad<sup>8-10</sup>. Por ejemplo, utilizando el análisis de supervivencia, un estudio investigó la tasa de mortalidad en una numerosa cohorte de población danesa (N=5.103.699), e informó que las personas con depresión unipolar tenían mayor riesgo de muerte prematura<sup>11</sup>. En varios estudios también se observó que individuos

con síntomas de ansiedad estaban expuestos a mayor riesgo de muerte prematura<sup>12,13</sup>. Asimismo, algunos estudios han indicado que individuos con un mayor nivel de neuroticismo, un rasgo de personalidad estrechamente relacionado con trastornos del estado de ánimo y ansiedad<sup>14</sup>, también tienen mayor riesgo de mortalidad<sup>15,16</sup>.

Aunque informativa, una limitación importante de la investigación previa es que se enfocó principalmente en cómo los constructos de diagnóstico categórico específico se asociaban con el riesgo de mortalidad, mientras que ha habido evidencia creciente que respalda la utilidad de una conceptualización dimensional de la psicopatología<sup>17-21</sup>. De acuerdo con este último enfoque, cada trastorno mental puede conceptualizarse como una manifestación de relativamente pocas dimensiones transdiagnósticas subyacentes, lo que explica la coexistencia entre varios trastornos (es decir, comorbilidad). Por ejemplo, el trastorno depresivo mayor (TDM) y el TAG tienden a coexistir con más frecuencia de lo atribuible a la casualidad<sup>22</sup>. Esto puede indicar que están altamente correlacionados a través del factor de internalización transdiagnóstico. De hecho, en numerosos estudios se ha informado que el factor de internalización explica los puntos en común entre diversos trastornos del estado de ánimo y de ansiedad<sup>22-25</sup>.

Este marco brinda la oportunidad de investigar cómo el factor de internalización transdiagnóstico, en comparación con formas específicas de patología de internalización (por ejemplo, categorías diagnósticas), se asocia con el riesgo de mortalidad<sup>26</sup>. Algunos estudios previos han sugerido una posible asociación de la varianza común entre varios trastornos de internalización con ese riesgo<sup>15,27,28</sup>. Por ejemplo, Mirza et al<sup>27</sup> informaron que la relación entre los síntomas de ansiedad y el riesgo de mortalidad ya no era significativa después del ajuste con respecto a síntomas de depresión concomitante. Este hallazgo parece indicar que es la varianza común que comparte la ansiedad con la depresión lo que conduce a una mayor mortalidad, y que la varianza específica del trastorno de ansiedad puede no predecir el riesgo de mortalidad de manera significativa una vez que se controla la depresión comórbida.

Tiene varias ventajas utilizar el factor de internalización transdiagnóstico como predictor. Investigaciones anteriores han mostrado una invariancia estructural notable de la internalización en diferentes muestras<sup>29</sup>, una alta estabilidad a largo plazo de la internalización a lo largo del tiempo<sup>30</sup> y una validez predictiva notable para resultados futuros importantes (por ejemplo, diagnósticos posteriores de trastorno mental)<sup>30-32</sup>. Dados estos hallazgos, la internalización transdiagnóstica podría ser un predictor confiable y sólido del riesgo de mortalidad.

También es probable que la relación anticipada entre internalización transdiagnóstica y riesgo de mortalidad esté moderada por otros factores. Un posible moderador es la propia salud autoinformada, dado que algunos estudios previos sugirieron que la asociación de depresión y neuroticismo con el riesgo de mortalidad variaba según el estado de salud autonotificado<sup>11,15</sup>.

Teniendo en cuenta toda la investigación expuesta anteriormente, las principales limitaciones de la literatura previa son que: a) ningún estudio ha investigado si una dimensión de internalización transdiagnóstica predice de manera significativa el riesgo de mortalidad; y b) los estudios previos se han centrado en las asociaciones de constructos diagnósticos individuales con ese riesgo, dejando poco claro si estos constructos tienen una asociación general o específica y única con la mortalidad temprana<sup>8,9,11,28,33</sup>. Esto subraya la necesidad de comparar la predicción del riesgo de mortalidad de la varianza compartida de varios trastornos de internalización (es decir, internalización transdiagnóstica) *versus* la varianza específica (única) de cada trastorno, para determinar qué predictor es más sólido.

Los objetivos principales del presente estudio fueron: a) investigar si el factor de internalización transdiagnóstico predice el riesgo de mortalidad en una muestra de probabilidad longitudinal de adultos estadounidenses; b) comparar la utilidad del factor de internalización transdiagnóstico *versus* la varianza específica del trastorno en la predicción de ese riesgo; y c) analizar si la salud física autoevaluada modera la asociación entre internalización y mortalidad temprana.

## MÉTODOS

### Participantes

En este estudio se utilizó una amplia muestra nacional de adultos estadounidenses del estudio MIDUS (*Midlife in the United States*)<sup>34</sup>, que es un estudio longitudinal que examina el desarrollo de individuos de mediana edad a través de múltiples rondas. Nuestro estudio utilizó inicialmente información sobre los 7.108 partici-

pantes que fueron reclutados en la encuesta inicial de MIDUS 1 (1995-1996). Para ser incluidos en la muestra final, los participantes debían completar la entrevista telefónica MIDUS 1 y el cuestionario autoadministrado, que generó la muestra analítica final de 6.329 individuos (edad media: 46,77±12,92 años; 52,64% mujeres; 88,04% blancos; 4,90% afroamericanos).

Estos individuos fueron objeto de seguimiento hasta el 31 de octubre de 2015 o hasta su fallecimiento. Un total de 1.234 personas fallecieron durante el periodo del estudio (es decir, de 1995 a 2015). El tiempo medio de supervivencia de todos los participantes fue 19,23±4,16 años. El tiempo medio de supervivencia de los fallecidos fue de 11,50±5,28 años.

### Medidas

Para modelar un factor de internalización transdiagnóstico, incluimos puntuaciones de síntomas continuos para TDM, TAG, trastorno de pánico y neuroticismo. Los síntomas de TDM, TAG y trastorno de pánico de los últimos 12 meses se midieron utilizando la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta - Formato Breve (CIDI-SF) versión 10, cuya buena fiabilidad y validez diagnóstica han sido notificadas por múltiples estudios<sup>35-37</sup>. El neuroticismo se evaluó utilizando la subescala relevante de las Escalas de Personalidad de Inventario del Desarrollo de la Mediana Edad, cuya consistencia interna se ha visto que es satisfactoria (alfa de Cronbach = 0,74)<sup>38</sup>.

Elegimos seis covariables con base en los siguientes criterios: a) si una determinada covariable se había identificado previamente con probabilidad de influir en el riesgo de mortalidad; y b) si había una tasa de respuesta suficientemente grande para una determinada covariable (más de 6.000 respuestas). Con base en estos criterios, las seis covariables elegidas fueron: edad (variable estandarizada), edad al cuadrado, género (variable binaria), nivel de educación (fluctuó de 1 a 12, en que los mayores números indicaban niveles educativos más altos), antecedente de trastorno grave de salud (variable continua que fluctuó de 0 a 3, en que las puntuaciones más altas indican un trastorno más grave de salud física), y riesgo familiar de cardiopatía (variable binaria).

### Análisis

Para investigar la asociación entre el factor de internalización transdiagnóstico y el riesgo de mortalidad, utilizamos el modelo de Cox de riesgos proporcionales semiparamétrico. Este modelo hace menos suposiciones sobre la distribución del tiempo de supervivencia que los modelos paramétricos (por ejemplo, modelos de Weibull, exponenciales), lo que permite estimar los coeficientes de regresión y los cocientes de riesgos (HR) aunque no se especifique el riesgo inicial. Esta ventaja lo convierte en una opción práctica y razonable.

Para modelar el factor de internalización transdiagnóstico, utilizamos el análisis factorial confirmatorio (CFA), que incluye cuatro indicadores (TDM, TAG, trastorno de pánico y neuroticismo) evaluados en MIDUS 1. Este modelo de internalización (estimado a partir de estos mismos datos y variables indicadoras) fue previamente identificado como invariante en las diferentes cohortes de edad y estable en el tiempo<sup>39</sup>. Después de modelar la internalización, guardamos las puntuaciones de los factores para incluirlas en el modelo de regresión de Cox principal.

El enfoque de puntuación de factores puede plantear un problema de indeterminación de factores. Para mitigar este problema, verificamos una vez más el índice de determinación de los factores, que se calculó mediante la correlación entre las puntuaciones estimadas y reales de los factores (que van de 0 a 1; cuanto mayor es la puntuación, mejor representación de las puntuaciones de los factores verdaderos).

Realizamos el análisis de supervivencia utilizando la estimación de máxima probabilidad con errores estándar robustos (MLR), con la variable de internalización latente estandarizada para tener una varianza de 1 y una media de 0. Todos los análisis se realizaron en Mplus versión 8.0.

A fin de comparar la validez predictiva de internalizar versus la varianza única del trastorno, parametrizamos un factor de varianza residual explícito para cada uno de los tres trastornos de internalización y el neuroticismo (es decir, la varianza única que queda en cada indicador después de que la varianza común se explica por la variable de internalización latente). A continuación guardamos las puntuaciones de los factores de internalización transdiagnóstica y los cuatro factores residuales de constructo, y realizamos una regresión del tiempo de supervivencia tanto en las puntuaciones de los factores de internalización como de los factores residuales de forma simultánea.

## RESULTADOS

El supuesto clave que plantea la regresión de Cox es que el efecto multiplicativo de cada predictor sobre la función de riesgo permanece constante en el tiempo (supuesto de riesgos proporcionales)<sup>40,41</sup>. Pusimos a prueba este supuesto evaluando la interacción tiempo por covariables, que ha resultado potente para detectar la no proporcionalidad<sup>42</sup>. Este método implicó crear el término de interacción de internalización x tiempo de función de supervivencia, incluyéndolo en un modelo de Cox con internalización, y poniendo a prueba la significancia del término interacción. El resultado mostró que el término interacción no fue significativo (HR=1,01; IC del 95%: 0,99-1,01), lo que indicó que no se cumplió el supuesto de riesgos proporcionales.

Primeramente examinamos cómo cada uno de los cuatro indicadores evaluados en MIDUS 1 (TDM, TAG, trastorno de pánico y neuroticismo) se asociaba con el riesgo de mortalidad mediante el empleo de la regresión jerárquica. Se llevaron a cabo un conjunto de cuatro modelos de regresión jerárquica de dos etapas en las que se ingresaron todas las covariables en la etapa 1 y cada uno de los indicadores se ingresó, uno cada vez, en la etapa dos. Los resultados mostraron que el TDM, el TAG y el neuroticismo predecían significativamente el riesgo de mortalidad en este modelo, no así el trastorno de pánico (Tabla 1).

Luego examinamos si el factor de internalización transdiagnóstico predecía el riesgo de mortalidad. Nuestro modelo CFA de internalización mostró un ajuste excelente a los datos: raíz cuadrada de la media del error de aproximación (RMSEA) = 0,008; índice de ajuste comparativo (CFI) = 0,999; índice de Tucker-Lewis (TLI) = 0,998. El índice de determinación de factores para nuestro modelo CFA fue 0,78, que reflejaba el umbral recomendado de 0,80 para indicar que un modelo es “adecuado para la mayoría de los propósitos científicos”<sup>43</sup>. El análisis de regresión de Cox mostró que la internalización predecía de manera significativa y positiva el riesgo de mortalidad (HR=1,12; IC del 95%: 1,05-1,16;  $p<0,01$ ), después del ajuste con respecto a edad, edad al cuadrado, género, nivel de educación, antecedente de enfermedad grave y riesgo familiar de cardiopatía (Tabla 2).

A fin de comparar la predicción del riesgo de mortalidad a partir de la varianza compartida de los trastornos de internalización (es decir, la internalización transdiagnóstica) y la varianza específica del trastorno, efectuamos una regresión de la mortalidad en la internalización y la varianza residual de TDM, TAG, trastorno de pánico y neuroticismo de forma simultánea en el modelo de regresión de Cox (Figura 1). Los resultados mostraron que la internalización predecía significativamente el riesgo de mortalidad en todos los análisis (HR fluctuó de 1,11 a 1,14), mientras que no lo predecían los residuales de TDM (HR=1,02; IC del 95%: 0,98-1,06), TAG (HR=1,01; IC del 95%: 0,94-1,09), pánico (HR=0,94; IC del 95%: 0,88-1,00) y neuroticismo (HR=1,02; IC del 95%: 0,92-1,12) (Tabla 3).

A continuación examinamos cómo las asociaciones iniciales de TDM, TAG y neuroticismo con el riesgo de mortalidad (el trastorno

**Tabla 1** Análisis de regresión jerárquica de trastornos de internalización individuales que predicen el riesgo de mortalidad (coeficientes de regresión con IC del 95%)

	Etapa 1	Etapa 2			
		TDM	TAG	PAN	NEURO
Edad	8,39 (8,19-8,59)***	8,69 (8,49-8,89)***	8,52 (8,32-8,73)***	8,47 (8,27-8,67)***	8,66 (8,45-8,86)***
Edad al cuadrado	0,94 (0,66-1,21)	0,94 (0,66-1,21)	0,94 (0,66-1,21)	0,94 (0,66-1,21)	0,94 (0,66-1,20)
Género	0,75 (0,63-0,88)***	0,74 (0,62-0,86)***	0,75 (0,63-0,87)***	0,75 (0,63-0,87)***	0,75 (0,63-0,87)***
Nivel de educación	0,82 (0,76-0,88)***	0,82 (0,76-0,88)***	0,82 (0,76-0,88)***	0,82 (0,76-0,88)***	0,82 (0,76-0,88)***
Antecedente de enfermedad física	1,52 (1,45-1,60)***	1,51 (1,43-1,58)***	1,52 (1,44-1,59)***	1,52 (1,44-1,59)***	1,50 (1,43-1,58)***
Riesgo familiar de cardiopatía	1,23 (1,12-1,35)**	1,23 (1,12-1,35)**	1,23 (1,12-1,35)**	1,23 (1,12-1,35)**	1,23 (1,12-1,35)**
TDM		1,06 (1,02-1,09)**			
TAG			1,08 (1,02-1,15)*		
PAN				1,03 (0,96-1,09)	
NEURO					1,12 (1,02-1,21)*

TDM, trastorno depresivo mayor; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; PAN, trastorno de pánico; NEURO, neuroticismo.

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ .

**Tabla 2** Resultados de los modelos de regresión de Cox sobre el efecto del cambio en la internalización en el riesgo de mortalidad

Predictor	Cociente de riesgo (IC del 95%)
Edad	5,50 (5,29-5,71)***
Edad al cuadrado	0,95 (0,75-1,16)
Género	1,28 (1,18-1,37)***
Nivel de educación	0,86 (0,81-0,91)***
Antecedente de enfermedad física	1,37 (1,31-1,44)***
Riesgo familiar de cardiopatía	1,18 (1,09-1,28)***
Internalización	1,12 (1,05-1,16)**
AIC	10.588,07
BIC	10.635,26

AIC, criterio de información de Akaike; BIC, criterio de información bayesiano. \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

de pánico no predijo significativamente ese riesgo) se atenuaban al efectuar el ajuste con respecto a la internalización. En comparación con los resultados del análisis de regresión jerárquica, el análisis de validez predictiva comparativa mostró que los grados en que TDM, TAG y neuroticismo predecían el riesgo de mortalidad se atenuaban, respectivamente, en 67,2%; 86,9% y 87,1%, respectivamente, cuando se tenía en cuenta su varianza compartida capturada en la internalización.

Para examinar si la asociación entre internalización y riesgo de mortalidad era moderada por el estado de salud autoevaluado por los individuos, creamos un término de interacción y lo incluimos en nuestro modelo de regresión de Cox siguiendo el método utilizado por Gale et al<sup>15</sup>. Luego comparamos los modelos con y sin el término interacción. Los resultados mostraron que el criterio de información bayesiano (BIC) fue menor para el modelo con el término interacción incluido (BIC=10622,6) que para el modelo sin el término interacción (BIC=10635,3). Las diferencias de BIC de 10 entre los dos modelos indican probabilidades posteriores de 150:1 a favor del modelo con BIC superior (inferior).

Dada la significancia estadística del término interacción, analizamos más a fondo la asociación de internalización con riesgo de mortalidad estratificado según el nivel de salud física autoevaluado (la escala de 5 puntos varió de deficiente a excelente, siendo 5

excelente). Los resultados mostraron que la internalización predecía significativamente el riesgo de mortalidad específicamente entre individuos cuya salud física autoevaluada era excelente (HR=1,50; IC del 95%: 1,17-1,84;  $p < 0,05$ ), pero no en individuos con peor salud física autoevaluada (Tabla 4).

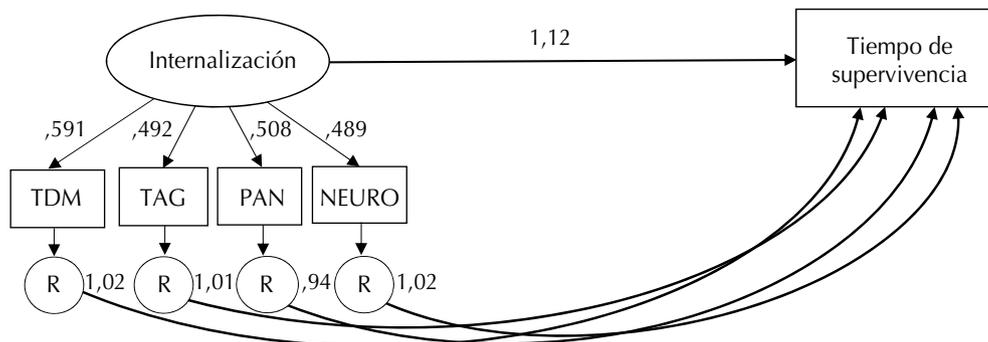
## DISCUSIÓN

### Internalización y riesgo de mortalidad

El objetivo principal de nuestro estudio fue investigar la asociación entre un factor de internalización transdiagnóstico y el riesgo de mortalidad. Nuestros hallazgos muestran que los niveles más altos de patología internalizante se asocian con un riesgo de mortalidad significativamente mayor, incluso después de ajustar las covariables que se sabe que afectan a dicho riesgo (por ejemplo, edad, género, nivel de educación, riesgo familiar de enfermedad cardíaca, antecedente de enfermedad grave). Hubo un aumento del 12,3% en la tasa de mortalidad por cada incremento de una unidad de desviación estándar en el nivel del factor de internalización. Estos hallazgos son consistentes con el estrecho vínculo previamente informado entre los trastornos de internalización individuales y las altas tasas de mortalidad<sup>8-11,28,33,44</sup>, pero nuestro estudio es el primero en demostrar que es un factor de internalización transdiagnóstico el que predice el riesgo de mortalidad, más que la varianza que es exclusiva de TDM, TAG, pánico o neuroticismo.

Hay varias explicaciones posibles de por qué las tasas de mortalidad son más altas en individuos con niveles más elevados de internalización. Una posibilidad es a través del afrontamiento desadaptativo. Dado que el individuo con alta internalización experimenta afectos negativos crecientes, puede tratar de manejar sus emociones negativas a través de un afrontamiento poco saludable, como el consumo excesivo de alcohol o el abuso de drogas. De hecho, se ha propuesto un modelo de proceso de internalización<sup>45</sup>, en el que los síntomas de internalización precoces y persistentes conducen a los individuos a consumir sustancias como medio de afrontamiento. Los problemas con el abuso de sustancias y alcohol tienden a surgir después de la exposición a un trauma<sup>46</sup>, lo que también tiene efectos negativos añadidos sobre la salud mental y física.

También es posible que la internalización prediga el riesgo de mortalidad por inactividad física. Las personas con psicopa-



**Figura 1** Análisis comparativo de validez predictiva. Las flechas que fluyen desde el factor de internalización latente a sus indicadores representan cargas factoriales, que fueron todas estadísticamente significativas con  $p < 0,001$ . La flecha que va desde la internalización hasta el tiempo de supervivencia representa el cociente de riesgo del modelo de regresión de Cox, que fue significativo a un valor de  $p < 0,01$ . Las flechas que van desde cada varianza residual hasta el tiempo de supervivencia representan los cocientes de riesgo de cada modelo de regresión de Cox, de los que ninguno fue significativo. TDM, trastorno depresivo mayor; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; PAN, trastorno de pánico; NEURO, neuroticismo; R, varianza residual.

**Tabla 3** Resultados del análisis comparativo de la validez predictiva (cocientes de riesgo con IC del 95%)

	Modelos			
	Internalización vs. TDM	Internalización vs. TAG	Internalización vs. PAN	Internalización vs. NEURO
Edad	5,48 (5,28-5,69)***	5,49 (5,28-5,71)***	5,47 (5,26-5,69)***	5,50 (5,29-5,72)***
Edad al cuadrado	0,95 (0,74-1,17)	0,95 (0,75-1,17)	0,95 (0,74-1,17)	0,95 (0,75-1,17)
Género	1,27 (1,18-1,37)***	1,27 (1,18-1,37)***	1,27 (1,17-1,37)***	1,28 (1,18-1,38)***
Nivel de educación	0,86 (0,81-0,92)***	0,86 (0,81-0,92)***	0,86 (0,81-0,92)***	0,86 (0,81-0,92)***
Antecedente de enfermedad física	1,37 (1,31-1,44)***	1,38 (1,31-1,44)***	1,37 (1,31-1,43)***	1,37 (1,31-1,43)***
Riesgo familiar de cardiopatía	1,18 (1,09-1,28)***	1,18 (1,09-1,28)***	1,18 (1,09-1,28)***	1,18 (1,09-1,28)***
Internalización	1,11 (1,03-1,18)**	1,12 (1,04-1,20)**	1,14 (1,07-1,22)***	1,12 (1,05-1,20)**
Residual de TDM	1,02 (0,98-1,06)			
Residual de TAG		1,01 (0,94-1,09)		
Residual de PAN			0,94 (0,88-1,00)	
Residual de NEURO				1,02 (0,92-1,12)

TDM, trastorno depresivo mayor; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; PAN, trastorno de pánico; NEURO, neuroticismo.

\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

**Tabla 4** Resultados de los modelos de regresión de Cox del efecto del cambio en la internalización sobre el riesgo de mortalidad estratificado según la salud física auto notificada (cocientes de riesgo con IC del 95%)

	Salud excelente (N=1.217)	Salud muy buena (N=2.506)	Salud buena (N=2.386)	Salud regular (N=796)	Salud mala (N=192)
Edad	7,86 (7,21-8,51)***	2,59 (2,36-2,83)***	2,69 (2,50-2,87)***	2,28 (2,04-2,53)***	1,86 (1,57-2,15)***
Edad al cuadrado	1,16 (0,54-1,78)	0,98 (0,72-1,23)	1,09 (0,87-1,32)	0,91 (0,63-1,20)	0,77 (0,43-1,12)
Género	1,11 (0,81-1,4)	1,14 (1,04-1,24)**	1,14 (1,05-1,22)**	1,22 (1,10-1,34)**	1,07 (0,88-1,26)
Nivel de educación	0,88 (0,75-1,02)	0,92 (0,82-1,02)	0,86 (0,77-0,95)**	0,97 (0,85-1,09)	1,02 (0,84-1,19)
Antecedente de enfermedad física	1,54 (1,33-1,75)***	1,06 (1,00-1,13)*	1,19 (1,11-1,26)***	1,19 (1,07-1,31)**	1,23 (1,03-1,44)*
Riesgo familiar de cardiopatía	1,54 (1,26-1,82)**	1,03 (0,93-1,13)	1,12 (1,03-1,20)**	1,05 (0,94-1,16)	1,01 (0,83-1,18)
Internalización	1,50 (1,17-1,84)*	1,04 (0,93-1,14)	1,04 (0,93-1,16)	1,04 (0,89-1,19)	0,82 (0,59-1,06)

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

tología internalizante tienden a ser físicamente inactivas<sup>47,48</sup>, lo que puede dar lugar a resultados adversos para la salud física, que eventualmente resulta en altas tasas de mortalidad. De hecho, diversos estudios previos indicaron que la inactividad física es uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares<sup>49-51</sup>, y que realizar una actividad regular puede reducir significativamente el riesgo de muerte prematura<sup>52,53</sup>.

Además, las personas con altos niveles de internalización tienen más probabilidades de experimentar varios resultados vitales adversos, como desempleo<sup>54</sup>, problemas matrimoniales<sup>55,56</sup>, funcionamiento social deficiente<sup>57,58</sup> y mala calidad de vida<sup>57,59</sup>, que pueden desempeñar un papel como factores mediadores en la relación entre internalización y alto riesgo de mortalidad.

### La superior validez predictiva del factor de internalización transdiagnóstico

Contrariamente a la suposición subyacente de los sistemas de diagnóstico tradicionales de que cada trastorno mental es una entidad definida, muchos trastornos de internalización coexisten con más frecuencia de lo esperado por casualidad. Una relación significativa entre un trastorno de internalización específico y un

alto riesgo de mortalidad se puede atribuir a la varianza única de ese trastorno o a la varianza común que el trastorno comparte con otros trastornos de internalización (es decir, el factor de internalización transdiagnóstico). Hasta donde sabemos, nuestro estudio es el primero en explorar cuál de estas dos fuentes predice de manera más significativa el riesgo de mortalidad. Nuestros hallazgos muestran que, cuando el factor de internalización tiene en cuenta las similitudes entre los constructos de diagnóstico individuales, la varianza única que es específica de cada constructo ya no predice el riesgo de mortalidad de manera significativa. Por lo tanto, las asociaciones significativas entre patologías de internalización específicas y el riesgo de mortalidad informadas en estudios anteriores pueden atribuirse en gran medida a un factor de internalización subyacente.

Es de destacar que la internalización representó el 34,93% de la varianza en el TDM (es decir, el 65,07% de la varianza fue específico del TDM), el 24,21% en el TAG (es decir, el 75,79% de la varianza fue específico del TAG), el 25,81% en el trastorno de pánico (es decir, el 74,19% de la varianza era específica del trastorno de pánico) y el 23,91% en el neuroticismo (es decir, el 76,09% de la varianza era específica del neuroticismo). Sin embargo, ninguna de esas varianzas específicas de trastorno predijo significativamente el riesgo de mortalidad.

Vale la pena especular más sobre por qué el riesgo de mortalidad se predijo principalmente por los puntos en común entre las patologías internalizantes en lugar de por la varianza residual de cada constructo internalizante. Estudios previos que analizaron la estabilidad de varios constructos diagnósticos informaron de una inestabilidad a largo plazo de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad<sup>60-62</sup>. Dada la naturaleza transitoria de estos trastornos, los síntomas específicos del trastorno de internalización pueden no ser un predictor potente de los resultados a largo plazo. Por el contrario, una dimensión de internalización transdiagnóstica tiene una alta estabilidad temporal e invariancia estructural en el tiempo<sup>29,30</sup>, por lo que es un predictor prospectivo más fiable de resultados a largo plazo como la muerte.

Fue especialmente notable encontrar la asociación no significativa entre la varianza residual del neuroticismo y el riesgo de mortalidad, después de que la varianza común fue saturada por el factor de internalización. Aunque en diversos estudios previos se ha comunicado una conexión significativa entre neuroticismo y el riesgo de mortalidad<sup>15,16,28</sup>, nuestros hallazgos indican que tales efectos significativos pueden explicarse en gran medida por la varianza común que el neuroticismo comparte con otras patologías internalizantes, y que el neuroticismo en sí mismo puede no ser un predictor consistente del riesgo de mortalidad<sup>63</sup>.

### La interacción significativa entre internalización y estado de salud autonotificado

Es de destacar que la asociación significativa entre internalización y riesgo de mortalidad fue moderada por el estado de salud autonotificado por la persona. Es decir, la internalización predijo el riesgo de mortalidad en individuos cuya salud física autoinformada fue excelente, pero no en individuos con peor salud autoinformada. Los individuos con una excelente salud física autoevaluada están expuestos a un aumento del 50,2% en el riesgo de muerte prematura por cada incremento de 1 unidad de desviación estándar en el nivel de internalización, después del ajuste de otras covariables.

Esta interacción significativa entre la internalización y la salud autonotificada indica que los trastornos mentales internalizantes pueden no conferir riesgo adicional de muerte prematura a quienes tienen una mala salud física. Sin embargo, si los individuos en la actualidad están físicamente sanos, entonces es más probable que la psicopatología internalizante tenga efecto sobre el riesgo de mortalidad. Esto es consistente con hallazgos previos de que la asociación entre patologías de internalización individual y riesgo de mortalidad fue moderada por el estado de salud autonotificado por la persona<sup>11,15</sup>. Es probable que la salud autoinformada sea un predictor potente de la mortalidad, que covaría estrechamente con la internalización en nuestro estudio.

### Limitaciones

El presente estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, incluimos solo cuatro indicadores de internalización (TDM, TAG, trastorno de pánico y neuroticismo), pues fueron los únicos trastornos internalizantes evaluados en MIDUS 1. La investigación futura necesita replicar nuestros hallazgos incluyendo otros indicadores de trastorno de internalización. En segundo lugar, el estudio no pudo evaluar la asociación de un factor de externalización transdiagnóstico con el riesgo de mortalidad, pues no se contó con

suficientes indicadores para modelar un factor de externalización en MIDUS. En tercer lugar, aunque nuestro modelo final de regresión de Cox final se ajustó para muchas covariables, no pudimos controlar algunas otras covariables que también se sabe que influyen en el riesgo de mortalidad (por ejemplo, índice de masa corporal, tabaquismo), debido a los grandes valores faltantes para esas variables. En cuarto lugar, dado que la información sobre las causas de muerte no estaba disponible en MIDUS, el estudio actual no pudo investigar más a fondo hasta qué punto la internalización predice el riesgo de mortalidad de manera diferente según las diversas causas de muerte. Por último, nuestro estudio incluyó una variable de género sexual binaria como una de las covariables: en investigaciones futuras se podría explorar más a fondo cómo difiere la asociación de internalización con el riesgo de mortalidad en individuos no binarios.

### CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero en identificar el papel del factor de internalización transdiagnóstico en la predicción del riesgo de muerte prematura. Los resultados muestran que el nivel de internalización predice significativamente el riesgo de mortalidad durante un período de 20 años, y que la internalización supera a la varianza específica del trastorno en la predicción de dicho riesgo. Además, la interacción significativa entre internalización y salud física indica que la primera dimensión tiene más probabilidades de ejercer un efecto sobre la muerte temprana en individuos físicamente sanos en la actualidad.

Estos hallazgos resaltan la utilidad clínica de utilizar el factor de internalización transdiagnóstico para predecir un resultado futuro importante, y respaldan el argumento de que la psicopatología internalizante puede ser una responsabilidad significativa a incorporar en la investigación de intervención y prevención, y para explorar en la práctica de la salud pública.

### APÉNDICE

Los miembros del Grupo de Trabajo de la Utilidad de la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) son: Christopher C. Conway (Fordham University), Anna R. Docherty (University of Utah), Michael Dretsch (Walter Reed Army Institute of Research), Kelsie T. Forbush (University of Kansas), Vina M. Goghari (University of Toronto), Kristian E. Markon (University of Iowa), Stephanie N. Mullins-Sweatt (Oklahoma State University), Brady Nelson (Stony Brook University), Thomas M. Olin (Temple University), y Tim Slade (University of Sydney).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L et al. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA* 1998;279:1720-6.
2. Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005.
3. Ford DE, Mead LA, Chang PP et al. Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 1998;158:1422-6.
4. Gross AL, Gallo JJ, Eaton WW. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer Causes Control* 2010;21:191-9.
5. Battaglia M, Garon-Carrier G, Côté SM et al. Early childhood trajectories of separation anxiety: bearing on mental health, academic achievement, and physical health from mid-childhood to preadolescence. *Depress Anxiety* 2017;34:918-27.

6. Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med* 2013;18:627-44.
7. Shalev I, Moffitt TE, Braithwaite AW et al. Internalizing disorders and leukocyte telomere erosion: a prospective study of depression, generalized anxiety disorder and post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2014;19:1163-70.
8. Doyle F, Conroy R, McGee H. Differential predictive value of depressive versus anxiety symptoms in the prediction of 8-year mortality after acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 2012;74:711-6.
9. Miloyan B, Bulley A, Bandeen-Roche K et al. Anxiety disorders and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:1467-75.
10. Van Dijk MR, Utens EM, Dulfer K et al. Depression and anxiety symptoms as predictors of mortality in PCI patients at 10 years of follow-up. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:552-8.
11. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME et al. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016;193:203-7.
12. Carriere I, Ryan J, Norton J et al. Anxiety and mortality risk in community-dwelling elderly people. *Br J Psychiatry* 2013;203:303-9.
13. Denollet J, Maas K, Knottnerus A et al. Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol* 2009;62:452-6.
14. Clark LA, Watson D, Mineka S. Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 1994;103:103-16.
15. Gale CR, Cukic I, Batty GD et al. When is higher neuroticism protective against death? Findings from UK Biobank. *Psychol Sci* 2017;28:1345-57.
16. Mroczek DK, Spiro III A, Turiano NA. Do health behaviors explain the effect of neuroticism on mortality? Longitudinal findings from the VA Normative Aging Study. *J Res Personal* 2009;43:653-9.
17. Achenbach TM, Edelbrock CS. The classification of child psychopathology: a review and analysis of empirical efforts. *Psychol Bull* 1978;85:1275-301.
18. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
19. Krueger RF. The structure of common mental disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:921-6.
20. Krueger RF, Caspi A, Moffitt TE et al. The structure and stability of common mental disorders (DSM-III-R): a longitudinal-epidemiological study. *J Abnorm Psychol* 1998;107:216-27.
21. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
22. Krueger RF, Eaton NR. Structural validity and the classification of mental disorders. In: Kendler KS, Parnas J (eds). *Philosophical issues in psychiatry II: Nosology*. Oxford: Oxford University Press, 2012:199-212.
23. Mineka S, Watson D, Clark LA. Comorbidity of anxiety and unipolar mood disorders. *Annu Rev Psychol* 1998;49:377-412.
24. Seeley JR, Kosty DB, Farmer RF et al. The modeling of internalizing disorders on the basis of patterns of lifetime comorbidity: associations with psychosocial functioning and psychiatric disorders among first-degree relatives. *J Abnorm Psychol* 2011;120:308-21.
25. Eaton NR, South SC, Krueger RF. The meaning of comorbidity among common mental disorders. In: Millon T, Krueger RF, Simonsen E (eds). *Contemporary directions in psychopathology: scientific foundations of the DSM-V and ICD-11*. New York: Guilford, 2010:223-41.
26. Conway CC, Forbes MK, Forbush KT et al. A hierarchical taxonomy of psychopathology can transform mental health research. *Perspect Psychol Sci* 2019;14:419-36.
27. Mirza S, Arfan Ikram M, Hofman A et al. Anxiety does not predict mortality. A population-based study. *World Psychiatry* 2015;14:103-4.
28. Mroczek DK, Spiro A. Personality change influences mortality in older men. *Psychol Sci* 2007;18:371-6.
29. Eaton NR, Keyes KM, Krueger RF et al. An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample. *J Abnorm Psychol* 2012;121:282-8.
30. Eaton NR, Krueger RF, Markon KE et al. The structure and predictive validity of the internalizing disorders. *J Abnorm Psychol* 2013;122:86-92.
31. Kim H, Eaton NR. The hierarchical structure of common mental disorders: connecting multiple levels of comorbidity, bifactor models, and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 2015;124:1064-78.
32. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90-100.
33. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and mortality among US Army veterans 30 years after military service. *Ann Epidemiol* 2006;16:248-56.
34. Brim OG, Ryff CD, Kessler RC. *How healthy are we?: A national study of well-being at midlife*. Chicago: University of Chicago Press, 2019.
35. Kessler RC, Abelson J, Demler O et al. Clinical calibration of DSM-IV diagnoses in the World Mental Health (WMH) version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:122-39.
36. Kessler RC, Andrews G, Mroczek D et al. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short-Form (CIDI-SF). *Int J Methods Psychiatr Res* 1998;7:171-85.
37. Kessler RC, Üstün TB. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004;13:93-121.
38. Lachman ME, Weaver SL. The Midlife Development Inventory (MIDI) personality scales: scale construction and scoring. Waltham: Brandeis University, 1997.
39. Eaton NR, Krueger RF, Oltmanns TF. Aging and the structure and long-term stability of the internalizing spectrum of personality and psychopathology. *Psychol Aging* 2011;26:987-93.
40. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis*, 3rd ed. New York: Springer, 2010.
41. Hess KR. Assessing time-by-covariate interactions in proportional hazards regression models using cubic spline functions. *Stat Med* 1994;13:1045-62.
42. Ng'andu NH. An empirical comparison of statistical tests for assessing the proportional hazards assumption of Cox's model. *Stat Med* 1997;16:611-26.
43. Gorsuch RL. *Factor analysis: classic edition*. London: Taylor & Francis, 2014.
44. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res* 2002;53:873-6.
45. Hussong AM, Jones DJ, Stein GL et al. An internalizing pathway to alcohol use and disorder. *Psychol Addict Behav* 2011;25:390-404.
46. Forbes MK, Flanagan JC, Barrett EL et al. Smoking, posttraumatic stress disorder, and alcohol use disorders in a nationally representative sample of Australian men and women. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:176-83.
47. Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int J Psychiatry Med* 2011;41:15-28.
48. Strine TW, Mokdad AH, Dube SR et al. The association of depression and anxiety with obesity and unhealthy behaviors among community-dwelling US adults. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:127-37.
49. Carnethon MR. Physical activity and cardiovascular disease: how much is enough? *Am J Lifestyle Med* 2009;3(Suppl. 1):44S-9S.
50. Kohl HW. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S472-83.
51. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K et al. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012;109:288-95.
52. Woodcock J, Franco OH, Orsini N et al. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2011;40:121-38.
53. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2004;26:407-18.
54. Borenstein M, Hedges L, Higgins J et al. *Comprehensive Meta Analysis Version 2*. Englewood: Biostat, 2005.
55. O'Leary KD, Christian JL, Mendell NR. A closer look at the link between marital discord and depressive symptomatology. *J Soc Clin Psychol* 1994;13:33-41.
56. Trudel G, Goldfarb M. Marital and sexual functioning and dysfunctioning, depression and anxiety. *Sexologies* 2010;19:137-42.
57. Comer JS, Blanco C, Hasin DS et al. Health-related quality of life across the anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2011;72:43-50.
58. Hecht H, von Zerssen D, Wittchen H-U. Anxiety and depression in a community sample: the influence of comorbidity on social functioning. *J Affect Disord* 1990;18:137-44.
59. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ et al. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 2006;166:2109-16.
60. Andrews G. Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ* 2001;322:419-21.
61. Thompson KD, Leadbeater BJ, Ames ME. Reciprocal effects of internalizing and oppositional defiance symptoms on heavy drinking and alcohol-related harms in young adulthood. *Substance Abuse: Research and Treatment* 2015;9(Suppl. 1):21-31.
62. Wittchen H-U. Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders: results of the Munich Follow-up Study (MFS). In: Hand I, Wittchen HU (eds). *Panic and phobias 2*. Berlin: Springer, 1988:3-17.
63. Turiano NA, Graham EK, Weston S et al. Is healthy neuroticism associated with longevity? A coordinated integrative data analysis. *Collabra: Psychology* 2020;6:32.

DOI:10.1002/wps.20859

# Psicoterapias para la depresión: metaanálisis de red que cubre la eficacia, aceptabilidad y resultados a largo plazo de los principales tipos de tratamiento

Pim Cuijpers<sup>1</sup>, Soledad Quero<sup>2,3</sup>, Hisashi Noma<sup>4</sup>, Marketa Ciharova<sup>1</sup>, Clara Miguel<sup>1</sup>, Eirini Karyotaki<sup>1</sup>, Andrea Cipriani<sup>5,6</sup>, Ioana A. Cristea<sup>7,8</sup>, Toshi A. Furukawa<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Departamento de Psicología Clínica y Básica y Psicobiología, Universitat Jaume I, Castellón, España; <sup>3</sup>CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Madrid, España; <sup>4</sup>Department of Data Science, Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>6</sup>Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; <sup>7</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>8</sup>IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy; <sup>9</sup>Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine, School of Public Health, Kyoto, Japan

*Los efectos de las psicoterapias para la depresión se han examinado en centenares de estudios aleatorizados, pero ningún metaanálisis de red (NMA) reciente ha integrado los resultados de estos estudios. Llevamos a cabo un NMA de estudios que comparan terapias cognitivo-conductuales, interpersonales, psicodinámicas, de resolución de problemas, de activación de la conducta, de revisión de vida y de “tercera ola” y asesoramiento de apoyo no directivo, entre sí y con las condiciones de control de atención habitual, listas de espera y píldora placebo. La respuesta (reducción del 50% de los síntomas) fue el resultado primario, pero también se evaluó la remisión, la diferencia de medias estandarizada y la aceptabilidad (tasa de abandono por cualquier causa). Se realizaron metaanálisis de efectos aleatorios por pares y en red en 331 ensayos aleatorizados con 34.285 pacientes. Todas las terapias fueron más eficaces que las condiciones de tratamiento habitual y lista de espera; y todas las terapias, excepto el asesoramiento de apoyo no directivo y la terapia psicodinámica, fueron más eficaces que la píldora placebo. Las diferencias de medias estandarizadas en comparación con el tratamiento habitual oscilaron entre -0,81 para la terapia de revisión de vida a -0,32 para el asesoramiento de apoyo no directivo. Las psicoterapias individuales no difirieron significativamente entre sí, con la única excepción del asesoramiento de apoyo no directivo, que fue menos eficaz que el resto de terapias. Los resultados fueron similares cuando solo se incluyeron estudios con bajo riesgo de sesgo. En el seguimiento a 12 meses, la mayoría de las terapias todavía tuvieron efectos significativos en comparación con el tratamiento habitual; y se observó que la terapia de resolución de problemas tiene una eficacia a largo plazo algo mayor que otras terapias. No se encontraron diferencias consistentes en la aceptabilidad. Nuestra conclusión es que los tipos más importantes de psicoterapia son eficaces y aceptables en el tratamiento agudo de la depresión del adulto, con pocas diferencias significativas entre ellos. La preferencia del paciente y la disponibilidad de cada tipo de terapia pueden desempeñar un papel más importante en la elección del tipo de psicoterapia, aunque es posible que una caracterización más detallada de los pacientes con diagnóstico de depresión pueda resultar en una correspondencia más precisa entre pacientes individuales y psicoterapias individuales.*

**Palabras clave:** Depresión, psicoterapia, metaanálisis en red, terapia cognitivo-conductual, terapia de activación conductual, terapia de resolución de problemas, psicoterapia interpersonal, terapia psicodinámica, terapia de revisión de vida, terapias de “tercera ola”.

*(Cuijpers P, Quero S, Noma H, Ciharova M, Miguel C, Karyotaki E et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. World Psychiatry 2021;20:283–293)*

Los trastornos depresivos son frecuentes<sup>1</sup>, costosos<sup>2,3</sup>, tienen un fuerte impacto sobre la calidad de vida<sup>4</sup>, y se asocian con morbilidad y mortalidad considerables<sup>5</sup>. Junto a los antidepresivos, las psicoterapias son los tratamientos de primera línea frente a la depresión, y ambos tipos de tratamiento son eficaces<sup>6,7</sup>.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es el tipo de psicoterapia más analizado para la depresión<sup>8</sup>, pero también se han evaluado otros tipos de psicoterapia en múltiples estudios, incluidas las terapias interpersonal, psicodinámica, de revisión de vida, de resolución de problemas, de activación conductual y de “tercera ola”, así como el asesoramiento de apoyo no directivo. Para todas estas terapias, se dispone de evidencia de eficacia en comparación con el tratamiento habitual y la lista de espera<sup>9</sup>.

Las comparaciones directas de diferentes tipos de psicoterapia indican que no hay diferencias significativas entre ellas<sup>10</sup>. Sin embargo, estos hallazgos han de considerarse con cautela, pues más del 70% de los estudios en este campo tienen considerable riesgo de sesgo<sup>9</sup>. Por otra parte, casi todos los estudios comparativos de resultados de intervenciones tienen muy poco poder estadístico<sup>11</sup>.

Solo un metaanálisis en red (NMA) ha examinado simultáneamente los efectos de diferentes psicoterapias frente a la depresión<sup>7</sup>, lo que confirma los efectos equivalentes de estas terapias vs. las condiciones de control. Sin embargo, este NMA previo está desactualizado (solo se incluyeron estudios hasta 2012, y desde entonces

se han llevado a cabo un número considerable de estudios) y no se analizó la aceptabilidad de los tratamientos. Asimismo, el número de estudios con bajo riesgo de sesgo fue pequeño y desde entonces ha aumentado sustancialmente. Los resultados a largo plazo de las psicoterapias tampoco se han examinado todavía en un NMA. Además, la metodología de los NMA se ha desarrollado considerablemente en los últimos años, con técnicas más sofisticadas.

Por lo tanto, decidimos realizar un nuevo NMA que examinara la eficacia y aceptabilidad de los principales tipos de psicoterapia para la depresión en adultos en comparación con el tratamiento habitual, la lista de espera y el placebo en pastilla.

## MÉTODOS

### Identificación y selección de estudios

El protocolo para el presente NMA fue registrado en Open Science Foundation (<https://osf.io/nxvye>). Utilizamos una base de datos de estudios sobre psicoterapias frente a la depresión<sup>12</sup> que se actualiza continuamente y cubre el periodo de 1966 al 1 de enero de 2020. Para esta base de datos realizamos una búsqueda en cuatro principales fuentes bibliográficas (PubMed, PsycINFO, EMBASE y Cochrane Library) combinando términos para depresión y psi-

coterapia, con filtros para ensayos controlados aleatorizados (la cadena de búsqueda completa en PubMed se proporciona en la información complementaria). También verificamos las referencias para identificar metaanálisis previos.

Todos los registros fueron evaluados por dos investigadores independientes, y todos los artículos que potencialmente cumplían con los criterios de inclusión de acuerdo con uno de los investigadores fueron recuperados como texto completo. La decisión de incluir o excluir un estudio en la base de datos también fue realizada por dos investigadores independientes, y los desacuerdos se resolvieron a través del debate.

Se incluyeron ensayos aleatorizados en los que uno de los ocho tipos principales de psicoterapia para la depresión del adulto se comparaba con otro tipo principal de psicoterapia o uno de los tres tipos de condiciones de control: lista de espera, tratamiento habitual y píldora placebo. Las definiciones de los ocho tipos principales de psicoterapia fueron elaboradas por expertos en el campo, con base en la lectura crítica y el análisis de terapias descritas en estudios comparativos de resultados de intervenciones de psicoterapia frente a la depresión<sup>10</sup>.

Las terapias que se examinaron fueron: TCC, terapia de activación conductual, terapia de resolución de problemas, terapias de “tercera ola”, psicoterapia interpersonal, terapia psicodinámica, asesoramiento de apoyo no directivo y terapia de revisión de vida. La clasificación de las psicoterapias fue realizada por dos evaluadores independientes. Cualquier desacuerdo se resolvió a través del debate de ambos y/o por consulta con el primer autor. Cada uno de estos tipos principales de psicoterapia se examinó por lo menos en diez estudios que compararon la terapia con una condición de control.

La depresión se pudo establecer mediante una entrevista diagnóstica o por una puntuación por encima de un límite en una medida de autoevaluación validada. Se incluyeron estudios de trastornos mentales o físicos concomitantes. Se excluyeron estudios realizados en pacientes hospitalizados<sup>13</sup>, lo mismo que estudios de tratamiento de mantenimiento. Las psicoterapias se podían administrar de forma individual, en grupos, por teléfono o como tratamiento guiado por internet. Se excluyeron las intervenciones no guiadas porque se ha visto que son menos eficaces que las intervenciones con contacto humano entre paciente y terapeuta<sup>14</sup>.

## Evaluación de la calidad

Evaluamos los estudios incluidos utilizando cuatro criterios de la herramienta de evaluación del Riesgo de Sesgo desarrollada por la Colaboración Cochrane<sup>15</sup>: generación adecuada de la secuencia de asignación; ocultamiento de la asignación a las condiciones; prevención del conocimiento de la intervención asignada (enmascaramiento de los evaluadores); y manejo de datos de resultados incompletos. La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada por dos investigadores independientes y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Un estudio se calificó como de bajo riesgo general de sesgo cuando los cuatro elementos se calificaron como de bajo riesgo de sesgo.

## Medidas de resultado

La respuesta al tratamiento, definida como una reducción de al menos el 50% de la sintomatología depresiva, se eligió como

resultado primario. Cuando no se notificó, imputamos las tasas de respuesta utilizando un método validado<sup>16</sup>. Se asumió que los pacientes aleatorizados pero no incluidos en los análisis de respondedores en los informes originales no respondieron y se incluyeron en los análisis actuales para cumplir con el principio de intención de tratar.

El momento de evaluación del resultado primario fue al final de la psicoterapia. Cuando se utilizó más de una medida de depresión en un estudio, seleccionamos un resultado mediante un algoritmo (ver información complementaria). Cuando un estudio incluía dos o más brazos del mismo tipo de psicoterapia (p. ej., TCC individual y grupal), los datos del resultado se agruparon para que cada estudio tuviera solo un resultado para un tipo de terapia.

También calculamos las tasas de remisión. Para la selección de las definiciones de remisión, utilizamos la siguiente jerarquía: a) ausencia de diagnóstico de trastorno depresivo mayor; b) puntuación inferior a una puntuación de corte específica; y c) otro (por ejemplo, cambio significativo). Además, calculamos la diferencia de medias estandarizada (SMD) entre los trastornos para los estudios que informaron de medias, desviaciones estándar y número de pacientes al inicio y después de la prueba, o la puntuación de cambio entre el inicio y después de la prueba. La aceptabilidad de los tratamientos se operacionalizó como tasa de abandono por cualquier causa.

## Metaanálisis por pares

Llevamos a cabo metaanálisis por pares para todas las comparaciones, utilizando el modelo de efectos aleatorios. Para cuantificar la heterogeneidad, calculamos la estadística de  $I^2$  con intervalos de confianza (IC) del 95%<sup>17</sup>. Evaluamos los efectos de los estudios pequeños con la prueba de Egger<sup>18</sup>.

## Metaanálisis en red

La eficacia comparativa se evaluó utilizando la metodología de NMA mediante la combinación de evidencia directa e indirecta para todos los efectos relativos del tratamiento. En primer lugar, resumimos la geometría de la red de evidencia utilizando diagramas de red<sup>19</sup>. En segundo lugar, se llevó a cabo el NMA para evaluar la eficacia comparativa o la aceptabilidad utilizando métodos basados en contraste. Los odds ratios (OR) comparativos y las SMD fueron comunicados con sus IC del 95%. El ranking de formatos de tratamiento se estimó según la “superficie bajo el ranking acumulado” (SUCRA), con base en los modelos estimados de efectos aleatorios multivariados<sup>19</sup>.

El examen estadístico del supuesto de transitividad se llevó a cabo utilizando pruebas de inconsistencia local y global<sup>20</sup>. También implementamos análisis de metarregresión para evaluar la influencia de los efectos de los estudios pequeños que involucran las varianzas específicas del estudio como una covariable<sup>21</sup>.

Además, evaluamos la heterogeneidad en la red con tau cuadrado en comparación con la evidencia derivada empíricamente<sup>22,23</sup>, y realizamos un análisis de metarregresión multivariante para examinar posibles fuentes de heterogeneidad con características centrales de los estudios.

Se realizaron varios análisis de sensibilidad: a) análisis que solo incluyeron estudios con bajo riesgo de sesgo; b) análisis que

excluyeron la terapia de revisión de vida (esto solo se utilizó en adultos mayores y puede violar el supuesto de transitividad); y c) análisis en los que se excluyeron los estudios con píldora placebo (porque en estos estudios los pacientes también podrían ser aleatorizados a medicación antidepresiva, lo que también puede violar el supuesto de transitividad).

Evaluamos la certeza de la evidencia en las estimaciones de la red del resultado principal de acuerdo con el modelo GRADE (Gradación de Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones).

Los análisis principales fueron realizados con el programa Stata/SE 14.2 para Mac, excepto los análisis de metarregresión que analizaron el sesgo de muestras pequeñas, que fueron realizados en OpenBUGS 3.2.3. Las calificaciones de GRADE fueron realizadas en CINEMA<sup>24</sup>.

## RESULTADOS

### Selección e inclusión de estudios

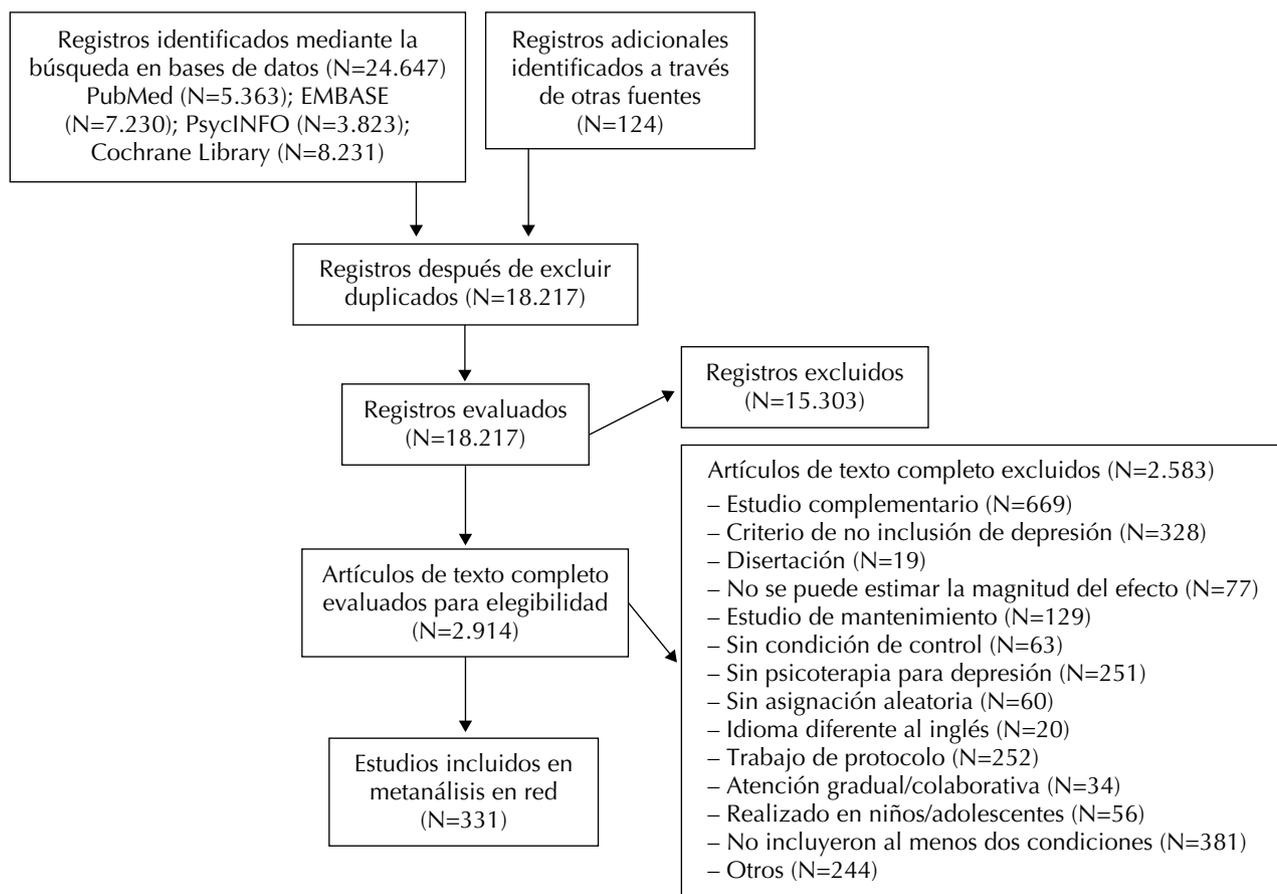
Después de analizar 24.647 resúmenes (18.217 después de eliminar los duplicados), recuperamos 2.914 estudios de texto completo, de los cuales se excluyeron 2.583. En la Figura 1 se presenta el diagrama de flujo de PRISMA. Un total de 331 ensayos

controlados aleatorizados (con 34.285 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión.

### Características y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En la Tabla 1 se presentan las características agregadas de los 331 estudios incluidos. La mayoría de los estudios se dirigieron a adultos en general (145; 43,8%). En 179 estudios (54,1%), los participantes cumplieron los criterios para trastorno depresivo de acuerdo con una entrevista diagnóstica, mientras que los otros estudios (152; 45,9%) incluyeron participantes que tuvieron una puntuación por encima de un límite en una escala de depresión de autoevaluación.

Se examinó la TCC en la mayoría de los estudios (211 estudios; 63,7%), mientras que las otras terapias se examinaron en 13 (3,9%; revisión de vida) a 42 (12,7%; asesoramiento de apoyo no directivo) estudios. Se utilizó la condición de control de tratamiento habitual en 158 estudios (47,7%), la lista de espera en 112 estudios (33,8%) y la píldora placebo en 10 estudios (3,0%). La mayoría de las intervenciones tuvo un formato de tratamiento individual (145; 43,8%), 75 utilizaron un formato grupal (22,7%), 58 utilizaron autoayuda guiada (17,5%) y 53 utilizaron un formato mixto u otro (16,0%). La mayoría de los estudios fueron realizados en Norteamérica (134; 40,5%) y Europa (124; 37,5%).



**Figura 1** Organigrama PRISMA para la inclusión de estudios.

**Tabla 1** Características agregadas de los estudios incluidos (N=331)

		N	%
Reclutamiento	Comunidad	148	44,7
	Clínica	86	26,0
	Otro	97	29,3
Grupo objetivo	Adultos en general	145	43,8
	Adultos ancianos	14	4,2
	Estudiantes	32	9,7
	Depresión perinatal	30	9,1
	Trastorno médico general	67	20,2
	Otro grupo específico	43	13,0
	Diagnóstico	Trastorno depresivo	179
Puntuación por encima del corte		152	45,9
Condiciones	Terapia cognitivo-conductual	211	63,7
	Terapia de activación conductual	36	10,9
	Terapia de resolución de problema	33	10,0
	Terapias de "tercera ola"	29	8,8
	Psicoterapia interpersonal	35	10,6
	Terapia psicodinámica	21	6,3
	Asesoramiento de apoyo no directivo	42	12,7
	Terapia de revisión de vida	13	3,9
	Tratamiento habitual	158	47,7
	Lista de espera	112	33,8
Número de trastornos por estudio	Dos	296	89,4
	Tres	32	9,7
	Cuatro	3	0,9
Formato	Individual	145	43,8
	Grupo	75	22,7
	Autoayuda guiada	58	17,5
	Mixto/otro	53	16,0
Número de sesiones	<8	114	34,4
	8-12	154	46,5
	>12	63	19,0
Continente/región	Norteamérica	134	40,5
	Europa	124	37,5
	Australia	23	6,9
	Otro	50	15,1
Riesgo de sesgo	Generación de secuencia adecuada	184	55,6
	Ocultamiento de la asignación a las condiciones	157	47,4
	Enmascaramiento de terapeutas	105	31,7
	Análisis por intención de tratar	209	63,1
Puntuación total del riesgo de sesgo	Baja (4)	102	30,8
	Moderada (2 o 3)	148	44,7
	Alta (0 o 1)	81	24,4

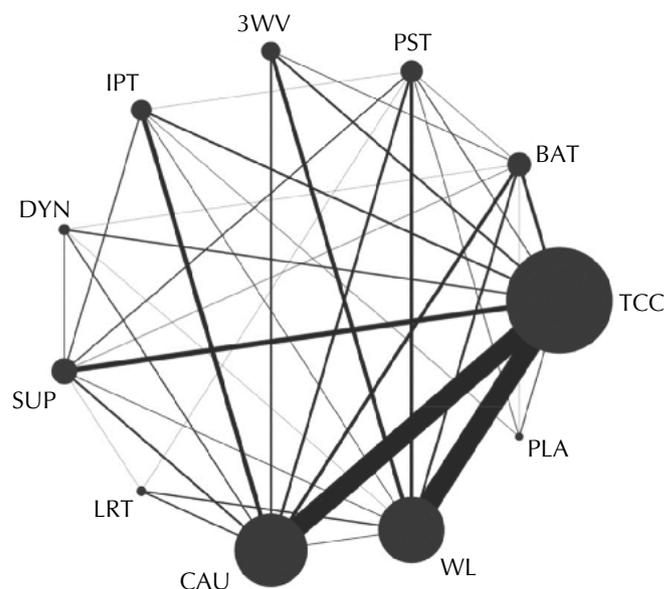
En un total de 184 estudios se comunicó una generación de secuencia adecuada (55,6%), 157 comunicaron asignación a las condiciones por una parte independiente (47,4%), 105 comunicaron utilizar evaluadores ciegos de resultados (31,7%) y 195 utilizaron solo resultados autonotificados (58,9%). Los análisis por intención de tratar se llevaron a cabo en 209 estudios (63,1%). El riesgo de sesgo fue bajo (puntuación total: 4) en 102 estudios (30,8%), moderado (puntuación total: 2 o 3) en 148 estudios (44,7%) y alto (puntuación total: 0 o 1) en 81 estudios (24,4%).

### Gráfico de red

El gráfico de red para la respuesta (Figura 2) indicó una red bien conectada, sin nodo independiente. La TCC fue la terapia mejor examinada y conectó con todos los demás nodos (excepto la terapia de revisión de vida). El asesoramiento de apoyo no directivo también se conectó con la mayoría de los demás nodos. Las otras terapias no estaban bien conectadas entre sí. Todas las terapias se conectaron con el tratamiento habitual y la lista de espera, pero no con la píldora placebo.

### Metaanálisis por pares

En los metaanálisis por pares (véase Tabla 2), todas las terapias fueron más eficaces que el tratamiento habitual (excepto la terapia psicodinámica) y la lista de espera (excepto el asesoramiento de apoyo no directivo y la terapia psicodinámica). No hubo diferencias significativas entre las terapias, excepto que el asesoramiento de apoyo no directivo fue menos eficaz que la TCC, la terapia de resolución de problemas y la terapia psicodinámica.



**Figura 2** Gráfico de red para la respuesta. 3WV, terapias de tercera ola; BAT, terapia de activación conductual; CAU, tratamiento habitual; TCC, terapia cognitivo-conductual; DYN, terapia psicodinámica; IPT, psicoterapia interpersonal; LRT, terapia de revisión de vida; PLA, píldora placebo; PST, terapia de resolución de problemas; SUP, asesoramiento de apoyo no directivo; WL, lista de espera.

Aunque la heterogeneidad fue baja en la mayoría de las comparaciones, varias comparaciones (en especial las que incluyeron el tratamiento habitual o el asesoramiento de apoyo no directivo) tuvieron una  $I^2$  superior al 50%.

### Metaanálisis de redes

En las Tablas 3 a 6 se presentan los principales resultados del NMA. Los resultados de la respuesta indican que todas las terapias son más eficaces que la terapia habitual y la lista de espera, con pocas diferencias significativas entre las terapias. Solo el asesoramiento de apoyo no directivo fue menos eficaz que todas las demás terapias, con OR que fluctuaron entre 0,49 y 0,65. Todas las terapias, con excepción del asesoramiento de apoyo no directivo y la terapia psicodinámica, también fueron más eficaces que la píldora placebo. Los resultados para la remisión y la SMD fueron muy similares a los obtenidos para la respuesta. Solo los resultados para la píldora placebo difieren considerablemente, lo que puede estar relacionado con el pequeño número de estudios.

La aceptabilidad de todas las terapias (excepto la psicoterapia interpersonal y la terapia de revisión de vida) fue significativamente menor que la lista de espera, con OR que fluctuaron entre 0,49 y 0,67. La terapia psicodinámica fue significativamente menos aceptable que el tratamiento habitual (OR=0,64). No se encontraron diferencias significativas de aceptabilidad entre ninguna de las terapias.

El tau cuadrado global fue 0,19 para la respuesta. El modelo de interacción de diseño-por-tratamiento indicó una inconsistencia global en la red ( $p$  para la hipótesis nula de consistencia en la red <0,01). Se examinaron los factores de consistencia utilizando el enfoque específico de bucle. Se encontró una inconsistencia considerable: de 60 bucles, cuatro mostraron una inconsistencia significativa.

Debido a la inconsistencia global en la red, realizamos una búsqueda de las fuentes de factores influyentes a nivel de prueba mediante un método de *bootstrapping*<sup>25</sup>. A través de la evaluación basada en *bootstrap*, se detectaron 37 estudios como valores atípicos influyentes. Después de excluir estos valores atípicos, la inconsistencia global dejó de ser significativa ( $p$  para la hipótesis nula de consistencia en la red = 0,11; tau cuadrado global: 0,03). Los resultados del NMA después de excluir estos valores atípicos fueron similares a los análisis principales (véase información complementaria).

Con excepción de algunas comparaciones que incluyeron principalmente intervenciones activas *versus* lista de espera (TCC, terapia de activación conductual, terapias de “tercera ola”, psicoterapia interpersonal, terapia psicodinámica, y terapia de revisión de vida *versus* lista de espera, y terapia de activación conductual *versus* tratamiento habitual) que tuvieron una certeza moderada, todas las estimaciones se evaluaron como evidencia de certeza baja a muy baja (véase información complementaria).

En la Tabla 7 se muestran los resultados de SUCRA, por separado, para la respuesta, remisión, SMD y aceptabilidad. La terapia de revisión de vida y activación conductual ocuparon el lugar más alto en respuesta y SMD; la terapia de activación conductual y de resolución de problemas ocuparon el lugar más alto para la remisión; mientras que el asesoramiento de apoyo no directivo y la terapia psicodinámica ocuparon el lugar más bajo en respuesta, remisión y SMD. La terapia psicodinámica se clasificó como la más baja en aceptabilidad, mientras que la

**Tabla 2** Metaanálisis por pares: eficacia de las psicoterapias comparadas entre sí y con las condiciones de control

		N	OR	IC del 95%	I <sup>2</sup>	
TCC	BAT	12	0,97	0,74-1,26	0	
	PST	4	1,00	0,61-1,61	23	
	3WV	8	0,96	0,67-1,36	0	
	IPT	8	0,98	0,62-1,54	57	
	DYN	7	0,92	0,68-1,23	0	
	SUP	20	<b>0,74</b>	0,58-0,95	15	
	CAU	75	<b>0,47</b>	0,39-0,56	60	
	WL	77	<b>0,25</b>	0,20-0,30	43	
	PLA	4	<b>0,48</b>	0,30-0,76	20	
	BAT	PST	2	0,71	0,18-2,87	43
3WV		3	0,85	0,43-1,68	0	
DYN		1	0,74	0,25-2,18		
SUP		2	0,31	0,06-1,75	29	
CAU		13	<b>0,33</b>	0,20-0,56	46	
WL		9	<b>0,18</b>	0,11-0,32	2	
PLA		1	<b>0,34</b>	0,15-0,81		
PST		IPT	1	0,37	0,13-1,03	
		SUP	5	<b>0,38</b>	0,25-0,57	0
		LRT	1	0,51	0,18-1,50	
	CAU	10	<b>0,37</b>	0,19-0,73	77	
	WL	13	<b>0,47</b>	0,29-0,76	51	
	PLA	3	0,65	0,36-1,19	57	
	3WV	CAU	7	<b>0,23</b>	0,09-0,60	63
		WL	15	<b>0,30</b>	0,20-0,45	39
	IPT	SUP	5	0,64	0,32-1,29	20
		CAU	17	<b>0,42</b>	0,26-0,68	69
WL		3	<b>0,20</b>	0,10-0,40	0	
PLA		2	<b>0,46</b>	0,23-0,91	0	
DYN	SUP	3	<b>0,34</b>	0,12-0,97	58	
	CAU	5	0,77	0,52-1,12	0	
	WL	1	0,16	0,01-3,85		
SUP	LRT	1	3,60	0,34-38,30		
	CAU	8	<b>0,56</b>	0,41-0,77	0	
	WL	3	0,43	0,09-2,12	0	
	CAU	6	<b>0,06</b>	0,03-0,13	0	
WL	WL	6	<b>0,35</b>	0,22-0,56	1	
	CAU	WL	3	<b>0,54</b>	1,09-2,71	46

Las cifras en negrita resaltan diferencias significativas. OR, odds ratio; TCC, terapia cognitivo-conductual; BAT, terapia de activación conductual; PST, terapia de resolución de problema; 3WV, terapias de “tercera ola”; IPT, psicoterapia interpersonal; DYN, terapia psicodinámica; SUP, asesoramiento de apoyo no directivo; LRT, terapia de revisión de vida; CAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera; PLA, píldora placebo.

**Tabla 3** Metaanálisis de red: respuesta en las psicoterapias comparadas entre sí y con las condiciones de control

TCC											
1,20 (0,90-1,61)	BAT										
0,99 (0,75-1,31)	0,83 (0,57-1,20)	PST									
1,02 (0,76-1,38)	0,85 (0,58-1,25)	1,03 (0,70-1,51)	3WV								
1,00 (0,76-1,31)	0,83 (0,57-1,22)	1,00 (0,70-1,44)	0,98 (0,66-1,45)	IPT							
0,89 (0,62-1,29)	0,74 (0,47-1,17)	0,90 (0,58-1,40)	0,88 (0,55-1,40)	0,90 (0,58-1,39)	DYN						
<b>0,58</b> <b>(0,45-0,75)</b>	<b>0,49</b> <b>(0,34-0,70)</b>	<b>0,59</b> <b>(0,42-0,82)</b>	<b>0,57</b> <b>(0,39-0,84)</b>	<b>0,59</b> <b>(0,42-0,83)</b>	<b>0,65</b> <b>(0,43-0,99)</b>	SUP					
1,47 (0,87-2,49)	1,23 (0,68-2,20)	1,48 (0,85-2,60)	1,45 (0,81-2,60)	1,48 (0,83-2,63)	1,65 (0,88-3,10)	<b>2,52</b> <b>(1,43-4,45)</b>	LRT				
<b>0,43</b> <b>(0,37-0,50)</b>	<b>0,36</b> <b>(0,26-0,48)</b>	<b>0,43</b> <b>(0,33-0,57)</b>	<b>0,42</b> <b>(0,31-0,58)</b>	<b>0,43</b> <b>(0,33-0,56)</b>	<b>0,48</b> <b>(0,33-0,69)</b>	<b>0,73</b> <b>(0,56-0,96)</b>	<b>0,29</b> <b>(0,17-0,49)</b>	CAU			
<b>0,28</b> <b>(0,24-0,34)</b>	<b>0,24</b> <b>(0,17-0,32)</b>	<b>0,29</b> <b>(0,21-0,38)</b>	<b>0,28</b> <b>(0,21-0,38)</b>	<b>0,28</b> <b>(0,21-0,39)</b>	<b>0,32</b> <b>(0,21-0,47)</b>	<b>0,48</b> <b>(0,36-0,65)</b>	<b>0,19</b> <b>(0,11-0,32)</b>	<b>0,66</b> <b>(0,54-0,81)</b>	WL		
<b>0,53</b> <b>(0,34-0,83)</b>	<b>0,44</b> <b>(0,26-0,74)</b>	<b>0,53</b> <b>(0,34-0,85)</b>	<b>0,52</b> <b>(0,30-0,89)</b>	<b>0,53</b> <b>(0,32-0,88)</b>	0,59 (0,33-1,05)	0,91 (0,55-1,50)	<b>0,36</b> <b>(0,18-0,71)</b>	1,24 (0,78-1,97)	<b>1,87</b> <b>(1,17-3,00)</b>	PLA	

Los valores representan odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. OR<1 significa que la intervención indicada en la fila es menos eficaz que la intervención indicada en la columna. Las cifras en negrita resaltan diferencias significativas. TCC, terapia cognitivo-conductual; BAT, terapia de activación conductual; PST, terapia de resolución de problemas; 3WV, terapias de "tercera ola"; IPT, psicoterapia interpersonal; DYN, terapia psicodinámica; SUP, asesoramiento de apoyo no directivo; LRT, terapia de revisión de vida; CAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera; PLA, píldora placebo.

**Tabla 4** Metaanálisis de red: aceptabilidad de las psicoterapias comparadas entre sí y con las condiciones de control

TCC											
1,07 (0,78-1,46)	BAT										
1,05 (0,79-1,40)	0,99 (0,66-1,47)	PST									
0,99 (0,69-1,42)	0,93 (0,59-1,46)	0,94 (0,61-1,46)	3WV								
0,92 (0,68-1,24)	0,86 (0,57-1,30)	0,87 (0,59-1,28)	0,93 (0,59-1,46)	IPT							
1,38 (0,99-1,92)	1,29 (0,84-1,99)	1,31 (0,85-2,00)	1,39 (0,86-2,25)	1,50 (0,98-2,29)	DYN						
1,04 (0,76-1,42)	0,98 (0,65-1,47)	0,99 (0,68-1,44)	1,05 (0,66-1,67)	1,13 (0,77-1,68)	0,76 (0,49-1,17)	SUP					
0,82 (0,49-1,39)	0,77 (0,43-1,40)	0,78 (0,45-1,36)	0,83 (0,45-1,53)	0,90 (0,50-1,61)	0,60 (0,33-1,10)	0,79 (0,44-1,41)	LRT				
0,89 (0,77-1,03)	0,83 (0,61-1,13)	0,84 (0,63-1,13)	0,89 (0,62-1,30)	0,97 (0,73-1,28)	<b>0,64</b> <b>(0,46-0,90)</b>	0,85 (0,62-1,17)	1,08 (0,64-1,83)	CAU			
<b>0,67</b> <b>(0,56-0,80)</b>	<b>0,63</b> <b>(0,44-0,88)</b>	<b>0,63</b> <b>(0,47-0,85)</b>	<b>0,67</b> <b>(0,47-0,96)</b>	0,73 (0,52-1,02)	<b>0,49</b> <b>(0,33-0,70)</b>	<b>0,64</b> <b>(0,45-0,90)</b>	0,81 (0,49-1,35)	<b>0,75</b> <b>(0,60-0,94)</b>	WL		
1,38 (0,84-2,27)	1,30 (0,73-2,29)	1,31 (0,75-2,30)	1,39 (0,76-2,56)	1,50 (0,86-2,62)	1,00 (0,57-1,76)	1,33 (0,75-2,36)	1,68 (0,82-3,43)	1,56 (0,94-2,59)	<b>2,07</b> <b>(1,23-3,49)</b>	PLA	

Los valores representan odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. OR<1 significa que la intervención indicada en la fila es menos eficaz que la intervención indicada en la columna. Las cifras en negrita resaltan diferencias significativas. TCC, terapia cognitivo-conductual; BAT, terapia de activación conductual; PST, terapia de resolución de problemas; 3WV, terapias de "tercera ola"; IPT, psicoterapia interpersonal; DYN, terapia psicodinámica; SUP, asesoramiento de apoyo no directivo; LRT, terapia de revisión de vida; CAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera; PLA, píldora placebo.

**Tabla 5** Metaanálisis de red: remisión en las psicoterapias comparadas entre sí y con las condiciones de control

TCC											
1,14 (0,79-1,63)	BAT										
1,10 (0,78-1,56)	0,97 (0,61-1,54)	PST									
1,03 (0,69-1,54)	0,90 (0,55-1,49)	0,93 (0,56-1,55)	3WV								
0,88 (0,63-1,23)	0,78 (0,49-1,24)	0,80 (0,51-1,27)	0,86 (0,52-1,44)	IPT							
0,74 (0,52-1,06)	0,65 (0,41-1,05)	0,67 (0,42-1,08)	0,72 (0,43-1,22)	0,84 (0,53-1,33)	DYN						
<b>0,59</b> <b>(0,42-0,83)</b>	<b>0,52</b> <b>(0,33-0,82)</b>	<b>0,54</b> <b>(0,35-0,83)</b>	<b>0,58</b> <b>(0,35-0,96)</b>	0,67 (0,44-1,02)	0,80 (0,52-1,23)	SUP					
0,71 (0,33-1,52)	0,63 (0,27-1,43)	0,65 (0,29-1,42)	0,69 (0,30-1,59)	0,81 (0,36-1,82)	0,96 (0,42-2,19)	1,20 (0,53-2,73)	LRT				
<b>0,35</b> <b>(0,29-0,43)</b>	<b>0,31</b> <b>(0,21-0,45)</b>	<b>0,32</b> <b>(0,22-0,46)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,22-0,53)</b>	<b>0,40</b> <b>(0,29-0,55)</b>	<b>0,47</b> <b>(0,33-0,68)</b>	<b>0,60</b> <b>(0,42-0,82)</b>	0,49 (0,23-1,07)	CAU			
<b>0,25</b> <b>(0,20-0,32)</b>	<b>0,22</b> <b>(0,15-0,33)</b>	<b>0,23</b> <b>(0,16-0,33)</b>	<b>0,25</b> <b>(0,16-0,37)</b>	<b>0,29</b> <b>(0,15-0,42)</b>	<b>0,34</b> <b>(0,22-0,52)</b>	<b>0,43</b> <b>(0,29-0,63)</b>	<b>0,36</b> <b>(0,17-0,74)</b>	<b>0,72</b> <b>(0,54-0,96)</b>	WL		
0,58 (0,33-1,52)	<b>0,51</b> <b>(0,27-0,99)</b>	<b>0,53</b> <b>(0,30-0,93)</b>	0,57 (0,28-1,13)	0,66 (0,35-1,24)	0,78 (0,42-1,48)	0,98 (0,52-1,86)	0,82 (0,32-2,07)	1,65 (0,92-2,96)	<b>2,30</b> <b>(1,26-4,19)</b>	PLA	

Los valores representan odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. OR<1 significa que la intervención indicada en la fila es menos eficaz que la intervención indicada en la columna. Las cifras en negrita resaltan diferencias significativas. TCC, terapia cognitivo-conductual; BAT, terapia de activación conductual; PST, terapia de resolución de problemas; 3WV, terapias de “tercera ola”; IPT, psicoterapia interpersonal; DYN, terapia psicodinámica; SUP, asesoramiento de apoyo no directivo; LRT, terapia de revisión de vida; CAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera; PLA, píldora placebo.

psicoterapia de revisión de vida y la psicoterapia interpersonal ocuparon el puesto más alto.

### Análisis de sensibilidad y metarregresión

En los análisis de sensibilidad en los que solo se incluyeron estudios con bajo riesgo de sesgo, se encontraron resultados comparables a los análisis principales. Solo las diferencias entre el asesoramiento de apoyo no directivo y la mayoría de las otras terapias dejaron de ser significativas, y el asesoramiento de apoyo no directivo ya no fue significativamente mejor que el tratamiento habitual y la lista de espera. Los otros análisis de sensibilidad no dieron lugar a resultados sustancialmente diferentes de los análisis principales.

En los análisis de metarregresión, solo se encontraron cinco predictores estadísticamente significativos (trastorno depresivo diagnosticado para TCC *versus* psicoterapia interpersonal, y TCC *versus* lista de espera; número de sesiones para TCC *versus* terapia de activación conductual; países occidentales *versus* no occidentales para TCC frente al tratamiento habitual; y riesgo de sesgo para la TCC *versus* terapia de activación conductual) (véase información complementaria). Debido a su naturaleza correlativa y al gran número de análisis realizados, estos hallazgos deben interpretarse con cautela.

En el análisis de metarregresión para evaluar las influencias de los efectos de los estudios pequeños, los resultados generales fueron comparables con el análisis principal.

### Efectos a largo plazo

Realizamos un NMA con los 90 estudios que informaron resultados de respuesta a los 12 (±6) meses después de la aleatorización (véase Tabla 7). Los resultados indicaron que la TCC, la terapia de activación conductual, la terapia de resolución de problemas, la psicoterapia interpersonal y la terapia psicodinámica tuvieron efectos significativos en comparación con el tratamiento habitual en el seguimiento. Las mismas terapias, excepto la terapia de activación conductual, también tuvieron efectos significativos en comparación con la lista de espera. La terapia de resolución de problemas fue significativamente más eficaz que la TCC, las terapias de “tercera ola” y el asesoramiento de apoyo no directivo en el seguimiento. La psicoterapia interpersonal también fue significativamente más eficaz que el asesoramiento de apoyo no directivo en el seguimiento.

Solo en nueve estudios se informó de resultados a más de 18 meses después de la aleatorización. Debido al escaso número de estudios y los diferentes períodos, no se realizaron análisis con estos estudios.

### DISCUSIÓN

En este NMA, comparamos los efectos de los ocho tipos más comunes de psicoterapia para la depresión entre sí y con las principales condiciones de control en 331 ensayos controlados. Se encontró que todas las terapias tuvieron efectos significativos en



**Tabla 7** Clasificación de psicoterapias y condiciones de control según la “superficie bajo el ranking acumulado” (SUCRA) para la respuesta, diferencia de medias estandarizada (SMD), remisión y aceptabilidad

	Respuesta	SMD	Remisión	Aceptabilidad
Terapia cognitivo-conductual	64,0	72,8	75,1	48,4
Terapia de activación conductual	85,2	82,1	86,3	39,1
Terapia de resolución de problemas	62,9	67,2	83,5	40,8
Terapias de "tercera ola"	66,5	75,7	76,3	51,1
Psicoterapia interpersonal	64,6	52,0	62,3	62,1
Terapia psicodinámica	52,8	49,2	46,3	10,0
Asesoramiento de apoyo no directivo	26,6	30,8	30,5	42,3
Terapia de revisión de vida	93,1	87,1	46,5	72,5
Tratamiento habitual	12,0	14,5	10,7	71,8
Lista de espera	0,0	1,10	0,2	97,2
Píldora placebo	22,3	17,4	32,2	14,6

comparación con la condición de control del tratamiento habitual y la lista de espera. Los efectos de las terapias no difirieron significativamente entre sí, excepto por el asesoramiento de apoyo

no directivo, que fue menos efectivo que todos los otros tipos de terapia. Estos resultados fueron ampliamente confirmados en una serie de análisis de sensibilidad.

Estos hallazgos están en línea con investigaciones metaanalíticas previas sobre psicoterapias para la depresión<sup>7,10</sup>. Sin embargo, a diferencia de los metaanálisis anteriores, pudimos incluir un número considerable de estudios con bajo riesgo de sesgo, que en general confirmaron los principales resultados de este NMA.

El asesoramiento de apoyo no directivo fue menos efectivo que las otras terapias, pero estos hallazgos dejaron de ser significativos cuando solo se incluyeron los estudios con bajo riesgo de sesgo. Esto está en consonancia con el trabajo metaanalítico anterior<sup>26</sup>. Sin embargo, estos hallazgos pueden estar relacionados con el hecho de que, en muchos estudios, el asesoramiento se utilizó como una condición de control, y es posible que los terapeutas no hayan proporcionado tratamientos óptimos.

La terapia de revisión de vida no se incluyó en metaanálisis previos porque el número de estudios era demasiado pequeño. Esta psicoterapia se utiliza principalmente en adultos mayores, pero también se ha utilizado satisfactoriamente en pacientes con cáncer<sup>27,28</sup>, y muy bien podría utilizarse en otras poblaciones sin trastornos médicos generales. Debido al pequeño número de estudios y la baja calidad de la mayoría de ellos, sin duda se necesita más investigación. Sin embargo, la terapia de revisión de vida puede considerarse una intervención prometedora que probablemente sea eficaz en la depresión.

En general, los hallazgos de este NMA sugieren que todas las psicoterapias que se examinaron, excepto el asesoramiento de apoyo no directivo, son eficaces y se pueden utilizar en el tratamiento sistemático.

**Tabla 8** Respuesta a largo plazo a las psicoterapias comparadas entre sí y con las condiciones de control

TCC	BAT		PST		3WV		IPT		DYN		SUP		LRT		CAU		WL	
0,97 (0,62-1,52)	1,75 (0,97-3,14)		0,46 (0,23-0,90)		1,75 (0,93-3,31)		0,75 (0,41-1,38)		0,76 (0,44-1,33)		1,15 (0,24-5,48)		0,65 (0,14-3,15)		0,84 (0,48-1,44)			
<b>1,69</b> ( <b>1,08-2,66</b> )	0,80 (0,43-1,49)		1,32 (0,65-2,67)		0,67 (0,13-3,33)		0,58 (0,36-0,94)		0,88 (0,17-4,52)		0,75 (0,54-1,06)		0,63 (0,11-2,69)		0,55 (0,11-2,69)			
0,77 (0,46-1,30)	1,40 (0,78-2,49)		1,01 (0,55-1,86)		0,76 (0,45-1,41)		0,58 (0,36-0,94)		0,76 (0,44-1,33)		0,75 (0,54-1,06)		0,65 (0,14-3,15)		0,84 (0,48-1,44)			
1,35 (0,92-1,99)	1,05 (0,55-2,02)		1,16 (0,22-6,05)		0,67 (0,13-3,33)		0,58 (0,36-0,94)		0,88 (0,17-4,52)		0,75 (0,54-1,06)		0,65 (0,14-3,15)		0,84 (0,48-1,44)			
1,02 (0,63-1,66)	0,81 (0,46-1,40)		0,76 (0,45-1,29)		0,67 (0,13-3,33)		0,58 (0,36-0,94)		0,88 (0,17-4,52)		0,75 (0,54-1,06)		0,65 (0,14-3,15)		0,84 (0,48-1,44)			
0,78 (0,56-1,09)	0,93 (0,18-4,75)		0,63 (0,31-1,29)		0,67 (0,13-3,33)		0,58 (0,36-0,94)		0,88 (0,17-4,52)		0,75 (0,54-1,06)		0,65 (0,14-3,15)		0,84 (0,48-1,44)			
0,90 (0,19-4,33)	0,61 (0,39-0,96)		0,63 (0,31-1,29)		0,67 (0,13-3,33)		0,58 (0,36-0,94)		0,88 (0,17-4,52)		0,75 (0,54-1,06)		0,65 (0,14-3,15)		0,84 (0,48-1,44)			
<b>0,59</b> ( <b>0,50-0,70</b> )	<b>0,61</b> ( <b>0,39-0,96</b> )		<b>0,35</b> ( <b>0,23-0,53</b> )		<b>0,76</b> ( <b>0,45-1,29</b> )		<b>0,43</b> ( <b>0,30-0,63</b> )		<b>0,58</b> ( <b>0,36-0,93</b> )		<b>0,58</b> ( <b>0,36-0,93</b> )		<b>0,75</b> ( <b>0,54-1,06</b> )		<b>0,65</b> ( <b>0,14-3,15</b> )			
<b>0,49</b> ( <b>0,29-0,83</b> )	0,51 (0,26-1,01)		<b>0,29</b> ( <b>0,15-0,58</b> )		0,63 (0,31-1,29)		<b>0,36</b> ( <b>0,19-0,69</b> )		<b>0,48</b> ( <b>0,24-0,98</b> )		0,63 (0,34-1,16)		0,55 (0,11-2,69)		0,84 (0,48-1,44)			

Los valores representan odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. OR<1 significa que la intervención indicada en la fila es menos eficaz que la intervención indicada en la columna. Las cifras en negrita resaltan diferencias significativas. TCC, terapia cognitivo-conductual; BAT, terapia de activación conductual; PST, terapia de resolución de problemas; 3WV, terapias de “tercera ola”; IPT, psicoterapia interpersonal; DYN, terapia psicodinámica; SUP, asesoramiento de apoyo no directivo; LRT, terapia de revisión de vida; CAU, tratamiento habitual; WL, lista de espera; PLA, píldora placebo.

El hecho de que todas las psicoterapias puedan ser eficaces significa que, a la hora de elegir una terapia, las preferencias del paciente pueden tener un papel destacado. Los profesionales de la salud mental deben facilitar el acceso a información actualizada basada en la evidencia sobre los efectos de las intervenciones de tratamiento e involucrar más a los pacientes en su cuidado diario, enfocándose en reconocer cuidadosamente el riesgo y describir los efectos potenciales mientras se manejan las expectativas<sup>29</sup>. Es posible que una caracterización más detallada de cada paciente con diagnóstico de depresión pueda dar por resultado una correspondencia más precisa entre pacientes individuales y psicoterapias individuales<sup>30</sup>.

Un hallazgo importante de este estudio es que varias psicoterapias todavía tienen efectos significativos en el seguimiento a un año, incluida la TCC, la terapia de activación conductual, la terapia de resolución de problemas, la psicoterapia interpersonal y la terapia psicodinámica. También encontramos que la terapia de resolución de problemas puede ser un poco más eficaz que otras terapias durante el seguimiento, aunque esto debe considerarse con precaución, debido al número relativamente pequeño de estudios y al considerable riesgo de sesgo en la mayoría de ellos. Es importante para los profesionales clínicos y los pacientes que las terapias funcionen durante un periodo considerablemente más prolongado de lo que dura la terapia.

En un NMA reciente publicado en esta revista<sup>31</sup>, la combinación de psicoterapia y farmacoterapia fue más eficaz que cualquiera de ellas por separado para lograr la respuesta, también en la depresión crónica y resistente al tratamiento. El tratamiento combinado y la psicoterapia sola también fueron más aceptables que la farmacoterapia. Por consiguiente, los tratamientos combinados parecen ser la mejor opción para pacientes con depresión moderada a grave.

Este estudio tiene varias fortalezas importantes, pero también algunas limitaciones. Una fortaleza es el gran número de ensayos (N=331) que pudieron incluirse. Este es el NMA más grande que se haya realizado sobre psicoterapias para la depresión. Aunque la mayoría de los estudios se enfocaron en la TCC, el tratamiento habitual y la lista de espera, tenemos suficientes estudios que comparan la mayoría de las otras terapias y condiciones de control entre sí. Una limitación importante es que la proporción de estudios con bajo riesgo de sesgo fue todavía relativamente pequeña (30,8%), aunque fue suficiente para llevar a cabo análisis de sensibilidad. Otra limitación importante es que encontramos algunas discrepancias entre evidencia directa e indirecta, y solo después de incluir los valores atípicos, la evidencia directa e indirecta apuntaron en la misma dirección. Una última limitación es que solo en un número relativamente pequeño de estudios se informó de resultados a largo plazo, por lo que estos efectos son inciertos.

Pese a estas limitaciones, podemos concluir que los tipos más importantes de psicoterapia, incluyendo la TCC, terapia de activación conductual, terapia de resolución de problemas, terapias de "tercera ola", psicoterapia interpersonal, terapia psicodinámica y terapia de revisión de vida, pueden ser eficaces y aceptables en el tratamiento de la depresión del adulto, sin diferencias significativas entre ellas.

## AGRADECIMIENTOS

Hay información complementaria sobre el estudio disponible en <https://osf.io/7rmgj/>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steel Z, Marnane C, Iranpour C et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol* 2014;43:476-93.
2. Bloom DE, Cafiero E, Jané-Lllopis E et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
3. Hu TW. Perspectives: an international review of the national cost estimates of mental illness, 1990-2003. *J Ment Health Policy Econ* 2006;9:3-13.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1211-59.
5. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
7. Barth J, Munder T, Gerger H et al. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for depressed patients: a network meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001454.
8. Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive behavior therapy for adult depression, alone and in comparison to other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
9. Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L et al. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: a meta-analytic review. *Psychother Res* 2020;30:279-93.
10. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
11. Cuijpers P. Are all psychotherapies equally effective in the treatment of adult depression? The lack of statistical power of comparative outcome studies. *Evid Based Ment Health* 2016;19:39-42.
12. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. [www.osf.io/825c6](http://www.osf.io/825c6).
13. Cuijpers P, Clignet F, van Meijel B et al. Psychological treatment of depression in inpatients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2011;31:353-60.
14. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Individual, group, telephone, self-help and internet-based cognitive behavior therapy for adult depression; a network meta-analysis of delivery methods. *JAMA Psychiatry* 2019;76:700-7.
15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
16. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Psychopharmacology* 2005;20:49-52.
17. Orsini N, Bottai M, Higgins J et al. Heterogi: Stata module to quantify heterogeneity in a meta-analysis. Boston: Statistical Software Components, 2006.
18. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629.
19. Hutton B, Wolfe D, Moher D et al. Reporting guidance considerations from a statistical perspective: overview of tools to enhance the rigour of reporting of randomised trials and systematic reviews. *Evid Based Ment Health* 2017;20:46-52.
20. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One* 2013;8:e76654.
21. Chaimani A, Salanti G, Leucht S et al. Common pitfalls and mistakes in the set-up, analysis and interpretation of results in network meta-analysis: what clinicians should look for in a published article. *Evid Based Ment Health* 2017;20:88-94.
22. Turner RM, Davey J, Clarke MJ et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* 2012;41:818-27.
23. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52-60.
24. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T et al. CINeMA: an approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:1-19.

25. Noma H, Goshō M, Ishii R et al. Outlier detection and influence diagnostics in network meta-analysis. *Res Synth Meth* 2020;11:891-902.
26. Cuijpers P, Driessen E, Hollon SD et al. The efficacy of non-directive supportive therapy for adult depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:280-91.
27. Kleijn G, Lissenberg-Witte BI, Bohlmeijer ET et al. The efficacy of Life Review Therapy combined with Memory Specificity Training (LRT-MST) targeting cancer patients in palliative care: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2018;13:e0197277.
28. Zhang X, Xiao H, Chen Y. Effects of life review on mental health and well-being among cancer patients: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2017;74:138-48.
29. Tomlinson A, Boaden K, Cipriani A. Withdrawal, dependence and adverse events of antidepressants: lessons from patients and data. *Evid Based Ment Health* 2019;22:137-8.
30. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patients with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
31. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.

DOI:10.1002/wps.20860

## Explicando la heredabilidad perdida de los trastornos psiquiátricos

Evidencia derivada de estudios familiares, de gemelos y de adopción indica que los trastornos psiquiátricos son sustancialmente hereditarios. La heredabilidad suele expresarse como la proporción de variación de rasgo atribuible a factores genéticos aditivos (heredabilidad en sentido estricto:  $h^2$ ). Las estimaciones de  $h^2$  para esquizofrenia, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastorno del espectro autista y trastorno bipolar son de  $>0,66$  para todos, y son sustanciales para otra variedad de trastornos psiquiátricos<sup>1</sup>.

Esta evidencia ha motivado la aplicación de enfoques genómicos cada vez más sofisticados, como los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y la secuenciación de próxima generación, que han identificado un gran número de factores de riesgo genético para una gama de trastornos psiquiátricos<sup>2</sup>. Estos estudios revelaron que los trastornos psiquiátricos son altamente poligénicos, y el principal componente de la heredabilidad identificada hasta ahora proviene de alelos comunes (frecuencia en la población  $>0,01$ ) detectados en GWAS.

Aunque esto es extremadamente alentador, y ha establecido una plataforma empírica sobre la cual se puede avanzar en un futuro hacia la psiquiatría de precisión<sup>2</sup>, las estimaciones de  $h^2$  explicadas por variantes genéticas identificadas en GWAS siempre han sido sustancialmente más bajas que las estimaciones de  $h^2$  derivadas de estudios de familia, gemelares y de adopción. Este déficit no es peculiaridad de los trastornos psiquiátricos; también se observa en muchas enfermedades y rasgos poligénicos, y se ha denominado "heredabilidad perdida".

Se han propuesto tres explicaciones principales para esta heredabilidad perdida<sup>3,4</sup>. En primer lugar, es posible que las estimaciones de  $h^2$  derivadas de estudios de familia, gemelares y de adopción fueran infladas debido a factores de confusión como el entorno compartido. En segundo lugar, las estimaciones de  $h^2$  derivadas de estudios genómicos pueden desinflarse ya que no tienen en cuenta los efectos genéticos no aditivos, como la dominancia y las interacciones gen-gen. Por último, puede ocurrir que GWAS simplemente no haya identificado muchos alelos de riesgo, ya sea porque sus efectos son demasiado pequeños o porque son demasiado infrecuentes.

Aunque todas estas hipótesis siguen siendo plausibles, la última ha recibido apoyo de estudios recientes sobre enfermedades y rasgos poligénicos, lo que indica que muchas variantes causales permanecen sin identificar. Para comprender esto, se requiere una breve explicación de GWAS. Estos estudios implican la genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que son comunes en la población (típicamente 500.000-1 millón de SNP con una frecuencia en la población  $>5\%$ ). Dado que los SNP comunes tienden a correlacionarse con sus vecinos –un fenómeno conocido como desequilibrio de ligamiento (LD)– los genotipos de SNP adicionales pueden inferirse a través de un proceso estadístico conocido como "imputación". Esto aumenta considerablemente el número de SNP disponibles para GWAS (típicamente  $>10$  millones de SNP con una frecuencia en la población  $>1\%$ ). Cuando los investigadores buscan asociaciones en GWAS, deben corregir la gran cantidad de pruebas estadísticas tomando un umbral estricto de significación estadística (conocido como significación de todo el genoma). Esto reduce considerablemente la aparición de falsos positivos, pero a expensas de que se pasen por alto muchas asociaciones reales.

Los estudios iniciales que revelaron la heredabilidad perdida se enfocaron solo en los SNP que cumplían la significación en todo el genoma. Estudios posteriores han demostrado que se pueden obtener estimaciones más precisas y más grandes de  $h^2$  considerando en conjunto todos los SNP disponibles, incluidos los SNP imputados y los directamente genotipificados, y utilizando datos de muestras de referencia que se han sometido a la secuenciación del genoma completo (WGS) para permitir una mejor imputación de variantes raras.

Cuando se implementan estos enfoques, la proporción de  $h^2$  que se capta aumenta de uno a dos tercios la esperada para los rasgos y enfermedades poligénicos<sup>4</sup>, obteniéndose estimaciones de  $h^2$  para esquizofrenia, trastorno bipolar y autismo de 0,23; 0,25 y 0,17, respectivamente<sup>5</sup>. Esto indica que una proporción de la heredabilidad perdida se debía a los SNP que actualmente se encuentran por debajo del umbral de significación en todo el genoma y también a los que no estaban suficientemente correlacionados con los SNP comunes para permitir una imputación precisa. Por consiguiente, se prevé que el aumento de potencia de GWAS, que se obtiene de un incremento sustancial tanto en el número de SNP comunes como en el tamaño de la muestra, dará como resultado muchas más variantes de riesgo de efecto pequeño que cumplen con la significación para todo el genoma, y mejorará las estimaciones de heredabilidad<sup>4</sup>.

Sin embargo, la capacidad de los SNP comunes utilizados en GWAS para captar los efectos de variantes con las que se encuentran en LD baja es limitada. La aplicación de la secuenciación del exoma y WGS a cohortes de enfermedades complejas ha confirmado la existencia en el genoma humano de un gran número de variantes genéticas raras (definidas como con una frecuencia en la población  $<1\%$ ). Es importante destacar que estas no están bien correlacionadas a través de LD con SNP comunes y, por tanto, no se imputan con precisión en GWAS.

Un trabajo reciente que aplica WGS a una gran cohorte de población<sup>6</sup> ha demostrado que las estimaciones de heredabilidad que se obtienen utilizando variantes raras y comunes son mucho más cercanas a las previstas en estudios de familia, tanto para la estatura como para el índice de masa corporal; y gran parte del incremento proviene de los SNP que no pudieron imputarse con precisión a partir de GWAS.

Es bien reconocido que, en comparación con la estatura y el índice de masa corporal, muchos trastornos psiquiátricos están sujetos a una mayor selección negativa, y se espera que esto origine una mayor contribución de alelos de riesgo poco frecuentes. Por consiguiente, es plausible que variantes genéticas raras puedan ser particularmente relevantes para los trastornos psiquiátricos, lo que significa que futuros estudios de WGS en muestras grandes podrían resultar particularmente fructíferos.

La perspectiva de estudios de WGS a gran escala en psiquiatría sin duda es muy emocionante y probablemente revelarán mucho sobre la arquitectura genética y biología, además de brindar mejores herramientas de predicción. La secuenciación de lectura corta (SRS), basada en compilar lecturas de segmentos de  $<150$  pb, es actualmente el enfoque más utilizado para WGS, debido a su bajo coste y alto rendimiento. Es particularmente poderoso para identificar variantes raras de un solo nucleótido y pequeñas inserciones/deleciones<sup>7</sup>. Recientemente se han introducido enfoques

sólidos para detectar variantes estructurales como duplicaciones, deleciones, inversiones y otros cambios que afectan a segmentos más grandes de ADN (generalmente de más de 50-100 bases de longitud) que probablemente sean relevantes para los trastornos psiquiátricos<sup>8</sup>.

Aunque, indudablemente, SRS se aplicará cada vez más en los próximos años y de forma más fructífera en la genómica psiquiátrica, tiene limitaciones impuestas por el hecho de que funciona uniendo lecturas cortas *in silico*. Esto significa que existen regiones del genoma humano que son difíciles o imposibles de leer, como las que contienen grandes variantes estructurales, secuencias repetitivas, contenido extremo de guanina-citosina, o secuencias con múltiples elementos homólogos dentro del genoma. Esto a veces se conoce como el “genoma oscuro”.

Existen en la actualidad varias plataformas de secuenciación de lectura larga (LRS) que permiten el análisis de segmentos del genoma humano de hasta 200 kb, y que son capaces de arrojar luz sobre el genoma oscuro. Nuevos estudios que utilizan LRS están identificando variantes estructurales más grandes y más nocivas, así como elementos repetitivos largos<sup>7,9</sup>, que pudieran ser candidatos a intervenir en los trastornos psiquiátricos.

La genómica psiquiátrica es un trabajo en marcha. GWAS ha sido enormemente exitoso para identificar el papel de múltiples variantes comunes, pero un trabajo reciente sobre la heredabilidad perdida indica la necesidad de enfocarse ahora en variantes raras,

y para ello cabe esperar que se realicen estudios basados en tecnologías SRS y LRS en los próximos años.

La caracterización completa de la arquitectura genética de los trastornos psiquiátricos probablemente mejore la predicción del riesgo poligénico tanto para el cribado como para la estratificación, permitiendo una mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes de la enfermedad y ampliando el panorama de los objetivos farmacéuticos<sup>2</sup>.

#### Michael J. Owen, Nigel M. Williams

MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University, Cardiff, UK

1. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51.
2. Rees E, Owen MJ. *Genome Med* 2020;12:43.
3. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. *Nature* 2009;461:747-53.
4. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. *Am J Hum Genet* 2017;101:5-22.
5. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
6. Wainschein P, Jain D, Yengo L et al. *bioRxiv* 2019;588020.
7. Chaisson MJP, Sanders AD, Zhao X et al. *Nat Commun* 2019;10:1784.
8. Collins R, Brand H, Karczewski K et al. *bioRxiv* 2019;578674.
9. Beyter D, Ingimundardottir H, Eggertsson H et al. *Nature* 2020;581:444-51.

DOI:10.1002/wps.20870

(Owen MJ, Williams NM. *Explaining the missing heritability of psychiatric disorders. World Psychiatry* 2021;20:294-295)

## Hacia un enfoque basado en sistemas para comprender el papel del sistema nervioso simpático en la depresión

El sistema nervioso simpático (SNS) tiene un papel esencial en la respuesta prototípica al estrés. El estrés, los factores estresantes y las respuestas al estrés son temas centrales en las teorías más destacadas sobre la etiología y el mantenimiento de la depresión. Sin embargo, el SNS no es un mecanismo que suela abordarse clínicamente en la investigación de la depresión. Aquí proponemos un enfoque dinámico a nivel de sistemas que contextualiza la capacidad de respuesta al estrés mediada por el SNS dentro de un marco regulatorio. Creemos que esta conceptualización se acerca más al papel del SNS como un sistema regulador variable en el tiempo y que depende del contexto, y proporciona a los profesionales clínicos e investigadores un modelo para comprender su relevancia para la depresión.

El interés en el SNS en la depresión no es nuevo. Se ha utilizado una gran cantidad de métodos y marcadores para tratar de definir el papel del SNS en la depresión, incluidas medidas cardíacas como frecuencia cardíaca y periodo de pre-eyección, conductancia cutánea, alfa-amilasa salival y concentraciones de catecolaminas en orina y suero. Sin embargo, la evidencia de una activación del SNS tónicamente elevada en la depresión ha sido inconsistente y equívoca<sup>1</sup>.

Proponemos tres motivos para este equívoco. En primer lugar, dado que el SNS está integrado en un conjunto más amplio de sistemas regulatorios, el análisis de los niveles absolutos debe aumentarse –si no evitarse por completo– con una perspectiva de sistemas que incorpore interrelaciones dinámicas entre los componentes del sistema. En segundo lugar, la dinámica temporal de la respuesta al estrés ha sido bien documentada<sup>2</sup>, y los efectos del SNS se producen de forma relativamente rápida y efímera (en comparación con los de los glucocorticoides), y se debe intentar capturar estas fluctuaciones dependientes del tiempo. En tercer lugar, probable-

mente hay diferencias individuales en la dinámica y calibración de los sistemas reguladores cognitivos, afectivos y fisiológicos. Por consiguiente, conviene intentar identificar subgrupos.

Las teorías cognitivas de la depresión durante mucho tiempo han planteado la importancia de los esquemas depresógenos–modelos de trabajo interno del yo, los demás, y el mundo– que magnifican y distorsionan la percepción de estímulos ambiguos<sup>3</sup>. La presencia de estos esquemas puede aumentar la probabilidad de evaluaciones de amenazas (por ejemplo, percepciones de factores estresantes externos) y el desencadenamiento de respuestas emocionales negativas. Se ha propuesto que la excitación aversiva de las emociones negativas amplifica la memoria de eventos negativos<sup>2</sup> y proporciona retroalimentación experiencial que apoya y refuerza la percepción inicial de amenaza<sup>3</sup>. Por lo tanto, es más probable que las personas con depresión perciban factores de estrés ambientales, que desencadenan reacciones emocionales negativas que refuerzan la naturaleza amenazante del estímulo y mejoran la codificación de la memoria de la experiencia.

Inherente a este circuito de retroalimentación positiva entre percepciones, valoraciones y excitación está la respuesta fisiológica de estrés a los factores estresantes percibidos. Esta respuesta tiene una función adaptativa para movilizar energía, estimular la activación inmunológica e incrementar el tono cardiovascular mediante vasoconstricción y aumento de la frecuencia cardíaca y la contractilidad. La respuesta al estrés se compone de acciones coordinadas del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), el SNS y el sistema nervioso parasimpático (SNP).

En comparación con el SNS, se ha realizado una gran cantidad de investigación sobre el eje HPA y el SNP en la depresión; y los estudios han encontrado evidencia de disfunción del eje HPA<sup>4</sup> y

reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>1,5</sup> en pacientes deprimidos. Sin embargo, también han sido frecuentes los hallazgos contradictorios y nulos. Planteamos la posibilidad de que los hallazgos inconsistentes puedan deberse al aislamiento de los componentes del sistema en lugar del todo. Por ejemplo, el eje HPA puede desempeñar funciones permisivas o supresoras en la determinación de la magnitud de la reactividad al estrés del SNS<sup>2</sup>. Dado que la funcionalidad del eje HPA puede preceder y fundamentar la naturaleza de la respuesta simpática al estrés, incorporar niveles precedentes de cortisol disponible *in situ* durante momentos de tensión emocional puede ayudar a calibrar mejor las mediciones de la reactividad del SNS en individuos disfóricos.

Por otra parte, se ha demostrado que la doctrina del antagonismo recíproco entre SNP y SNS –la noción de que más de uno inherentemente significa menos del otro– no se sostiene universalmente<sup>3</sup>. Esta conclusión determina que los dos sistemas puedan mostrar un comportamiento concurrente e interactivo y deben medirse y modelarse como dimensiones separadas y distintas. Un enfoque de sistemas para la capacidad de respuesta al estrés puede ayudar a definir y medir mejor los componentes individuales.

Sin embargo, persisten desafíos metodológicos con respecto a la medición y sincronización de diferentes componentes del sistema. La cascada de acciones hormonales del eje HPA ha sido bien documentada, y se han observado efectos máximos después de aproximadamente 20 minutos tras la exposición al estrés<sup>2</sup>. Mientras tanto, los efectos del SNP, como la abstinencia vagal, pueden operar en una escala de milisegundos a segundos, y los efectos del SNS típicamente tienen lugar en una escala de segundos a minutos. Proponemos que la investigación sobre el funcionamiento autónomo en humanos debe llevarse a cabo mediante análisis de series de tiempo de mediciones electrofisiológicas.

Las entradas comunes como arritmia sinusal respiratoria, periodo de pre-eyección y frecuencia cardíaca, pueden agruparse en periodos tan pequeños como 30 segundos. Por lo tanto, periodos de recolección de datos de tan solo una hora pueden producir series de tiempo de 120 observaciones. Los análisis de series de tiempo, como la autorregresión vectorial y el análisis de redes, pueden modelar las relaciones entre los componentes del sistema. Por otra parte, existen tecnologías ambulatorias que permiten a los investigadores capturar el funcionamiento autónomo en escenarios emocionalmente sobresalientes durante la vida cotidiana de un individuo.

Medidas como el periodo de pre-eyección requieren un equipo de grado académico de investigación y la colocación de electrodos por expertos. Sin embargo, las innovaciones en el análisis móvil de medidas salivales podrían generar mediciones ambulatorias de marcadores del SNS como la alfa-amilasa salival. Asimismo, se podría prever el desarrollo de un sistema de punción digital para la medición de catecolaminas en sangre capilar de una manera parecida a los sistemas de control de glucosa en sangre. Se ha demostrado que pueden obtenerse mediciones fiables de catecolaminas a partir de tan solo 100  $\mu$ l de sangre capilar<sup>7</sup>.

## Tono vagal cardíaco: un mecanismo neurofisiológico que evolucionó en los mamíferos para amortiguar las reacciones a la amenaza y promover la socialidad

El camino evolutivo de los reptiles asociales a los mamíferos sociales destaca por un sistema nervioso autónomo reorganizado con cambios estructurales y funcionales únicos en el vago. Estos

Comprender el papel del SNS en el tratamiento de la depresión puede ser importante para la salud psicológica y física de los pacientes. Como se señaló anteriormente, se ha demostrado que los individuos deprimidos tienen una disminución significativa de la regulación cardíaca parasimpática, y la depresión se ha asociado durante mucho tiempo con una mayor incidencia de cardiopatía coronaria<sup>1,5</sup>. Aunque la evidencia del predominio simpático en pacientes deprimidos ha sido ambigua, hay cierta evidencia de que los medicamentos antidepresivos pueden afectar este predominio<sup>8</sup>. Cabe destacar que en un estudio se observó que la terapia cognitivo-conductual puede aumentar la variabilidad de la frecuencia cardíaca<sup>9</sup>. Claramente, se necesita más trabajo para comprender los efectos de la psicoterapia y los medicamentos antidepresivos sobre el SNS y el control cardíaco simpático.

Por último, señalamos desde el principio la probable existencia de subpoblaciones heterogéneas de individuos deprimidos, algunos de los cuales pueden experimentar elevaciones de la excitabilidad simpática y otros no. De ello se deduce que los individuos podrían mostrar diferencias individuales más complejas en la calibración de la capacidad de respuesta al estrés entre los componentes del sistema cognitivo, afectivo y fisiológico.

Desde esta perspectiva, el SNS podría desempeñar un papel primordial a la hora de generar consecuencias fenomenológicas y fisiológicas en algunas personas. Por ejemplo, durante la transducción de estímulos cognitivo-emocionales en respuestas fisiológicas, un factor de ganancia adrenérgica podría servir para amplificar señales moderadas en respuestas más fuertes. En un contexto de series de tiempo, podrían ponerse a prueba modelos direccionales competitivos de excitación del SNS, afecto subjetivo y evaluación cognitiva. Además, tales evaluaciones podrían realizarse de forma individual a cada persona.

El SNS juega un papel calibrador, ejerciendo efectos en respuesta a las cambiantes demandas externas y condiciones emocionales. Puede ser más fructífero examinar estas relaciones dinámicas y variables en el tiempo con otros sistemas de respuesta al estrés, en lugar de las diferencias medias entre los grupos.

**Aaron J. Fisher, Jiyoung Song, Peter D. Soyster**  
University of California, Berkeley, CA. USA

1. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. *Psychosom Med* 2005;67:S29-33.
2. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. *Endocrine Rev* 2000;21:55-89.
3. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA et al. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:467-77.
4. Keller J, Gomez R, Williams G et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:527-36.
5. Kemp AH, Quintana DS, Gray MA et al. *Biol Psychiatry* 2010;67:1067-74.
6. Berntson GG, Cacioppo JT, Quigley KS. *Psychol Rev* 1991;98:459.
7. Baumgartner H, Ritsch R, Luz O et al. *Pediatr Res* 1992;31:579-82.
8. Koschke M, Boettger MK, Schulz S et al. *Psychosom Med* 2009;71:852-60.
9. Carney RM, Freedland KE, Stein PK et al. *Psychosom Med* 2000;62:639-47.

DOI:10.1002/wps.20872

(Fisher AJ, Song J, Soyster PD. *Toward a systems-based approach to understanding the role of the sympathetic nervous system in depression. World Psychiatry* 2021;20:295–296)

autocalmarse, participar socialmente con los demás, y mitigar las reacciones a la amenaza en nosotros mismos y en los demás a través de señales sociales.

En el caso de los mamíferos, cuya supervivencia depende de su capacidad para cooperar, conectarse y corregularse, los antiguos programas de defensa dependientes de la activación simpática que apoyan las conductas de lucha/huida, y la activación vagal que respalda la simulación de la muerte, tuvieron que ser aprovechados y reutilizados. Este proceso dio lugar a un área del tronco encefálico reorganizada, el complejo vagal ventral, a partir del cual una rama única del nervio vago permitió la expresión de varias características exclusivas de los mamíferos, como la capacidad para calmarse mostrar seguridad. En consecuencia, la socialidad se integró en los procesos neurobiológicos específicos que tenían capacidades para mitigar la amenaza y respaldar la salud mental y física. Cuando se altera este sistema “calmante”, se expresan marcadores prominentes de estrés crónico y características centrales compartidas por varios trastornos psiquiátricos (por ejemplo, afecto facial plano, prosodia vocal deficiente, hipervigilancia, hiperreactividad, hipersensibilidad auditiva y visual).

Desde el punto de vista anatómico, esta vía vagal está mielinizada y se origina en la estructura del tronco encefálico denominada núcleo ambiguo. Proporciona la regulación vagal primaria de los órganos supradiafragmáticos. Es diferente de las vías vagales que se originan en el núcleo vago dorsal, que no están mielinizadas y proporcionan la regulación vagal primaria de los órganos infradiafragmáticos. El complejo vagal ventral también regula los músculos estriados de cara y cabeza y está influido considerablemente por las vías aferentes que viajan a través de los nervios vago, trigémino y facial. Por consiguiente, en los mamíferos, las áreas del tallo cerebral que regulan el corazón y los bronquios están interconectadas con las que regulan la ingestión, expresión facial, audición, respiración y vocalizaciones, para formar un sistema integrado de participación social. De hecho, las entonaciones de las vocalizaciones están mediadas por el vago, lo que permite que las características prosódicas de la voz transmitan un índice relativamente preciso de la regulación vagal del corazón<sup>1</sup>.

Siguiendo el trabajo de Jackson<sup>2</sup>, la teoría polivagal<sup>3</sup> presupone una jerarquía filogenética en la que los circuitos más nuevos inhiben a los más antiguos. En consecuencia, cuando el vago ventral y el sistema de participación social se debilitan o desconectan, lo que suele observarse durante el estrés crónico y en respuesta a una amenaza, el sistema nervioso autónomo pasa a un estado simpático que apoya la movilización (por ejemplo, lucha/huida). Si este cambio funcional de estado no conduce a un resultado positivo, entonces el sistema nervioso autónomo puede apagarse abruptamente a través del circuito vagal dorsal (por ejemplo, síncope, fingir la muerte).

Jackson describió este proceso de desinhibición secuencial de estructuras más antiguas como *disolución* o evolución a la inversa. Utilizó la disolución para explicar las consecuencias del daño cerebral y la enfermedad, mientras que la teoría polivagal aplica el principio a las reacciones autónomas adaptativas a las señales de amenaza, que pueden ser reversibles mediante señales de seguridad. En el ámbito de la salud mental, la pérdida de acceso al vago ventral puede ser producto de una amenaza crónica o una característica central medible de varios trastornos psiquiátricos (por ejemplo, trastorno de estrés postraumático, TEPT), discapacidades del desarrollo (por ejemplo, autismo, síndrome de Prader Willi) y dolor crónico discapacitante.

Para sobrevivir, la progenie de los mamíferos inicialmente debe amamantarse como el modo principal de ingestión de alimento.

Para amamantar, el lactante debe succionar, un proceso que depende de un circuito del tronco encefálico en el que participa el complejo vagal ventral. La supervivencia depende de que el sistema nervioso del bebé coordine de manera eficiente y eficaz las conductas de succión-deglución-respiración-vocalización con la regulación vagal del corazón a través de las vías vagales ventrales que se originan en el núcleo ambiguo. A través de la maduración y la socialización, este circuito “ingestivo” proporciona la plataforma neuronal estructural (es decir, el sistema de participación social) para la socialidad y la co-regulación como principales mediadores que permiten optimizar la función homeostática que conduce a la salud, el crecimiento y la restauración.

En los mamíferos, existe una dependencia entre las reacciones a las señales contextuales y la función de este circuito. Las señales de amenaza pueden interrumpir, mientras que las señales de seguridad pueden mejorar la función. Las ramas sensoriales de los nervios facial y trigémino proporcionan una importante entrada en el complejo vagal ventral. Desde el punto de vista funcional, los cambios en el estado de este circuito, a través del proceso de disolución, “desinhibirán” los circuitos autónomos filogenéticamente más antiguos para apoyar la defensa (por ejemplo, depredador, enfermedad, lesión física) o informarán todos los aspectos del sistema nervioso autónomo, incluido el sistema entérico<sup>4</sup>, para optimizar la función homeostática.

La teoría polivagal introduce la “neurocepción”, un proceso neuronal que evalúa el riesgo y la seguridad y desencadena de forma reflexiva cambios en el estado autónomo sin requerir percepción consciente. Este proceso reflexivo, diferente de la percepción, detecta características ambientales y viscerales que son seguras, peligrosas o que ponen en peligro la vida<sup>5</sup>. Aunque muchos vertebrados tienen la capacidad de detectar dolor y amenaza, los mamíferos reorientaron la capacidad neuroceptiva de sus ancestros reptilianos no solo para reaccionar instantáneamente a la amenaza, sino también para calmarse instantáneamente ante señales de seguridad.

Es esta última característica la que permite a los mamíferos regular a la baja las estrategias defensivas para promover la socialidad al permitir la proximidad psicológica y física sin consecuencias lesivas. Este es el mecanismo calmante que adaptativamente ajusta la regulación central de la función autónoma para amortiguar la activación simpática y proteger el sistema nervioso central dependiente de oxígeno, especialmente la corteza, de las reacciones defensivas metabólicamente conservadoras del complejo vagal dorsal (por ejemplo, síncope, diarrea).

Este potencial para calmar el estado autónomo a través del sistema de participación social se ve afectado en muchos trastornos psiquiátricos, y conduce a una variedad de comorbilidades dependientes del sistema autónomo, como síndrome del intestino irritable, migraña y fibromialgia. Sin embargo, al ser una característica común de varios trastornos, limita la utilidad potencial de las medidas de la función vagal ventral en el diagnóstico diferencial, aunque destacaría el potencial de reclutar la vía vagal ventral como un portal para el tratamiento a través de tecnologías (por ejemplo, estimulación del nervio vago).

Nuestra investigación documenta que la cuantificación del componente respiratorio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, conocido como arritmia sinusal respiratoria, proporciona una métrica sensible de la función del vago ventral (es decir, tono vagal cardíaco)<sup>6</sup>. Las aplicaciones de nuestro método confirmaron que la arritmia sinusal respiratoria era aún más sensible que el supuesto “estándar de oro” del tono vagal cardíaco (es decir, cambios en la frecuencia cardíaca en respuesta al bloqueo vagal).

La arritmia sinusal respiratoria es un fenómeno fisiológico con un mecanismo neural subyacente identificable que refleja el control vagal ventral del corazón. Con una medida exacta de la función vagal ventral, existe la posibilidad de vigilar los ajustes autónomos a la amenaza y la seguridad. Desde una perspectiva clínica, la capacidad para vigilar la regulación vagal amortiguada proporcionaría información para comprender los mecanismos subyacentes a las manifestaciones clínicas. Por ejemplo, el estrés crónico, la depresión clínica o una experiencia traumática que amenaza la vida que puede dar lugar a TEPT, podrían amortiguar profundamente la regulación vagal ventral del corazón y las estructuras reguladas por el complejo vagal ventral que constituyen el sistema de participación social<sup>7,8</sup>.

La alteración del locus del tronco encefálico del sistema de participación social afectaría funcionalmente la comunicación social y la co-regulación al reducir la prosodia vocal y el afecto facial y, a través de la pérdida del tono neural de los músculos del oído medio, influiría en el procesamiento auditivo al inducir hipersensibilidad a los sonidos de fondo de baja frecuencia e hiposensibilidad a la voz. En sintonía con estos cambios, la comunicación del tronco encefálico con estructuras cerebrales superiores deterioraría la función cognitiva y afectaría la regulación, apoyando a la vez las

estrategias de defensa de lucha o huida o desconexión (por ejemplo, síncope, disociación).

La vigilancia de la función vagal ventral puede proporcionar un marcador neurofisiológico objetivo de mejoría clínica<sup>9</sup>.

#### Stephen W. Porges

Traumatic Stress Research Consortium at the Kinsey Institute, Indiana University, Department of Psychiatry, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

1. Porges SW, Lewis GF. *Handb Behav Neurosci* 2010;19:255-64.
2. Jackson JH. *BMJ* 1884;1:703-7.
3. Porges SW. *Psychophysiology* 1995;32:301-18.
4. Kolacz J, Porges SW. *Front Med* 2018;5:145.
5. Porges SW. *Ann NY Acad Sci* 2003;1008:31-47.
6. Lewis GF, Furman SA, McCool MF et al. *Biol Psychol* 2012;89:349-64.
7. Hage B, Britton B, Daniels D et al. *World J Biol Psychiatry* 2019;20:359-67.
8. Fanning J, Silber JL, Liu H et al. *J Behav Med* 2020;43:308-17.
9. Porges SW, Macellario M, Stanfill SD et al. *Int J Psychophysiol* 2013;88:261-70.

DOI:10.1002/wps.20871

*(Porges SW. Cardiac vagal tone: a neurophysiological mechanism that evolved in mammals to dampen threat reactions and promote sociality. World Psychiatry 2021;20:296–298)*

## Comorbilidad psiquiátrica en enfermedades inflamatorias inmunitarias

Las enfermedades inflamatorias inmunitarias crónicas (IMID) son un grupo de trastornos que se caracterizan por una disregulación inmunitaria y por la inflamación anómala de órganos y sistemas. Son ejemplos comunes de estos trastornos la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal (que incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa) y la esclerosis múltiple. Aunque estos trastornos afectan a diferentes órganos y sistemas, todos se caracterizan por recaídas recurrentes y progresión de la enfermedad potencialmente debilitante.

En conjunto, las IMID afectan a más de 1 de cada 20 personas en todo el mundo, y representan una carga considerable para los individuos afectados, sus familias y sociedades. Las repercusiones adversas de las IMID incluyen síntomas como dolor y fatiga, alteraciones en las relaciones y participación social, pérdida de empleo, aumento de la utilización de la asistencia médica y reducción de la esperanza de vida. Los trastornos concomitantes son comunes en personas con IMID y también contribuyen sustancialmente a su carga.

Los trastornos psiquiátricos comórbidos, como depresión, trastornos de ansiedad y trastorno bipolar, son de particular interés. Un creciente cuerpo de evidencia indica que la incidencia y la prevalencia de los trastornos psiquiátricos son elevadas en personas con IMID en comparación con la población general. Por ejemplo, una cohorte poblacional de personas con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o esclerosis múltiple tuvo una incidencia elevada de depresión (cociente de tasa de incidencia, IRR = 1,71; IC 95%: 1,64-1,79), ansiedad (IRR = 1,34; IC 95%: 1,29-1,40), trastorno bipolar (IRR = 1,68; IC 95%: 1,52-1,85), y esquizofrenia (IRR = 1,32; IC 95%: 1,03-1,69) en comparación con controles equiparados en edad, género y ubicación geográfica<sup>1</sup>.

La asociación entre IMID y trastornos psiquiátricos al parecer es bidireccional, y el aumento de la incidencia de trastornos psiquiátricos no se debe simplemente a las dificultades de padecer

una enfermedad crónica. En un estudio poblacional de Dinamarca en el que participaron 1.016.519 personas, las que tenían depresión mostraron un riesgo significativamente mayor de desarrollar cualquier IMID en los 11 años posteriores que las personas sin depresión<sup>2</sup>. En un estudio poblacional de Canadá, las personas con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal o esclerosis múltiple tuvieron una mayor incidencia de cualquier trastorno psiquiátrico, incluyendo depresión, ansiedad, trastorno bipolar y esquizofrenia, durante 8-10 años antes de su diagnóstico de IMID, incluso después de tener en cuenta los factores sociodemográficos y el número de visitas al médico<sup>3</sup>.

En términos generales, dos trastornos de salud pueden presentarse de forma comórbida (concomitante) por varios motivos. El azar por sí solo puede explicar la comorbilidad. También puede ocurrir un sesgo de vigilancia, en el que una persona afectada por un trastorno crónico de salud utiliza más servicios de atención médica y, en consecuencia, es más probable que se le diagnostique una segunda afección. Además, las condiciones pueden coexistir debido a “verdaderos mecanismos etiológicos”. Estos mecanismos pueden incluir factores genéticos o ambientales comunes, o causalidad directa del segundo trastorno por el primero. Finalmente, ambos trastornos podrían deberse a un tercer trastorno no reconocido.

La evidencia epidemiológica y biológica sugiere que las IMID y los trastornos psiquiátricos son comórbidos debido a “verdaderos mecanismos etiológicos”. En una cohorte de 5.727.655 personas, la depresión incidente se asoció con mayor riesgo de incidencia de enfermedad de Crohn (índice de riesgo, HR = 2,11; IC 95%: 1,65-2,70) y colitis ulcerosa (HR = 2,23; IC 95%: 1,92-2,60) después de ajustar por edad, género, nivel socioeconómico, trastornos concomitantes, antecedente de tabaquismo y uso de antidepresivos<sup>4</sup>. En particular, el tratamiento con antidepresivos protegió contra la aparición de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en personas con depresión.

Es bien reconocido el papel que desempeña la inflamación y la desregulación inmunitaria en las IMID. La evidencia emergente está destacando la importancia de la disfunción inmunitaria también en los trastornos psiquiátricos, incluida la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y los trastornos de ansiedad<sup>5</sup>. Estos últimos trastornos están asociados con la desregulación de la función de las células T y citocinas proinflamatorias, que incluyen interleucina-6 (IL-6), receptor de IL-2, IL-1 $\beta$ , IL-17A y proteína C reactiva; alteración de la activación de la microglía; y alteración de la barrera hematoencefálica<sup>5,6</sup>. Las terapias farmacológicas y no farmacológicas para la depresión se asocian con reducciones en los marcadores inflamatorios periféricos. En relación con esto, también se está explorando el papel de las terapias inmunomoduladoras en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo en personas con depresión mayor sugirió que infliximab, un antagonista del factor de necrosis tumoral, podría mejorar los síntomas depresivos en personas que tenían niveles elevados de proteína C reactiva al ingresar en el estudio<sup>7</sup>.

En lo que respecta a factores etiológicos comunes, varios loci genéticos pleiotrópicos se asocian de forma conjunta con el riesgo de trastornos psiquiátricos e IMID, como demuestra un análisis de estudios de asociación del genoma completo de cinco trastornos psiquiátricos (trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención/hiperactividad) y siete trastornos inmunomediados (enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico y psoriasis)<sup>8</sup>. En particular, fueron prominentes los loci genéticos compartidos relacionados con la función inmunológica.

Además de los factores genéticos, los factores psicosociales también influyen en la función del sistema inmunitario y la inflamación. El estrés agudo da lugar a activación del sistema nervioso autónomo y del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, y regula al alza la inflamación. El estrés crónico, como el maltrato infantil, aumenta la inflamación y suprime la inmunidad celular y humoral. A su vez, estos cambios aumentan el riesgo de enfermedades

crónicas como las IMID y los trastornos psiquiátricos. El apoyo social puede mitigar los efectos adversos de los factores psicosociales estresantes sobre el riesgo de enfermedades crónicas. De acuerdo con estas observaciones, las intervenciones psicosociales, en particular la terapia cognitivo-conductual y las terapias multimodal, se asocian con mejoras sostenidas en la función del sistema inmunitario, según se mide por las citocinas proinflamatorias y el recuento de células inmunes<sup>9</sup>.

Por lo tanto, los datos epidemiológicos apoyan las relaciones bidireccionales entre los trastornos psiquiátricos y las IMID; y la inflamación y la desregulación inmunitaria son comunes en estos trastornos. Se están evaluando cada vez más enfoques terapéuticos aplicados a las IMID para los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, queda mucho por comprender sobre la interfaz entre los trastornos psiquiátricos y las IMID.

**Ruth Ann Marrie<sup>1,2</sup>, Charles N. Bernstein<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada;

<sup>2</sup>Department of Community Health Sciences, Max Rady College of Medicine, Rady Faculty of Health Sciences, University of Manitoba, Winnipeg, Canada

1. Marrie RA, Walld R, Bolton JM et al. *J Psychosom Res* 2017;101:17-23.
2. Andersson NW, Gustafsson LN, Okkels N et al. *Psychol Med* 2015;45:3559-69.
3. Marrie RA, Walld R, Bolton JM et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:333-42.
4. Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen A-A et al. *Gut* 2019;68:1606-12.
5. Pape K, Tamouza R, Leboyer M et al. *Nat Rev Neurol* 2019;15:317-28.
6. Vieira MMM, Ferreira TB, Pacheco PAF et al. *J Neuroimmunol* 2010;229:212-8.
7. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:31-41.
8. Wang Q, Yang C, Gelernter J et al. *Hum Genet* 2015;134:1195-209.
9. Shields GS, Spahr CM, Slavich GM. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1031-43.

DOI:10.1002/wps.20873

*(Marrie RA, Bernstein CN. Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases. World Psychiatry 2021;20:298-299)*

## Los pacientes con esquizofrenia están infravacunados contra la COVID-19: informe de Israel

Después del primer informe publicado en esta revista<sup>1</sup>, varios estudios realizados en Estados Unidos, Francia, Corea e Israel han informado que las personas con enfermedades mentales graves (EMG), en especial las diagnosticadas de esquizofrenia, tienen mayor riesgo de morbilidad grave y mortalidad relacionadas con COVID-19<sup>2,3</sup>. Estos informes han motivado la priorización de estos pacientes para la vacunación temprana contra COVID-19<sup>4</sup>.

Aunque la priorización es especialmente fundamental durante los periodos de deficiencia de la vacuna, hay varios motivos para sospechar que, cuando las vacunas estén ampliamente disponibles, no se utilizarán por completo en personas con EMG. Los estudios indican que estos pacientes tienen menos probabilidades de recibir los niveles estándar de atención disponibles para la mayoría de sus enfermedades médicas<sup>5</sup> y, en general, reciben menos tratamiento para las enfermedades a las que son más susceptibles<sup>6</sup>. Además, se ha informado que las tasas de vacunación para enfermedades como la influenza, que están mayormente disponibles para el público, son bajas entre las personas con SMI<sup>7</sup>.

Israel ha sido muy proactivo en involucrar a los ciudadanos para que sigan su plan de vacunación masiva COVID-19<sup>8</sup>. Las vacunas estuvieron disponibles para todos los ciudadanos mayores de 16 años a finales de enero de 2021. En un estudio reciente de este país, encontramos que las personas con esquizofrenia tenían más probabilidades de sufrir morbimortalidad por COVID-19 en comparación con controles equiparados en edad y género<sup>3</sup>. Para explorar si los pacientes con este diagnóstico están siendo vacunados en la misma medida que sus controles equiparados, revisamos la cohorte de pacientes y actualizamos su registro médico con información sobre las tasas de vacunación.

La cohorte incluyó 25.539 pacientes con esquizofrenia y sus controles equiparados (N total = 51.078). Los casos fallecidos se omitieron del análisis, lo que dio lugar a un total de 50.240 casos (25.120 casos de esquizofrenia y sus controles equiparados en edad y género). El estudio utilizó las bases de datos de *Clalit Health Services* (CHS), la organización de atención médica operativa más grande de Israel<sup>9</sup>. Estas bases de datos se actualizan periódicamente con información en tiempo real derivada de los registros médicos de los pacientes, y se someten a procedimientos de validación sistemáticos para diagnósticos médicos y psiquiátricos.

El diagnóstico de esquizofrenia en este estudio fue realizado por un psiquiatra experimentado en el registro médico del paciente o se incluyó en la carta de alta de un hospital psiquiátrico. Los participantes de control equiparados comprendieron individuos sin diagnóstico de esquizofrenia muestreados de forma aleatoria en una proporción de 1:1. El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional de CHS, donde se renunció al consentimiento informado debido a la naturaleza anónima de la extracción de datos.

A los efectos del análisis actual, se consideró que la vacunación se implementó si el paciente recibió por lo menos una dosis. Se emplearon regresiones logísticas univariadas para evaluar las probabilidades de ser vacunado, y se notificaron las razones de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. El conjunto de datos se estratificó por grupos de edad y género.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS, versión 25.

Las probabilidades de recibir la vacuna COVID-19 fueron significativamente menores en el grupo con esquizofrenia en comparación con el grupo control (OR=0,80; IC 95%: 0,77-0,83;  $p<0,0001$ ). No se observaron diferencias significativas en la submuestra de edad de 16 a 21 años. Las diferencias entre los dos grupos fueron más profundas a medida que aumentaba la edad: OR=0,90; IC 95%: 0,83-0,97;  $p<0,0001$  en la submuestra de edad de 21-40 años; OR=0,83; IC 95%: 0,79-0,88;  $p<0,0001$  en la submuestra de 40-60 años; y OR=0,61; IC 95%: 0,57-0,64;  $p<0,0001$  en la submuestra de 60 años y más. Las probabilidades de ser vacunado fueron menores en el grupo con esquizofrenia tanto para los participantes masculinos como femeninos; y los hombres mostraron brechas ligeramente mayores en las tasas de vacunación (OR=0,79; IC 95%: 0,75-0,82;  $p<0,0001$ ) que las mujeres (OR=0,82; IC 95%: 0,77-0,87;  $p<0,0001$ ).

Estos resultados indican que las personas con esquizofrenia, aunque bien conocidas por la comunidad científica por sus vulnerabilidades médicas y sociales, se están infravacunando contra COVID-19 en Israel en comparación con el resto de la población. Esta desigualdad es especialmente acentuada en personas de 60 o más años de edad, donde la convergencia de factores de riesgo puede crear una acumulación adicional del riesgo de mortalidad.

La falta de diferencias significativas en la submuestra de edad de 16-21 años puede estar relacionada con las bajas tasas globales de vacunación en jóvenes. Por otra parte, la brecha creciente entre los grupos con esquizofrenia y de control conforme aumenta la edad, indica que, cuando está más disponible la vacunación (ya que los grupos de mayor edad podrían vacunarse inmediatamente después del lanzamiento del plan nacional), los pacientes con esquizofrenia se ven más profundamente desfavorecidos.

Diversos factores previamente descritos, como barreras para la inmunización en personas con EMG, como la falta de conciencia y conocimiento, el miedo y la falta de recomendación activa de los sanitarios de atención primaria<sup>7</sup>, también pueden representar barreras para la vacunación COVID-19. Se deben realizar esfuerzos proactivos para proporcionar a las personas con EMG un acceso más fácil a la vacunación como parte de la política de atención médica de rutina. Dicho acceso puede obtenerse, por ejemplo, proporcionando una vacunación *ad-hoc* a los pacientes que acuden a examen psiquiátrico o seguimiento, que estén interesados en vacunarse. Los pacientes también deben ser monitoreados activamente para completar el plan de vacunación a fin de asegurarse de que sigan las recomendaciones hechas por los fabricantes de vacunas.

Los resultados de este estudio están basados en análisis de asociaciones; por lo tanto, no se puede inferir causalidad del diseño del estudio. Los estudios futuros deberían explorar si la accesibilidad a la vacunación está asociada con enfermedades crónicas específicas, así como con otros factores sociodemográficos. También deben evaluar los factores mediadores que relacionan la esquizofrenia con la infravacunación contra COVID-19.

Las tasas más bajas de vacunación entre pacientes con esquizofrenia informadas en este estudio deberían alertar a las entidades

de políticas de salud pública para que proporcionen una mejor atención a través de un acceso más fácil a los esfuerzos de reducción/prevenición de COVID-19 para las personas con esquizofrenia.

#### Dana Tzur Bitan

Department of Behavioral Sciences, Ariel University, Ariel, Israel; Shalvata Mental Health Center, Hod Hasharon, Israel

La autora expresa su agradecimiento a D. Comaneshter, I. Gabay, A. Nachman, Y. Schonmann, O. Weinstein, A. Cohen, K. Kridin, I. Krieger y E. Horowitz Leibowitz por su continua colaboración y asistencia.

1. Wang Q, Xu R, Volkow ND. *World Psychiatry* 2021;20:124-30.
2. Li L, Li F, Fortunati F et al. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2023282.

3. Tzur Bitan D, Krieger I, Kridin K et al. *Schizophr Bull* (in press).
4. De Hert M, Mazereel V, Detraux J et al. *World Psychiatry* 2021;20:54.
5. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
6. Tzur Bitan D, Krieger I, Berkovitch A et al. *Gen Hosp Psychiatry* 2019;58:1-6.
7. Miles LW, Williams N, Luthy KE et al. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2020; 26:172-80.
8. McKee M, Rajan S. *Isr J Health Policy Res* 2021;10:1-4.
9. Israeli Ministry of Health. Annual report of healthcare-providing companies for 2018. <https://www.health.gov.il>.

DOI:10.1002/wps.20874

(Tzur Bitan D. *Patients with schizophrenia are under-vaccinated for COVID-19: a report from Israel. World Psychiatry* 2021;20:300-301)

## Algunas buenas noticias para la psiquiatría: preferencias del público para la asignación de recursos durante la pandemia de COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha impuesto una enorme presión sobre los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo y ha desafiado particularmente a los servicios de salud mental. Durante la primera ola de la pandemia, por razones tanto de control de la infección como de asignación de recursos, muchos servicios de salud mental se redujeron o incluso se cerraron en todo el mundo. Una evaluación rápida de los 130 estados miembros de la Organización Mundial de la Salud reveló que más del 60% de los países cerraron total o parcialmente los servicios de salud mental comunitarios y más del 40% cerraron total o parcialmente los servicios de hospitalización por trastornos de consumo de sustancias<sup>1</sup>.

Al mismo tiempo, se ha reconocido ampliamente que la pandemia aumenta la carga sobre las personas con enfermedades mentales y pone a muchas personas sanas en riesgo de desarrollar problemas de salud mental<sup>2</sup>. Mantener unos servicios de salud mental adecuados y adaptar la forma en que se presta la atención de salud mental durante la pandemia reviste, por tanto, una enorme importancia<sup>3,4</sup>.

Estudios de población previos han demostrado que los trastornos mentales gozan de una baja posición en la opinión pública en lo que respecta a la asignación de recursos económicos<sup>5,6</sup>, por lo que hay motivos para sospechar que la actual escasez de recursos sanitarios pone a las personas con trastornos mentales en riesgo de discriminación estructural. En este estudio analizamos cómo las prioridades públicas en el gasto en atención médica han evolucionado desde 2001 a 2011 y hasta 2020.

De julio a septiembre de 2020, se llevó a cabo una encuesta presencial representativa entre la población adulta en Alemania (N=1.200; tasa de respuesta: 57%). La encuesta fue una réplica metodológicamente idéntica de las encuestas realizadas en 2001 (N=5.025; tasa de respuesta: 65%) y 2011 (N=1.232; tasa de respuesta: 64%)<sup>7</sup>. En 2020, se preguntó a los encuestados: "A fin de tener suficientes recursos para atender a pacientes con COVID-19, puede ser necesario recortar los presupuestos para atender a personas con otras enfermedades. Elija de la siguiente lista aquellas tres enfermedades que, en su opinión, de ninguna manera sería aceptable reducir la financiación para la atención al paciente". A continuación se les presentó una lista de nueve enfermedades, que incluían afecciones físicas como diabetes, reumatismo, cáncer, SIDA y enfermedades cardiovasculares, así como trastornos mentales como la enfermedad de Alzheimer, alcoholismo, depresión y esquizofrenia. En 2001 y 2011, la pregunta se había planteado de

manera similar, solo que la primera frase se enmarcó en términos más generales: "Hay una creciente escasez de recursos económicos en el sistema de salud. Elija de la siguiente lista...".

En 2020, la depresión ocupó el cuarto lugar –después del cáncer (84%), las enfermedades cardiovasculares (60%) y la diabetes (41%)– entre las patologías para las que la financiación no debería reducirse de ninguna manera, y el 25% de los encuestados la seleccionó para que no se incluyera en los recortes presupuestarios. Su ascenso desde la octava posición en 2001 y la sexta posición en 2011 reflejó principalmente dos tendencias: una proporción creciente de encuestados indicaba una preferencia de financiamiento para la depresión (en comparación con el 6% en 2001 y 21% en 2011), y una proporción decreciente de prioridad a la financiación de la atención al SIDA, que comenzó en el 47% en 2001 y descendió al 35% en 2011 y al 20% en 2020.

La esquizofrenia, aunque se mantuvo en la octava posición de la lista, fue seleccionada por un 17% para que no se incluyera en los recortes económicos en 2020, aproximadamente doblando su participación del 9% en 2001 y 8% en 2011. El alcoholismo, por el contrario, se mantuvo firmemente en la parte inferior de la lista, siendo elegido por un 5% en 2001, un 8% en 2011 y un 6% en 2020.

Nuestros resultados demuestran que, bajo la presión sin precedentes de la pandemia de coronavirus en nuestros sistemas de salud, los recursos para el tratamiento de personas con trastornos mentales cuentan con un sólido apoyo entre el público general, al menos en Alemania. Probablemente, esto refleje la amplia cobertura de las consecuencias de la pandemia en la salud mental tanto en los medios públicos como en las revistas médicas<sup>8</sup>, y posiblemente también la experiencia personal de vulnerabilidad psicológica durante la crisis.

Al comparar nuestra encuesta reciente con las de 2001 y 2011, existe evidencia de una tendencia de apoyo creciente a la financiación de la atención a la salud mental, especialmente para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, es sorprendente que el alcoholismo permanezca firmemente excluido de este sentimiento público de apoyo, pese a la evidencia de una mayor carga debido al consumo de sustancias durante la pandemia<sup>9</sup>.

Por lo tanto, nuestros hallazgos son tranquilizadores con respecto a las prioridades de financiación para la depresión y la esquizofrenia, con pocos indicios de apoyo público a la discriminación estructural de las personas con estos trastornos. Sin embargo, son

preocupantes con respecto a los trastornos por consumo de alcohol. Pese a su elevada prevalencia, considerable carga y opciones de tratamiento disponibles, las personas con estos últimos trastornos corren un peligro particular de ser desatendidas cuando compiten por los recursos del tratamiento, más aún durante la pandemia actual.

**Georg Schomerus<sup>1</sup>, Eva Baumann<sup>2</sup>, Christian Sander<sup>1</sup>, Sven Speerforck<sup>1</sup>, Matthias C. Angermeyer<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany; <sup>2</sup>Department of Journalism and Communication Research, Hannover University of Music, Drama, and Media, Hannover, Germany; <sup>3</sup>Center for Public Mental Health, Gösing am Wagram, Austria

Este estudio fue financiado por Fritz Thyssen Stiftung (Az.10.18.2.009SO).

1. World Health Organization. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid assessment. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. Pfefferbaum B, North CS. *N Engl J Med* 2020;383:510-2.
3. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
4. Moreno C, Wykes T, Galderisi S et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:813-24.
5. Matschinger H, Angermeyer MC. *Eur Psychiatry* 2004;19:478-82.
6. Schomerus G, Matschinger H, Angermeyer MC. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41:369-77.
7. Angermeyer MC, Matschinger H, Link BG et al. *Soc Sci Med* 2014;103:60-6.
8. Venkatesh A, Edirappuli S. *BMJ* 2020;369:m1379.
9. Czeisler ME, Lane RI, Petrosky E et al. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1049-57.

DOI:10.1002/wps.20875

*(Schomerus G, Baumann E, Sander C, Speerforck S, Angermeyer MC. Some good news for psychiatry: resource allocation preferences of the public during the COVID-19 pandemic. World Psychiatry 2021;20:301-302)*

## Evaluación de la prevalencia del trastorno de duelo prolongado en refugiados sirios

Aunque muchos estudios indican elevadas tasas de trastornos mentales en los refugiados<sup>1</sup>, se ha prestado relativamente poca atención al duelo prolongado. Esto es sorprendente, considerando que los refugiados suelen experimentar duelo debido a la guerra, tortura, detención o por el proceso de huir de la persecución<sup>2</sup>.

Ha habido un interés creciente en las reacciones de duelo problemático en los últimos años, culminando en el nuevo diagnóstico de trastorno de duelo prolongado (PGD) que se introdujo en la CIE-11<sup>3</sup>. El PGD se define como el anhelo persistente por el difunto y el dolor emocional asociado, la dificultad para aceptar la muerte, una sensación de falta de sentido, amargura por la muerte y dificultad para participar en nuevas actividades, que persisten más allá de los seis meses posteriores a la muerte. Se estima que el trastorno ocurre en el 7% de las personas en duelo<sup>4</sup>, pero un estudio poblacional de refugiados reasentados informó una incidencia del 15,8%<sup>5</sup>.

No hay estudios de muestreo representativos a gran escala de PGD en refugiados afectados directamente por la guerra. Se trata de una omisión grave en la evidencia, porque hay millones de refugiados directamente afectados por la guerra, los conflictos y la persecución; y comprender las tasas de PGD en este grupo ayudaría a diseñar mejores políticas de salud mental para ayudar a los que experimentan duelo. Para llenar este vacío en el conocimiento actual, este estudio tuvo como objetivo determinar la tasa de PGD en una muestra representativa de padres refugiados sirios adultos que residen en un campamento en Jordania.

Los participantes fueron reclutados en el proceso de selección de elegibilidad para un ensayo que probaba la eficacia de una intervención psicológica (ACTRN12619001386123). Las evaluaciones de detección incluyeron refugiados sirios adultos (>18 años) que tenían al menos un hijo que residía en dos aldeas del campo de refugiados de Azraq, que da albergue a aproximadamente 35.000 refugiados sirios. Los entrevistadores de habla árabe se acercaron a cada caravana consecutiva en dos aldeas del campamento entre enero de 2019 y febrero de 2020, y entrevistaron a un adulto seleccionado al azar en la familia. La entrevista incluyó la experiencia y periodo del duelo, causa de la muerte y relación con el fallecido.

Se evaluó el PGD mediante una entrevista de 5 apartados que se había utilizado en una encuesta anterior tras un importante desastre<sup>6</sup>, y es consistente con la definición de CIE-11. Se consideró PGD si cumplía los siguientes criterios durante el último mes para

un duelo que había ocurrido al menos seis meses antes: a) añoranza por el fallecido al menos “una vez al día”; b) al menos dos de los siguientes tres síntomas ocurren “bastante”: amargura por la pérdida, dificultad para aceptar la pérdida o sensación de que la vida no tiene sentido; y c) endosar el deterioro funcional como resultado del duelo. Asimismo, se evaluó la angustia psicológica con la Escala de Malestar Psicológico de Kessler (K10), en la que el trastorno mental grave se clasificó con puntuaciones  $\geq 30$ . Se evaluó la discapacidad utilizando el Programa de Evaluación de Discapacidad 2.0 de la OMS (WHODAS 2.0), en el que la discapacidad se definió como puntuaciones  $\geq 17$ . El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Centro Oncológico Rey Hussein, en Jordania.

Evaluamos 955 participantes (67,3% mujeres). De estos, 564 (59,1%) reportaron duelo, y la causa de la muerte fue debida a guerra (26,5%), accidente (8,3%), causas naturales (64,6%) u otras causas (2,6%). El fallecido era padre (32,2%), cónyuge (4,2%), hijo (5,7%) o familiar/amigo (57,9%).

Entre los que experimentaron duelo, 85 (15,1%) cumplieron los criterios para PGD, lo que representó un 8,9% de toda la muestra. En lo que respecta a los síntomas específicos de PGD, 478 (84,8% de la muestra con duelo) refirieron añoranza persistente, 447 (79,3%) amargura por la pérdida, 251 (44,5%) no encontraban sentido, 167 (29,6%) dificultad para aceptar la muerte, y 149 (26,4%) deterioro como resultado de su duelo.

No existió relación entre el estado civil, el nivel educativo, la causa de muerte o el parentesco con el fallecido y la probabilidad de desarrollar PGD. En cuanto a la asociación entre PGD y problemas persistentes, después de ajustar con respecto a la causa de muerte, los refugiados con PGD tenían más probabilidades de tener un trastorno mental grave (68,2% vs. 56,3%: OR=1,6; IC 95%: 1,0-2,6). PGD no se asoció con mayor discapacidad.

Estos hallazgos son significativos ya que este es el primer estudio que informa sobre la prevalencia del PGD, mediante un muestreo representativo, en una población de refugiados directamente afectados por la guerra. El porcentaje del 15,1% de refugiados en duelo que experimenta PGD es notablemente más elevado que el comunicado en otros estudios basados en la población, aunque es proporcional a un estudio previo basado en la población de refugiados<sup>5</sup>.

El hallazgo de que el 8,9% de los refugiados evaluados tenía PGD resalta la importancia de los problemas de salud mental relacionados con el duelo que afectan a los refugiados expuestos a la guerra. Podría decirse que esto se debe a que una gran proporción de refugiados sirios está expuesta a eventos que pueden causar muerte traumática o inesperada, y la naturaleza de las muertes aumenta el riesgo de PGD.

Fue un poco sorprendente que el duelo causado por las muertes provocadas por la guerra o accidentes no fuera más predictivo de PGD, ya que las muertes violentas y accidentales se había demostrado anteriormente que estaban asociadas con un mayor riesgo de PGD<sup>7</sup>. Esta falta de asociación puede explicarse por las condiciones extremas debidas a la guerra y el desplazamiento forzado, que pueden causar muchas muertes naturales. Estas muertes, que no obstante son inesperadas, potencialmente predisponen a los refugiados al PGD. La observación de que los refugiados con PGD tienen más probabilidades de tener un trastorno mental grave subraya los costos psicológicos asociados con esta entidad.

La tasa de PGD en refugiados afectados por la guerra apunta a la necesidad de prestar más atención al tratamiento del trastorno en esta población. Considerando que hay millones de refugiados afectados de manera similar en todo el mundo, es importante desarrollar y evaluar programas que puedan abordar el PGD. Aunque hay tratamientos probados para el PGD con base en estrategias cognitivo-conductuales<sup>8</sup>, estos son prolongados, dependen de especialistas en salud mental y son costosos para los sistemas de salud, lo que limita la capacidad de los países de escasos recursos para implementarlos a gran escala.

Iniciativas recientes que se basan en el cambio de tareas, en las que personal no especializado es capacitado para implementar los

programas de salud mental<sup>9</sup>, pueden implementarse para reducir los trastornos mentales comunes. Sin embargo, estas todavía tienen que abordar las necesidades clínicas de personas con PGD. La creciente evidencia de los problemas psicológicos generalizados causados por el duelo en los refugiados resalta la necesidad de desarrollar intervenciones escalables que puedan abordar el PGD.

**Richard A. Bryant<sup>1</sup>, Ahmad Bawaneh<sup>2</sup>, Luana Giardinelli<sup>2</sup>, Manar Awwad<sup>2</sup>, Hadeel Al-Hayek<sup>2</sup>, Aemal Akhtar<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>School of Psychology, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>2</sup>Jordan Country Office, International Medical Corps, Amman, Jordan; <sup>3</sup>Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

Este proyecto fue financiado por una Beca de Colaboración (APP1442605) del National Health and Medical Research Council (NHMRC) y la Unión Europea.

1. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A et al. *Lancet* 2019;394:240-8.
2. Tay AK, Rees S, Chen J et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:395-406.
3. Reed GM, First MD, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
4. Lundorff M, Holmgren H, Zachariae R et al. *J Affect Disord* 2017;212:138-49.
5. Bryant RA, Edwards B, Creamer M et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019:e44.
6. Shear MK, McLaughlin KA, Ghesquiere A et al. *Depress Anxiety* 2011;28:648-57.
7. van Denderen M, de Keijser J, Kleen M et al. *Trauma Violence Abuse* 2015;16:70-80.
8. Shear MK, Reynolds CF 3rd, Simon NM et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:685-94.
9. Bryant RA. *World Psychiatry* 2019;18:259-69.

DOI:10.1002/wps.20876

(Bryant RA, Bawaneh A, Giardinelli L, Awwad M, Al-Hayek H, Akhtar A. A prevalence assessment of prolonged grief disorder in Syrian refugees. *World Psychiatry* 2021;20:302-303)

## Implicaciones clínicas del trastorno de duelo prolongado concomitante en pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

El trastorno de duelo prolongado (PGD) es actualmente un diagnóstico oficial tanto en la CIE-11 como en el DSM-5-TR<sup>1</sup>. Es un trastorno angustioso y perturbador que a menudo se presenta de forma concomitante con trastornos depresivos y otros trastornos psiquiátricos; sin embargo, las consecuencias de esta comorbilidad no se han dilucidado completamente<sup>2</sup>. Examinamos la importancia del PGD concomitante en una muestra grande de pacientes con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (TRD).

El estudio cooperativo VAST-D (*VA Augmentation and Switching Treatments for Depression Cooperative Study*, Estudio Cooperativo de Tratamientos de Aumento y Cambio de VA para la Depresión) incluyó 1.522 pacientes psiquiátricos ambulatorios con TRD (85,2% hombres; 69,2% blancos, 25,6% afroamericanos; edad media 54,4±12,2 años) que fueron aleatorizados para cambiar el antidepressivo índice a bupropión SR, combinar el antidepressivo índice con bupropión SR, o aumentar con aripiprazol<sup>3</sup>. De estos pacientes, 1.416 (93,0%) habían experimentado la muerte de un ser querido en su vida. La media de tiempo transcurrido desde la muerte fue de 11,9 años, pero 600 (42,4% de los afligidos) sentían que su duelo todavía interfería, de alguna manera, en sus vidas.

El resultado principal del estudio, la remisión, se operacionalizó como un Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva-Evaluado por Clínico (QIDS-C<sub>16</sub>)<sup>4</sup> de 16 ítems con una puntuación de ≤5 en

dos visitas consecutivas durante la fase de tratamiento agudo de 12 semanas. El riesgo de suicidio se evaluó con la Escala de Evaluación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS)<sup>5</sup> tanto al inicio como al final de la fase de tratamiento agudo. Para este informe, utilizamos el número y porcentaje de participantes que admitieron pensamientos suicidas pasivos recientes (en los últimos 3 meses) (por ejemplo, el deseo de estar muerto) y pensamientos suicidas activos (intento real y/o plan de suicidio).

En la consulta inicial, los participantes de VAST-D en duelo completaron el Cuestionario Breve de Duelo autoadministrado de 5 apartados<sup>6</sup> (dificultad para aceptar la muerte, dolor que interfiere con la vida, pensamientos intrusivos sobre la persona o la muerte, evitar recordatorios de la pérdida y sentirse apartado o distante de los demás) y 2 apartados adicionales para la intensidad de la añoranza y el dolor. Cada uno de los siete apartados fue evaluado en una escala de tres puntos: 0 = nada, 1 = poco, 2 = mucho.

De acuerdo con la CIE-11<sup>7</sup>, se asignó diagnóstico de PGD cuando un participante indicó todo lo siguiente: a) tiempo transcurrido desde la muerte de un ser querido ≥6 meses; b) admitió “mucho” en por lo menos uno de los siguientes apartados: intensidad del dolor o añoranza del fallecido; c) admitió “mucho” en por lo menos uno de los siguientes: problemas para aceptar la muerte, imágenes problemáticas de la persona perdida o de su muerte,

evitar recordatorios, sentirse aislado o distante de los demás; d) admitió “algo” o “mucho” en que “el duelo sigue interfiriendo en su vida”. Los participantes que cumplieron con estos requisitos fueron 276 (19,5% de las personas en duelo). Las personas que experimentaron duelo durante >6 meses sin PGD se clasificaron como “duelo a largo plazo ordinario” (N=1.041; 73,5%). Las personas en duelo durante menos de 6 meses se clasificaron como “duelo agudo” (N=99; 7,0%).

El PGD fue significativamente más frecuente entre los participantes afroamericanos en duelo (96/343; 28,0%) que entre los blancos (145/948; 15,3%) ( $X^2=37,26; p<0,0001$ ). No hubo diferencias entre los participantes en duelo con y sin PGD en cuanto a edad, género, empleo, edad del primer tratamiento para la depresión, o duración del episodio actual. El tiempo transcurrido desde la muerte del ser querido no fue significativamente diferente entre aquellos con PGD y aquellos con duelo ordinario.

Entre los participantes en duelo durante >6 meses, aquellos con PGD tuvieron más probabilidades de sentir que su depresión estaba relacionada con su duelo. Tuvieron una depresión inicial significativamente más grave en el QIDS-C<sub>16</sub> ( $p<0,0001$ ), más ansiedad en la Escala de Ansiedad de Beck ( $p<0,0001$ ), peor calidad de vida en el Cuestionario de Calidad de Vida, Disfrute y Satisfacción ( $p<0,0001$ ), más pensamientos suicidas pasivos y activos en la C-SSRS ( $p<0,05$ ), y más trastorno de estrés postraumático en la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional ( $p<0,0001$ ). Además, habían experimentado más adversidades en la primera infancia según se evaluó por la Encuesta sobre Experiencias Adversas en la Infancia (ACES) ( $p<0,0001$ ).

La remisión de la depresión al final del periodo de tratamiento fue significativamente menos probable en pacientes con PGD (N=50; 18,1%) que en aquellos con duelo prolongado ordinario (N=296; 28,4%) y en aquellos con duelo agudo (N=20; 20,2%) ( $X^2=13,9; p<0,001$ ). Asimismo, con o sin remisión de la depresión, los planes suicidas activos y/o tentativas al final del periodo de tratamiento fueron notificados con más frecuencia en pacientes con PGD (N=13; 4,7%) que en aquellos con duelo ordinario prolongado (N=15; 1,4%) y en aquellos con duelo agudo (N=3; 3,0%) ( $X^2=11,2; p<0,01$ ).

A nuestro entender, este es el primer estudio que evalúa sistemáticamente los efectos del duelo concurrente en una amplia muestra de pacientes con depresión resistente al tratamiento. Encontramos que los pacientes con PGD concurrente tenían menos probabilidades

de experimentar remisión de su episodio depresivo que los pacientes con duelo prolongado ordinario. Aquellos con duelo agudo se encontraron en un punto intermedio entre los otros dos grupos. El mismo patrón fue aplicable a los pensamientos suicidas activos.

Estos hallazgos subrayan la importancia de un diagnóstico preciso de PGD en pacientes con depresión resistente al tratamiento, para poder implantar una atención clínica dirigida. El único estudio que evaluó los efectos de los antidepresivos en pacientes deprimidos, con o sin PGD, mostró que los medicamentos aliviaban los síntomas depresivos en personas con PGD, pero solo si también estaban recibiendo psicoterapia dirigida al duelo<sup>8</sup>. Esto sugiere que los pacientes con depresión resistente al tratamiento que también tienen PGD se beneficiarían considerablemente de una intervención enfocada en el duelo además del tratamiento enfocado en la depresión.

**Sidney Zisook<sup>1,2</sup>, Somaia Mohamad<sup>3</sup>, Gary Johnson<sup>4</sup>, Ilanit Tal<sup>2</sup>, Gerardo Villarreal<sup>5,6</sup>, James Allen Wilcox<sup>7</sup>, Katherine M. Shear<sup>8,9</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; <sup>2</sup>VA San Diego Healthcare System, La Jolla, CA, USA; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; <sup>4</sup>Cooperative Studies Program Coordinating Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA; <sup>5</sup>VA New Mexico Healthcare System, Albuquerque, NM, USA; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, University of New Mexico, Albuquerque, NM, USA; <sup>7</sup>Southern Arizona VA Healthcare System, Tucson, AZ, USA; <sup>8</sup>Center for Complicated Grief, New York, NY, USA; <sup>9</sup>Columbia University School of Social Work, College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA

Este estudio fue financiado por el Programa de Estudios Cooperativos (CSP), Department of Veterans Affairs, VA Office of Research and Development. El contenido de esta carta no representa necesariamente las opiniones del US Department of Veterans Affairs o del Gobierno de Estados Unidos.

1. Prigerson HG, Boelin PA, Xu J et al. *World Psychiatry* 2021;20:96-106.
2. Zisook S, Shear K. *World Psychiatry* 2009;8:67-74.
3. Mohamed S, Johnson GR, Chen P et al. *JAMA* 2017;318:132-45.
4. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. *Biol Psychiatry* 2003;54:573-83.
5. Posner K, Brent D, Lucas C et al. *Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)*. New York: Columbia University Medical Center, 2008.
6. Shear KM, Jackson CT, Essock SM et al. *Psychiatr Serv* 2006;57:1291-7.
7. Reed GM, First MB, Kogan CS. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
8. Shear KM, Reynolds CF, Simon NM et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:685-94.

DOI:10.1002/wps.20877

*(Zisook S, Mohamad S, Johnson G, Tal I, Villarreal G, Wilcox JA, Shear KM. Clinical implications of co-occurring prolonged grief disorder in patients with treatment-resistant major depressive disorder. World Psychiatry 2021;20:303-304)*

## Procesos de autointerpretación y creación de significado: rehumanizando la investigación sobre la psicosis temprana

Los enfoques dimensionales, dinámicos y transdiagnósticos para explicar, clasificar y tratar los síntomas psicopatológicos están abriendo el camino en la actualidad hacia una nueva era de intervención temprana para la investigación y la práctica de la psicosis, más allá del concepto de “estado mental de riesgo”<sup>1</sup>.

Aunque la investigación sobre los predictores clínicos y biológicos del inicio de la psicosis avanza lentamente, planteamos que se ha descuidado relativamente el papel de los procesos de autointerpretación y creación de significado. Si los seres humanos son agentes que se interpretan a sí mismos y que interactúan constantemente con otros a través de la cultura, es probable que los significados sean un factor determinante importante en la transición de seres vulnerables a personas afectadas por psicosis.

En particular, la evidencia sólida que surge de los estudios de orientación cognitiva apunta a un papel central de la evaluación (es decir, el significado y la interpretación de experiencias anómalas) en la reorientación de la trayectoria fenotípica de la enfermedad hacia un estado de “necesidad asistencial”, en comparación con una evolución no clínica más benigna<sup>2</sup>. Esto es consistente con los modelos dialécticos de la esquizofrenia centrados en la persona<sup>3</sup>, que resaltan el papel activo de la persona en la configuración de los síndromes psicopatológicos. Planteamos que la investigación de la predicción podría beneficiarse de explorar el efecto de los significados personales, las narrativas familiares y los significantes culturales sobre el resultado clínico de las experiencias prepsicóticas. Como respuesta al creciente consenso en el campo de que las

clasificaciones sindrómicas actuales no se ajustan al flujo y reflujo de los microfenotipos emergentes, se han sugerido nuevos modelos dinámicos de aparición de los trastornos mentales<sup>4</sup>. Estos modelos proponen la aplicación de principios matemáticos que rigen los sistemas complejos en el estudio de la psicopatología emergente en la psicosis. Al captar la naturaleza inestable y de rápido movimiento de los estados psicopatológicos, la esperanza es que tales modelos ayuden a la investigación de predicciones y permitan la optimización de los tratamientos tempranos.

Aunque se han utilizado con éxito muchos de estos modelos para predecir el comportamiento de sistemas complejos (por ejemplo, ecosistemas y mercados financieros), no tienen en cuenta el hecho de que los seres humanos interpretarán y responderán activamente a cambios en las coordenadas del sistema, contribuyendo así a aumentar la complejidad. Estas interpretaciones en parte dependerán de la calidad experiencial e inmediatamente percibida de las experiencias anómalas del yo/mundo (SWAE), pero también de la colectividad de significados, actitudes, creencias y valores en función del contexto biográfico, sociocultural e histórico único de la persona.

Las SWAE se reconocen cada vez más como características psicopatológicas centrales de la psicosis, en particular dentro del espectro de la esquizofrenia. De acuerdo con el modelo de trastorno de la ipseidad de la esquizofrenia<sup>5</sup>, la progresión longitudinal de los síntomas está impulsada por una exacerbación gradual de la disminución del afecto propio y la alteración del agarre o sujeción del mundo. Se considera que estas últimas características son vulnerabilidades relativamente estables y persistentes que afectan a la forma convencional o de sentido común de habitar el mundo. Sin embargo, se sabe muy poco –e incluso se ha investigado menos empíricamente– acerca de cómo los individuos entienden, dan sentido y se apropian de las SWAE emergentes en las etapas iniciales de la psicosis. ¿Cómo se posicionan las personas (es decir, se enfrentan o responden a las SWAE)? ¿A qué recursos de significado recurren? ¿Qué función desempeñan los procesos de creación de significado en la configuración de los fenómenos psicopatológicos y los resultados clínicos?

La idea de que los seres humanos son agentes de autointerpretación no es nueva en la literatura fenomenológica. Sobre los fundamentos establecidos por la descripción de K. Jaspers de la “actitud del paciente hacia su enfermedad”, también llamada “toma de postura” (Stellungnahme), otros autores clásicos han desarrollado modelos dialécticos del inicio de la esquizofrenia (Pinel, Bleuler, Wyrsh, de Clérambault, Blankenburg, Mayer-Gross, J.S. Strauss y otros). Sus modelos enfatizan la interacción activa y dinámica entre la persona y sus anomalías experienciales básicas, lo que indica que dicha interacción podría influir en el desarrollo de diferentes fenotipos esquizofrénicos a partir de la raíz común de los trastornos del yo. Derivado de esta literatura clásica, se ha propuesto un enfoque dialéctico de la esquizofrenia centrado en la persona<sup>6</sup>, que se ocupa no solo del nivel fenomenal de la experiencia (es decir, cambios en el sentido del yo y del mundo vivido), sino también de las diferentes formas en que los pacientes “toman una postura” ante los fenómenos psicóticos emergentes.

Esta actividad dinámica de creación de sentido frente a experiencias anómalas se refleja claramente en las narrativas en primera persona de los individuos en las primeras etapas de la psicosis<sup>7</sup>. A partir de este conjunto creciente de estudios cualitativos, parecen emerger dos dimensiones intrincadas. En un nivel, una sensación de irrealidad, amenaza, desorientación e incertidumbre que envuelve todo suele acompañar a las experiencias alteradas del yo, el tiempo,

el espacio y el cuerpo. Varios fenomenólogos y psicopatólogos han hecho referencia a “sentimientos de fondo”<sup>8</sup> como una forma de capturar las sutiles pero omnipresentes cualidades atmosféricas de la vida subjetiva que impulsan nuestra interpretación del mundo. En otro nivel, una actividad reflexiva continua en forma de “búsqueda de significado”, “creación de significado” y “encuentro de significado” parece ser abrumadoramente central en el proceso de articular la experiencia subjetiva de inicio de la enfermedad. De acuerdo con los modelos fenomenológicos más influyentes del inicio de la esquizofrenia, estos esfuerzos de autointerpretación son provocados por un estado de “perplejidad”, en el que la realidad pierde sus significados de sentido común que se dan por sentado y pone en peligro el sentido central del yo.

Comprender cómo las personas dan sentido a estas experiencias desconcertantes y cómo estos significados repercuten en su comportamiento es crucial para desarrollar modelos dinámicos adecuados en la psicosis emergente. Además de un examen psicopatológico detallado y profundo, y de un fenotipado clínico, estos modelos también deberían reflejar el papel de agente de la persona en la configuración del curso de la enfermedad dentro de un contexto específico que aporta significado.

Pero ¿cómo explicar estos significados de una forma que puedan operacionalizarse de manera efectiva para fundamentar modelos predictivos y a la vez evitar la deshumanización de la psiquiatría? Aun cuando la investigación muestre que la psicosis evoluciona de una forma estadificada similar al proceso biológico de crecimiento y diseminación del cáncer, todavía tenemos que lidiar con un conjunto distinto de características que separan el ámbito mental del ámbito físico. En este sentido, los significados no son solo algo generado mecánicamente por la mente de la misma manera que el sistema inmunitario produce anticuerpos de manera defensiva. Los significados también responden a una búsqueda humana fundamental de coherencia y propósito, configurando prospectivamente nuestra forma de estar en el mundo dentro de un marco de significancia cargado de valores.

Una forma en la que los aspectos cognitivos de esta respuesta humana se han operacionalizado es a través de la concepción de valoración (es decir, el significado atribuido a experiencias prepsicóticas/psicóticas). Como un enfoque alternativo con fundamento fenomenológico, sugerimos la integración de la valoración en el constructo de toma de postura, que también tiene en cuenta los “estados de fondo de la persona que existen antes de la experiencia y contribuyen a determinar la experiencia en sí”<sup>9</sup>. Las principales dimensiones de la toma de postura son: a) el tono emocional de la persona, es decir, los sentimientos de fondo asociados con las SWAE, y b) la elaboración de la persona, es decir, la elaboración cognitiva y narrativa de sus SWAE.

Creemos que este segundo nivel de evaluación también podría ayudar a arrojar luz sobre la ocurrencia transdiagnóstica de las SWAE en la esquizofrenia, el trastorno de despersonalización/desrealización y el trastorno de pánico, pero también en estados no clínicos como la introspección intensa. Dado que algunas de estas anomalías experienciales podrían no ser distinguibles a un nivel fenomenal, la trayectoria clínica/diagnóstica posterior podría estar impulsada (al menos en parte) por el tipo de toma de postura adoptada, lo que influirá aún más en la angustia subjetiva y la necesidad de atención.

Mejorar la comprensión de la relevancia de la creación de significado en la investigación de la psicosis puede, en última instancia, mejorar nuestra capacidad para predecir la evolución dinámica de los estados clínicos de alto riesgo sin perder el enfoque en la

persona como un ser que se interpreta a sí mismo y que interactúa con su mundo sociocultural.

**Rosa Ritunnano<sup>1</sup>, Giovanni Stanghellini<sup>2,3</sup>, Matthew R. Broome<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Institute for Mental Health, University of Birmingham, Birmingham, UK; <sup>2</sup>"G. d'Annunzio" University, Chieti, Italy; <sup>3</sup>"D. Portales" University, Santiago, Chile

1. Shah JL, Scott J, McGorry PD et al. World Psychiatry 2020;19:233-42.
2. Peters E, Ward T, Jackson M et al. Lancet Psychiatry 2017;4:927-36.
3. Stanghellini G, Bolton D, Fulford WKM. Schizophr Bull 2013;39:287-94.

4. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. JAMA Psychiatry 2017;74:528.
5. Sass L, Borda JP, Madeira L et al. Schizophr Bull 2018;44:720-7.
6. Stanghellini G, Rosfort R. Curr Opin Psychiatry 2015;28:256-63.
7. McCarthy-Jones S, Marriott M, Knowles R et al. Psychosis 2013;5:1-16.
8. Stanghellini G, Raballo A. J Affect Disord 2015;171:171-8.
9. Woods A, Wilkinson S. Lancet Psychiatry 2017;4:891-2.

DOI:10.1002/wps.20878

*(Ritunnano R, Stanghellini G, Broome MR. Self-interpretation and meaning-making processes: re-humanizing research on early psychosis. World Psychiatry 2021;20:304-306)*

## Relevancia clínica de las dimensiones generales y específicas en modelos bifactoriales de los trastornos psicóticos

La creciente evidencia empírica indica que los trastornos psicóticos se comprenden con mayor precisión como dimensiones de distribución continua de la psicopatología, que pueden organizarse en un modelo de estructura jerárquica<sup>1</sup>.

Los modelos bifactoriales son un subgrupo de modelos jerárquicos que pueden informar de varias cuestiones importantes sobre la estructura y validez externa de la psicopatología, incluida la naturaleza del factor general dado el patrón de cargas de síntomas, la cantidad de varianza en los factores específicos debidos al factor general, y los correlatos externos únicos de los factores generales y específicos<sup>2,3</sup>.

Aunque estudios previos de modelos bifactoriales en trastornos psicóticos destacaron la relevancia clínica y para la investigación de separar la psicopatología general de la específica<sup>4,5</sup>, la mayoría de ellos se han visto limitados por uno o más problemas en torno al tamaño de la muestra, representatividad de la muestra, cobertura sintomática y validación externa sistemática. De particular preocupación son los resultados contradictorios en la literatura respecto a la naturaleza y los indicadores de validez del factor de psicosis general.

Utilizando una muestra amplia de sujetos con toda la gama de trastornos psicóticos, evaluamos la validez de constructo de modelos bifactoriales alternativos de síntomas, y la validez de criterio de los factores en el modelo que mejor se ajusta a 21 validadores externos, que incluyen antecedentes, características relacionadas con la enfermedad, variables relacionadas con el tratamiento y deterioro psicosocial.

La población de estudio estuvo formada por 2.240 sujetos con diagnóstico de trastorno psicótico funcional del DSM-IV de una zona de captación definida en Navarra (España)<sup>6</sup>, e incluyó tres submuestras: ingresos por primer episodio (N=486), ingresos por múltiples episodios (N=660) y pacientes ambulatorios (N=1.094).

En toda la muestra del estudio, el 57% de los sujetos eran hombres, la edad media fue de 38,7±15,2 años, y la puntuación media en la escala de Evaluación Global del Funcionamiento fue 65,4±20,8. Los diagnósticos del DSM-IV incluyeron esquizofrenia (N=908), trastorno esquizofreniforme (N=180), trastorno delirante (N=120), trastorno psicótico breve (N=179), trastorno esquizoafectivo (N=124), trastorno bipolar (N=345), trastorno depresivo mayor (N=245) y trastornos psicóticos no especificados de otra manera (N=139). Los sujetos se sometieron a un examen clínico extenso mediante la Evaluación Integral de Síntomas e Historial Clínico (CASH).

Se estimaron los modelos bifactoriales en cada submuestra y en la muestra total para establecer el modelo de mejor ajuste

utilizando la rutina omegaSem del paquete R. Se estimaron siete modelos alternativos utilizando múltiples criterios de información, incluyendo X<sup>2</sup>, probabilidad logarítmica, criterio de información de Akaike (AIC), criterio de información Bayesiano (BIC), criterio de información Bayesiano ajustado al tamaño de la muestra (SABIC), índice de ajuste confirmatorio, índice de Tucker-Lewis y error cuadrático medio de aproximación. Tras la identificación del modelo que mejor se ajusta, examinamos su validez con respecto a los indicadores externos utilizando regresión lineal. Como prueba ómnibus de las asociaciones entre cada factor y los validadores, se utilizó el modelo lineal general, en el que  $\eta^2$  parcial indicaba el porcentaje de la varianza única en cada uno de los factores que es explicado por los validadores. Para evitar resultados falsos positivos, se estableció un valor de  $p < 0,01$ .

Para todas las medidas de ajuste comparadas, el modelo de mejor ajuste en cada submuestra y en toda la muestra fue un modelo que comprendió un factor general y seis factores específicos de expresividad reducida, abulia-anhedonia, distorsión de la realidad, desorganización, manía y depresión. La diferencia en los parámetros AIC, BIC y SABIC entre este modelo y el segundo con mejor ajuste fue >211 en cada submuestra y en la muestra total, lo que indicó un respaldo muy sólido a la superioridad de este modelo sobre los demás.

Las cargas de los factores en el factor general fueron relativamente grandes para los síntomas de desorganización (media de  $\lambda=0,58$ ), moderadas para los síntomas negativos (media de  $\lambda=0,44$ ), bajas para los síntomas de distorsión de la realidad (media de  $\lambda=0,23$ ) y muy bajas para los síntomas del estado de ánimo (media de  $\lambda=0,16$ ). La cantidad de varianza en las puntuaciones de los síntomas explicada por los factores generales y específicos fue de 61% y 31%, respectivamente.

El factor general mostró asociaciones más significativas con los validadores que cualquier otro factor, puesto que predijo la mayoría de los validadores y explicó el 54% de su varianza. La puntuación del factor general estuvo significativamente relacionada con el riesgo familiar de esquizofrenia ( $\beta=0,056$ ; IC del 95%: 0,020-0,125), bajo rendimiento educativo ( $\beta=0,165$ ; IC del 95%: 0,125-0,205), adversidad en la infancia ( $\beta=0,065$ ; IC del 95%: 0,024-0,105), ajuste premórbido deficiente ( $\beta=0,155$ ; IC del 95%: 0,118-0,191), duración de la psicosis no tratada ( $\beta=0,110$ ; IC del 95%: 0,072-0,174), edad temprana de inicio de la enfermedad ( $\beta=0,194$ ; IC del 95%: 0,153-0,234), inicio de enfermedad crónica ( $\beta=0,140$ ; IC del 95%: 0,102-0,179), número de hospitalizaciones ( $\beta=0,107$ ; IC del 95%: 0,067-0,148), deterioro cognitivo ( $\beta=0,286$ ; IC del 95%: 0,249-0,322), evolución crónica de la enfermedad

( $\beta=0,129$ ; IC del 95%: 0,092-0,176), dosis-años de antipsicóticos ( $\beta=0,060$ ; IC del 95%: 0,019-0,100), dosis actual de antipsicóticos ( $\beta=0,596$ ; IC del 95%: 0,562-0,622), mala respuesta al tratamiento ( $\beta=0,176$ ; IC del 95%: 0,138-0,213), y cuatro dominios de deterioro del funcionamiento psicosocial ( $\beta=0,223$ ; IC del 95%: 0,138-0,290).

En orden decreciente de importancia, la contribución de los factores específicos individuales en la explicación de los indicadores de validez fue la siguiente: abulia-anhedonia 36%, disminución de la expresividad 26%, depresión 23%, distorsión de la realidad 18%, manía 12% y desorganización 8%. La asociación más fuerte de los factores de disminución de la expresividad y abulia-anhedonia fue con el deterioro social ( $\beta=0,212$ ; IC del 95%: 0,168-0,252 y  $\beta=0,436$ ; IC del 95%: 0,402-0,488, respectivamente). La asociación más potente de los factores de distorsión de la realidad, desorganización, manía y depresión fue con la dosis actual de antipsicóticos ( $\beta=0,364$ ; IC del 95%: 0,336-0,394), mala respuesta al tratamiento ( $\beta=0,136$ ; IC del 95%: 0,099-0,173), riesgo familiar de trastorno bipolar ( $\beta=0,227$ ; IC del 95%: 0,182-0,251) y polifarmacoterapia ( $\beta=0,438$ ; IC del 95%: 0,397-0,478), respectivamente.

En resumen, la validez de constructo del modelo bifactorial con seis factores específicos fue verificada mediante índices de ajuste estadístico. El factor general de psicosis contribuyó a una gran parte de la varianza entre los síntomas y fue el factor que más a menudo se relacionó con indicadores externos, explicando 54% de su variación, todo lo cual postula el factor general como un constructo central de la patología psicótica. El patrón de asociación observado del factor general con validadores externos sugiere que puede estar indexando tanto un marcador de trastornos psicóticos durante el neurodesarrollo como un marcador de la gravedad general de la enfermedad. Por otra parte, estos hallazgos son ampliamente consistentes con la hipótesis de que el factor de psicosis general podría estar en el extremo de la gravedad del factor de psicopatología general<sup>8</sup>.

Pese a no ser un componente explícito de la nosología psiquiátrica, el factor de psicosis general proporciona un modelo organizativo para comprender los trastornos psicóticos que podría

tener implicaciones importantes para predecir factores de riesgo y características clínicas relevantes<sup>9</sup>. Aunque no es posible una interpretación causal directa, los correlatos externos del factor de psicosis general podrían ser significativos para la práctica clínica.

La evaluación del factor general podría permitir la identificación de variables de antecedentes relevantes y características clínicas en sujetos con trastornos psicóticos, que pueden beneficiarse de un seguimiento clínico cuidadoso y posiblemente de intervenciones más personalizadas. Por ejemplo, una puntuación alta en el factor general, independientemente de las categorías diagnósticas, puede alertar al profesional clínico sobre el riesgo de una gama amplia de resultados clínicos desfavorables.

**Victor Peralta<sup>1,2</sup>, Gustavo J. Gil-Berrozpe<sup>2,3</sup>, Ana Sánchez-Torres<sup>2,3</sup>, Manuel J. Cuesta<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Salud Mental, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España; <sup>2</sup>Navarrabiomed e Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, Navarra, España; <sup>3</sup>Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Navarra, España

El estudio fue financiado por el Ministerio Español de Economía, Industria y Competitividad (beca PI16/02148) y el Gobierno de Navarra (beca 31/17).

1. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
2. Bornovalova MA, Choate AM, Fatimah H et al. *Biol Psychiatry* 2020;88:18-27.
3. Moore TM, Kaczurkin AN, Durham EL et al. *J Abnorm Psychol* 2020;129:677-88.
4. Reininghaus U, Priebe S, Bentall RP. *Schizophr Bull* 2013;39:884-95.
5. Reininghaus U, Bohnke JR, Chavez-Baldini U et al. *World Psychiatry* 2019;18:67-76.
6. Peralta V, Gil-Berrozpe GJ, Librero J et al. *Schizophr Bull Open* 2020;1:sgaa008.
7. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:615-23.
8. Caspi A, Moffitt TE. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
9. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. *World Psychiatry* 2017;16:142-4.

DOI:10.1002/wps.20879

*(Peralta V, Gil-Berrozpe GJ, Sánchez-Torres A, Cuesta MJ. Clinical relevance of general and specific dimensions in bifactor models of psychotic disorders. World Psychiatry 2021;20:306-307)*

## El Código Ético de la WPA para la Psiquiatría

En octubre de 2020, la Asamblea General de la WPA adoptó el primer Código Ético de la Asociación para la Psiquiatría<sup>1</sup>. Desarrollado por el Comité Permanente de Ética y Revisión, se realizó un borrador del Código y se revisó, con la participación de sociedades psiquiátricas de todo el mundo, durante casi una década antes de finalizarlo y adoptarlo. Sus cuatro secciones abordan aspectos éticos en las áreas principales de la actividad psiquiátrica: la práctica clínica de la psiquiatría, la educación psiquiátrica, la investigación psiquiátrica y la participación psiquiátrica en la promoción de la salud pública, incluida la salud mental pública. El Código se erige ahora como la declaración oficial de la WPA sobre la ética de la psiquiatría, habiendo reemplazado a la Declaración de Madrid.

La formulación de este Código Ético fue estimulada por el reconocimiento de que los documentos éticos previos de la WPA, que comenzaron con la Declaración de Hawái en 1977 y culminaron con la Declaración de Madrid en 1996, estaban incompletos en su cobertura de las principales áreas de la ética psiquiátrica. Por consiguiente, carecían de uno de los principales atributos de un código ético, es decir, un enfoque sistemático para definir los parámetros de la conducta ética profesional<sup>2</sup>. Para garantizar la cobertura de las principales áreas de la ética psiquiátrica, el Comité Permanente de Ética y Revisión comenzó reuniendo todos los documentos de la WPA relacionados con la ética, así como los códigos éticos disponibles de las Sociedades Miembro de todo el mundo.

Los aspectos clave, especialmente si estaban reflejadas en múltiples fuentes –indicando su relevancia internacional– fueron recopilados y organizados en secciones relevantes, y se definieron enfoques que reflejaban los principios éticos generalmente acordados. Dentro de cada una de las cuatro áreas de actividad psiquiatra mencionadas anteriormente, en las cláusulas del Código se organizaron en torno a cinco principios de ética médica: beneficencia, respeto por los pacientes (autonomía), no maleficencia y los imperativos de mejorar los estándares de la práctica psiquiátrica y aplicar la experiencia psiquiátrica al servicio de la sociedad (incluida la búsqueda de equidad en la prevención, tratamiento y rehabilitación de los trastornos psiquiátri-

cos). A continuación, el borrador resultante del Código fue revisado por el Comité Ejecutivo de la WPA y analizado en respuesta a sus comentarios, y posteriormente se hizo circular entre todas las Sociedades Miembro para sus comentarios. Al debate inicial en la Asamblea General de la WPA en Berlín en 2017, siguió el esclarecimiento de los objetivos del documento, que luego fue aprobado por el Comité Ejecutivo y la Asamblea General en 2020.

Al igual que con otros códigos de ética profesional, el nuevo Código de la WPA cumple varias funciones<sup>2</sup>. Los psiquiatras individuales, principalmente en países donde las sociedades psiquiátricas nacionales todavía no han formulado códigos éticos, pueden obtener orientación del Código cuando enfrenten a desafíos éticos en sus actividades profesionales. El público y los miembros de otras especialidades médicas y otros profesionales sanitarios pueden recurrir al Código para configurar sus expectativas de sus interacciones con los psiquiatras. Las Sociedades Miembro de la WPA pueden comparar sus códigos existentes con el nuevo Código de la WPA para identificar las lagunas que pueda ser necesario abordar, y aquellas Sociedades sin código pueden utilizar el Código como la base de sus esfuerzos para desarrollar su propio código. Por último, el Código alertará a los gobiernos respecto a los límites éticos de la práctica psiquiatra y proporcionará apoyo a los psiquiatras que puedan sentirse presionados para actuar de manera poco ética para apoyar fines políticos.

El Código no pretende reemplazar los códigos de ética nacionales, que pueden abordar mejor las circunstancias particulares de cada país e incorporar valores sociales. Sin embargo, se ha pedido a las Sociedades Miembro que respalden los principios consagrados en el Código de la WPA y que confirmen que sus códigos no están en conflicto con ellos. Los psiquiatras individuales continuarán estando sujetos a las disposiciones de los códigos de sus sociedades nacionales.

Animamos a los psiquiatras que revisen el Código, que es fácilmente accesible online<sup>1</sup>. Sus disposiciones están enmarcadas como declaraciones afirmativas del comportamiento psiquiátrico. A continuación, proporcionamos algunos ejemplos ilustrativos de cada una de sus secciones:

- Ética en la práctica clínica de la psiquiatría:
  - Los psiquiatras reconocen que su obligación principal en el ámbito clínico es buscar el bienestar de sus pacientes, a la luz de la mejor evidencia disponible y experiencia clínica.
  - Los psiquiatras serán sensibles a las necesidades de las familias de los pacientes, cuidadores y otras personas que se vean afectadas por los trastornos de los pacientes. Proporcionarán educación y apoyo a estos grupos, facultándolos para ayudar a los pacientes a hacer frente a sus trastornos y lograr sus objetivos personales. Los psiquiatras reconocen que la atención clínica óptima se brinda a través de la colaboración entre pacientes, cuidadores y profesionales clínicos, junto con otros miembros del equipo, y trabajarán para resolver las diferencias y fomentar la cooperación entre sí.
- Ética en la educación psiquiátrica:
  - Los psiquiatras reconocen la obligación de compartir sus conocimientos sobre los determinantes biológicos, psicológicos y sociales de la salud mental; el diagnóstico, tratamiento y prevención psiquiátricos; y los sistemas de asistencia a la salud mental con residentes y especialistas en psiquiatría, otras especialidades de la medicina, otros profesionales de la salud mental y el público general. Cumplirán con esta responsabilidad de una manera profesional que refleje el conocimiento actualizado del campo basado en la evidencia.
  - Al reconocer la posición vulnerable de estudiantes y residentes y la confianza que depositan en sus maestros, los psiquiatras evitarán la explotación en sus roles educativos, por ejemplo, no se atribuirán el mérito del trabajo realizado por estudiantes y residentes, equilibrarán de forma apropiada educación y exigencias de servicio, y no abusarán de su relación con sus estudiantes y residentes de ninguna manera.
- Ética en la investigación y publicación psiquiátricas:
  - Los psiquiatras reconocen que la investigación y la publicación son

vitales para mejorar la atención a los pacientes actuales y futuros y mejorar la salud de la población en general. Por consiguiente, reconocerán su responsabilidad de ayudar a avanzar en el conocimiento sobre la naturaleza de los trastornos psiquiátricos, incluidos los factores de riesgo y de protección, así como su tratamiento. No todos los psiquiatras estarán interesados o llevarán a cabo investigaciones, pero todos deberían poder comprender, interpretar y aplicar los resultados de la investigación, cuando sea apropiado, de manera consistente con la ética psiquiátrica.

- Los psiquiatras presentarán los resultados de su investigación de manera justa, llamando la atención sobre los resultados tanto positivos como negativos, y enfocándose tanto en el valor potencial de sus observaciones como en las limitaciones de las conclusiones que puedan extraerse de sus datos.
- Ética en salud pública psiquiátrica:
  - Los psiquiatras aprovecharán todas las oportunidades para combatir el estigma de los trastornos psiquiátri-

cos en el ejercicio de su profesión y participarán en actividades de la salud pública que aborden el estigma de los trastornos psiquiátricos en la medida de sus capacidades.

- En su compromiso de promover la salud mental, los psiquiatras promoverán la justicia distributiva, lo que incluye la asignación equitativa de recursos para la prevención, el tratamiento y la rehabilitación de los trastornos psiquiátricos. Los psiquiatras defenderán en particular el apoyo a los programas de salud mental, especialmente pero no limitado a los países en vías de desarrollo y en áreas en las que la atención a las personas con trastornos psiquiátricos sea inexistente o rudimentaria.

La WPA reconoce explícitamente que un código ético debe ser un documento dinámico, reactivo a los cambios en el conocimiento de los trastornos psiquiátricos y los enfoques del tratamiento psiquiátrico. Además, los códigos de ética profesional siempre han respondido también a los cambios sociales, lo que a menudo ha dado lugar a la reconceptualización de las obligaciones profesionales o al reequilibrio entre prin-

cipios conflictivos<sup>3</sup>. Por lo tanto, se prevé que las Sociedades Miembro y/o el Comité Permanente de Ética y Revisión propondrán cambios al Código que se reflejarán en versiones posteriores del documento.

#### **Paul S. Appelbaum<sup>1</sup>, Samuel Tyano<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Columbia University, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; <sup>2</sup>Sackler School of Medicine, Tel Aviv University Medical School, Tel Aviv, Israel

Ambos autores son ex Presidentes del Comité Permanente de Ética y Revisión de la WPA. Expresan su agradecimiento a los demás miembros del Comité que contribuyeron a la redacción original del Código (J. Arboleda-Flórez, A. Javed y C. Soldatos), así como a aquellos que contribuyeron a las revisiones posteriores (S. Galderisi, M.J. Wise, F. Lieh-Mak, D. Moussaoui, N. Sartorius y D. Stewart).

1. World Psychiatric Association. Code of Ethics for Psychiatry. <https://www.wpanet.org/policies>.
2. Beyerstein D. In: Winkler E, Coombs JR (eds). Applied ethics: a reader. Hoboken: Wiley, 1993.
3. Backof JF, Martin CL. J Bus Ethics 1991;10:99-110.

DOI:10.1002/wps.20861

(Appelbaum PS, Tyano S. *The WPA Code of Ethics for Psychiatry*. *World Psychiatry* 2021;20:308-309)

## Agenda de salud mental pública de la futura presidenta de la WPA

La devastadora carga mundial de los trastornos mentales continúa sin cesar y, de hecho, se ha visto agravada significativamente por la pandemia de COVID-19. Más de mil millones de personas padecían trastornos mentales y adictivos antes de la pandemia<sup>1</sup>. La verdadera carga reside no solo entre los pacientes identificados, sino también entre la población general, en quien el estrés, el agotamiento, la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño a menudo no se reconocen, no se tratan y rara vez se previenen<sup>2</sup>. Ahora, abrumadoramente, estos trastornos se ven agravados por el impacto de la pandemia, que incluye la muerte de seres queridos y el duelo asociado<sup>3-5</sup>. La mayoría de enfermedades prevenibles tienen consecuencias importantes no solo para el bienestar individual sino también para la prosperidad económica de cada nación.

Varios factores bien documentados susceptibles de intervención contribuyen a la carga global de los trastornos mentales. Los primeros y más importantes son el estigma y la discriminación<sup>6,7</sup>. El impacto de los factores ambientales y sociales sobre la salud mental del público en general no se reco-

noce lo suficiente<sup>8,9</sup>, ni se aborda de forma adecuada. Sigue siendo común el escepticismo en torno al papel que desempeñan los estilos de vida saludables en la promoción y preservación de una buena salud mental. En 2015, los Estados Miembros acordaron la Agenda 2030 de las Naciones Unidas (ONU) para el Desarrollo Sostenible, con diecisiete objetivos de desarrollo sostenible (ODS), que exige que todos los países actúen en un esfuerzo global hacia un futuro mejor y salud para todos<sup>10</sup>. Aunque esa agenda tiene limitaciones, y algunos sugerirían barreras insuperables, proporciona un marco global útil para la acción.

La WPA tiene la obligación de desempeñar un papel importante para contribuir al logro de los ODS. En particular, el tercer ODS, “Salud y bienestar”, incluye la disminución de las tasas de suicidio como indicador de progreso. Tal reducción debería ser una alta prioridad para la WPA. El estigma y la discriminación de la salud mental debido a la edad, raza, grupo étnico, nacionalidad, religión, género, orientación sexual y otros factores, siguen siendo generalizados. El décimo ODS, “Reducir

la desigualdad” es otro objetivo importante de la WPA, para garantizar que nadie se quede atrás. El decimoséptimo ODS, “Asociación entre gobiernos, asociaciones, el sector privado y la sociedad civil”, merece la atención de la WPA para garantizar una mejor salud mental pública. Seguramente la pandemia de COVID-19 ha demostrado la centralidad de este ODS.

Como presidenta electa de la WPA, mi visión incluye aumentar la colaboración con las agencias de la ONU, para aumentar la conciencia sobre la salud mental pública y facilitar las contribuciones de las sociedades miembro de la WPA al logro de los ODS. Colectivamente, debemos influir no solo en los organismos de la ONU, sino también en los políticos nacionales y locales. Esto se puede lograr aprendiendo unos de otros a través de un enfoque compartido en actividades educativas y de investigación colaborativas, dedicadas a mejorar la salud mental pública y llevadas a cabo en paralelo con un mejor reconocimiento y tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

Me sentí humilde ante los principales obstáculos citados al escuchar las necesida-

des de las asociaciones psiquiátricas nacionales durante mi campaña presidencial de la WPA. Resultó dolorosamente evidente que la falta de fluidez en inglés de una parte sustancial de los miembros dificultaba la comunicación y la utilización de materiales científicos y de promoción de la salud, que a menudo se publican solo en inglés. Por consiguiente, una de mis prioridades es desarrollar centros educativos, basados en los seis idiomas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (árabe, chino, inglés, francés, ruso y español), enfocados en temas de alta prioridad como esquizofrenia, consumo de sustancias, depresión y prevención del suicidio. Estos y muchos otros temas se abordarán en respuesta a las necesidades expresadas de las Sociedades Miembro.

Aumentar la comprensión de lo que constituye la salud mental pública entre los psiquiatras y el público en general, incluida la colaboración con las organizaciones de pacientes y familias, es un objetivo relacionado, ya que requiere proporcionar materiales en el idioma adecuado a las Sociedades Miembro, para que puedan ayudar a las comunidades locales en sus esfuerzos de prevención e intervención. La colaboración comunitaria resultante, creo, debería ser una parte integral de las actividades cotidianas de los psiquiatras. Las actividades de tratamiento y las iniciativas de promoción de la salud mental pública deben ir de la mano, reforzándose mutuamente para alcanzar resultados óptimos.

Será ventajoso utilizar materiales existentes creados por las Sociedades Miembro de la WPA, y se crearán nuevos materiales según sea necesario. Todos los materiales difundidos en los seis centros de idiomas educativos también se adaptarán culturalmente. Idealmente, estos esfuerzos provenirán de estudiantes, residentes y miembros

de la WPA, incluidos aquellos que se han jubilado, lo que permitirá que los participantes también sirvan como embajadores y mentores del personal y los programas de salud mental pública locales y regionales.

Mi experiencia en crear colaboraciones internacionales como Jefa del Departamento de Ciencias de la Salud Pública en el Instituto Karolinska y Directora del Centro de Prevención de Suicidios de la OMS ayudará en este proceso. En la actualidad, dirijo y participo en proyectos clínicos y comunitarios en todo el mundo, particularmente en el desarrollo de servicios de salud mental y prevención del suicidio durante la pandemia de COVID-19. Espero que este trabajo se pueda ampliar.

En la medida de lo posible, me gustaría ayudar a los miembros de la WPA, para que ellos también puedan asumir posiciones de liderazgo internacional. Sé que el conocimiento compartido sobre la salud mental pública y un diálogo constante entre colegas de diferentes contextos culturales juega un papel decisivo en la calidad de nuestro trabajo. Además, tiene el potencial de ampliar la perspectiva de nuestros miembros, lo que contribuye a un mayor liderazgo en la comunicación con políticos y organismos de toma de decisiones. También ayuda a identificar aliados y a garantizar la financiación. En general, mi objetivo es el desarrollo y la mejora de una red global de psiquiatras en la WPA, que pueden asumir posiciones de liderazgo, a nivel local e internacional, mientras buscamos conjuntamente mejores resultados para todos.

Por último, quiero reconocer que los planes de acción y el mosaico de actividades actuales y previas de la WPA constituyen la plataforma crítica necesaria para actualizar mi propia visión. Todas las actividades de alta calidad en curso en la WPA merecen nuestro pleno apoyo.

Como sucedió con mis predecesores, cada uno de nosotros aporta a la WPA sus propios dones y posibilidades únicas. Personalmente, he tenido el privilegio de acometer mis intereses en la prevención del suicidio como núcleo central de mi vida profesional. Espero contar con la colaboración de los miembros de la WPA para actualizar los objetivos de la WPA aquí planteados, mientras simultáneamente continúo con mi dedicación de toda la vida a la prevención del suicidio, con la esperanza de la ayuda de muchos colegas nuevos<sup>12</sup>.

#### **Danuta Wasserman**

Presidenta Electa de la WPA

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. GBD results tool. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Rehm J, Shield KD. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21:10.
3. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
4. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
5. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
6. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. *Lancet* 2016; 3:171-8.
7. Stangl AL, Eamshaw VA, Logie CH et al. *BMC Med* 2019;17:31.
8. World Health Organization. *Multisectoral action for mental health*. Geneva: World Health Organization, 2019.
9. World Health Organization. *Preventing suicide: a global imperative*. Geneva: World Health Organization, 2014.
10. United Nations. *The 17 goals*. New York: United Nations, 2015.
11. National Centre of Suicide Research and Prevention. *COVID-19 BIC study to prevent suicide*. <https://ki.se/en/nasp/covid-19-bic-study-to-prevent-suicide>.
12. Wasserman D. *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2021.

DOI:10.1002/wps.20862

(Wasserman D. *Future WPA President's public mental health agenda*. *World Psychiatry* 2021;20:309-10)

## **El trabajo de la Secretaría de la WPA durante la pandemia de COVID-19**

La pandemia de COVID-19 ha entrado inexorablemente en la vida de la organización psiquiátrica más grande del mundo, la WPA, que reúne bajo su ala a más de 250.000 especialistas de 121 países y representa a 145 sociedades nacionales de psiquiatras<sup>1</sup>.

La tarea que la Presidenta y el Comité Ejecutivo de la WPA me encomendaron –como nuevo Secretario General de la WPA– es reorganizar el trabajo de la

Secretaría, en función de la realidad actual, optimizarla, revisar las responsabilidades del puesto y resaltar las prioridades. Esto incluye reestructurar todo el proceso de comunicación; definir las perspectivas de desarrollo, la estrategia y coordinación de nuestros medios de comunicación; e introducir y utilizar nuevas tecnologías digitales, incluida la gestión operativa de nuestro sitio web ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org))<sup>2,3</sup>.

La siguiente prioridad es mejorar la comunicación con los 18 Representantes de Zona. Ya conocía a muchos de ellos por nuestro trabajo conjunto previo en la WPA, o de otros proyectos conjuntos. Mis seis años de experiencia en el mismo puesto también me ayudarán en este sentido. Por otra parte, una misión importante y que requiere tiempo de la Secretaría es trabajar con las Sociedades Miembro<sup>4</sup>. Formal-

mente hay 145, pero no todas son lo suficientemente activas, ni todas pagan cuotas de manera regular, y con algunas de ellas simplemente hemos perdido el contacto. Es por esto que, junto con los Representantes Zonales, vamos a implementar un “inventario” de la base de información de las Sociedades Miembro. La estrecha comunicación con ellas es uno de los pilares de una organización bien coordinada.

La siguiente tarea importante de la Secretaría de la WPA es el apoyo logístico al trabajo eficaz del Comité Ejecutivo<sup>4</sup>. Esto incluye la preparación de materiales para las reuniones; la verificación y aprobación de los informes; y muchas otras actividades cotidianas y rutinarias. Como Secretario General de la WPA, también se espera que garantice el trabajo eficaz del Consejo de la WPA, manteniendo una comunicación constante con su Presidenta. Las responsabilidades del Secretario General también incluyen el liderazgo del Comité de Acreditación, que inicia su trabajo activo durante el periodo preelectoral.

Un componente importante de mi próximo trabajo será también la asistencia en el trabajo de los Comités Permanentes de la WPA<sup>5</sup> sobre Planificación, Publicaciones, Educación, Secciones, Reuniones, Ética y Revisión, Finanzas y Recaudación de Fondos. Espero que mis tres años previos de experiencia en el Comité de Planificación me ayuden en este sentido.

En la actualidad, todos nuestros esfuerzos se centran en la implementación del Plan de Acción de la WPA 2020-2023<sup>6</sup>. El éxito de esta implementación en gran parte dependerá de la interacción bien coordinada de todos los componentes de la estructura de la WPA, y su Secretaría está solicitada a ayudar en esto.

Las características clave del Plan de Acción son: promover la psiquiatría como especialidad médica en áreas clínicas, académicas y de investigación, y promover la

salud mental pública como principio rector; destacar el papel específico de los psiquiatras en el trabajo con otros profesionales en los aspectos de salud, salud pública, legales y sociales de la asistencia; garantizar el compromiso positivo de la WPA con las Sociedades Miembro y los componentes de la WPA, los profesionales de salud mental y el personal sanitario en general.

Las seis áreas del Plan de Acción de la WPA 2020-2023 comprenden: salud mental pública; salud mental de niños, adolescentes y jóvenes; abordar la comorbilidad en salud mental, desarrollar alianzas para el trabajo colaborativo y fortalecer los acuerdos con organizaciones relacionadas con la salud mental y otras; crear la capacitación y formación en salud mental global y salud mental pública; continuar y finalizar los Planes de Acción anteriores de la WPA<sup>7,8</sup>.

Entre mis planes está ayudar a la Presidenta en la búsqueda de subvenciones y fondos para la educación, y en la preparación y seguimiento de propuestas específicas para los patrocinadores. También ayudaré a encontrar ubicaciones para los Congresos Regionales y Temáticos. También tengo la intención de preparar un informe sobre la importancia de una colaboración constante con los medios de comunicación, con el objetivo de explorar la posibilidad de crear un grupo de trabajo, o establecer una Sección, a fin de desarrollar una carta de relaciones con la prensa. El objetivo final sería firmar dicha carta con la Asociación Internacional de Prensa.

Promover la salud mental y aumentar la difusión de la psiquiatría como especialidad médica son parte de los objetivos del Plan de Acción de la WPA. Tengo la intención de enviar materiales de trabajo sobre esta área al Comité Ejecutivo. También estoy planeando apariciones regulares en los medios de comunicación con el propósito de promover la psiquiatría como especialidad médica en las áreas clínica, académica

y de investigación, y promover la salud mental pública como principio rector, así como difundir información sobre las actividades de la WPA.

En lo que respecta a la asociación con otras organizaciones profesionales de salud mental, voy a participar como observador en el trabajo de la Asamblea General y el Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para cooperar con la Asociación Médica Mundial, y –como miembro del Consejo de la Asociación Psiquiátrica Europea y uno de los fundadores del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP)– para cultivar las relaciones con estas últimas asociaciones.

Utilizando mi experiencia en la OMS y el ECNP, también planeo contribuir al objetivo del Plan de Acción de “Promover la psicofarmacoterapia basada en la evidencia”. También espero seguir trabajando en el Grupo de Expertos de la WPA sobre COVID-19 y la atención a personas con enfermedades mentales.

Estoy seguro de que la WPA superará con éxito las dificultades asociadas con este periodo crítico y continuará con su eficiente trabajo. La Secretaría de la WPA hará todo lo posible por contribuir a ello, contando con el pleno apoyo de todos los componentes de la Asociación.

#### **Petr V. Morozov**

Secretario General de la WPA

1. Herrman H. *World Psychiatry* 2020;19:404-6.
2. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2020;19:407-8.
3. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2020;19:124.
4. Kallivayalil RA. *World Psychiatry* 2019;18:239.
5. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:368-9.
6. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
7. Herrman H. *World Psychiatry* 2019;18:113-4.
8. Bhugra D. *World Psychiatry* 2014;13:328.

DOI:10.1002/wps.20863

*(Morozov PV. WPA Secretariat's work during the COVID-19 pandemic. World Psychiatry 2021;20:310–311)*

## **Plan de la Secretaría de Reuniones Científicas de la WPA para el trienio 2020-2023**

Ha sido un gran honor ser elegido Secretario de Reuniones Científicas de la WPA e integrarme al Comité Ejecutivo de la WPA. Estoy dispuesto a hacer todo lo posible por promover la misión de la WPA y espero contribuir a los logros y el éxito de la Asociación, apoyando y defendiendo a los miembros y promoviendo aún más la mejor atención clínica, educación e investigación en psiquiatría a nivel mundial<sup>1,2</sup>.

Se espera que el Secretario de Reuniones Científicas de la WPA: a) trabaje con el Comité Ejecutivo y la Secretaría para supervisar y coordinar todas las reuniones científicas oficiales de la WPA y gestionar las solicitudes para el copatrocinio de reuniones científicas de la WPA; b) se responsabilice del desarrollo de propuestas para acoger los Congresos Mundiales de Psiquiatría y otras reuniones científicas de

la WPA de acuerdo con las políticas de la Asociación; c) ayude en todos los aspectos de la organización de los Congresos Mundiales y otras reuniones científicas de la WPA<sup>3</sup>.

Los objetivos de la WPA para las reuniones científicas, según se definen en la política aprobada por el Comité Ejecutivo en mayo de 2019, son: a) aumentar el intercambio de información entre psiquiatras de diferentes

partes del mundo, que incluye la creación de redes, formación y tutoría de psiquiatras en la etapa inicial de su carrera profesional<sup>4</sup>; b) contribuir a la educación de diferentes categorías de trabajadores de la salud mental proporcionando información científica actualizada<sup>5</sup>; c) aumentar el intercambio y la colaboración entre psiquiatras y sus socios comunitarios, profesionales, gubernamentales y de desarrollo en todas las partes del mundo; d) impulsar la investigación colaborativa reuniendo a psiquiatras y otros interesados en la investigación de diversas partes del mundo; e) fortalecer los vínculos entre las Sociedades Miembro de la WPA y entre la WPA y las organizaciones internacionales y regionales de psiquiatría; f) aumentar la visibilidad de la psiquiatría a nivel nacional e internacional; g) contribuir a los fondos de la WPA.

El Comité Permanente de Reuniones Científicas de la WPA continuará implementando y mejorando las tareas y funciones de la WPA relacionadas con congresos y reuniones copatrocinadas mediante: a) la mejora de la calidad científica de estas reuniones con presentaciones de vanguardia; b) trabajar en estrecha colaboración con el Secretario de Educación y el Secretario General de la WPA para proporcionar créditos de educación médica continua (CME) para las reuniones de la WPA; c) trabajar en estrecha colaboración con el Secretario de Finanzas de la WPA para mejorar los ingresos económicos y la estabilidad de la WPA a través de eventos patrocinados; d) aumentar el número de reuniones copatrocinadas por la WPA para involucrar las cuatro Regiones y dieciocho Zonas de la WPA, llegando a países de ingresos altos, medianos y bajos; e) difundir información, conocimientos, programas educativos y experiencias de la WPA a todas las Regiones de la WPA, en coordinación con las Secciones Científicas de la Asociación<sup>6,7</sup>; f) enfocarse en el conocimiento basado en la evidencia mediante presentaciones orientadas a la investigación y a la educación; g) abordar los problemas de salud mental durante y después de la era COVID-19<sup>8,9</sup>.

Desde el comienzo del actual trienio 2020-2023, la pandemia de COVID-19

ha interrumpido las conferencias médicas planificadas en todo el mundo. Mientras enfrenta estos tiempos inciertos, impredecibles y sin precedentes, la WPA sigue siendo sensible y respetuosa, no solo con las personas afectadas por COVID-19 sino también con nuestra propia seguridad y bienestar<sup>10</sup>. Sobre la base de un estrecho seguimiento de la evaluación del riesgo global de la Organización Mundial de la Salud respecto a la pandemia de COVID-19, varios de nuestros congresos y reuniones copatrocinados han sido cancelados, pospuestos o transformados en innovadores formatos online.

En la actualidad, es difícil predecir cuándo se mitigará la pandemia y podremos viajar de manera segura y reanudar las reuniones presenciales sin poner en peligro nuestra salud personal y la de los demás. Seguiremos de cerca el futuro desarrollo de la pandemia de COVID-19 y, de manera diligente, haremos los ajustes pertinentes y sagaces en la planificación de los próximos congresos. La WPA no sucumbirá a la “fatiga pandémica” ni se desviará de su camino, sino que seguirá avanzando.

La Asociación confía en que, trabajando en estrecha colaboración, seremos capaces de afrontar y superar los retos que surjan. Si bien confiamos en que la pandemia pasará, ahora ponemos nuestra mirada en 2021 y más allá, comenzamos a revisar y reflexionar sobre los problemas relevantes del año en curso, en especial la salud mental durante la pandemia de COVID-19, luego elaboraremos una estrategia sobre cómo planificar lo que el futuro nos depara y asumiremos cualquier nueva normativa que pueda surgir en la era post-COVID-19.

El primer evento científico de la WPA del nuevo trienio fue el Congreso Temático sobre Colaboración Interseccional titulado “Trauma psicológico: carga global sobre la salud mental y física”, que tuvo lugar de forma virtual del 11 al 13 de diciembre de 2020. Los siguientes congresos de la WPA que han tenido lugar o han sido confirmados o propuestos son: el Congreso Mundial de Psiquiatría “Psiquiatría en un mundo conculso”, celebrado virtualmente del 10 al

13 de marzo de 2021; el Congreso Regional “Comprensión interdisciplinaria de la comorbilidad en psiquiatría: de la ciencia a la atención integral”, que tuvo lugar de forma virtual del 16 al 18 de mayo de 2021; el Congreso Regional “Psicopatología en periodos de transición”, programado en Kiev, Ucrania, del 7 al 9 de julio de 2021; el Congreso Mundial de Psiquiatría “Nuevo mundo, nuevos retos para la psiquiatría y la salud mental”, que tendrá lugar en Cartagena, Colombia, del 18 al 21 de octubre de 2021; el Congreso Mundial de Psiquiatría que se celebrará en Bangkok, Tailandia, del 3 al 6 de agosto de 2022; y un Congreso Temático programado en Moscú, Rusia, en octubre de 2022.

Los futuros congresos y reuniones pueden transformarse en formatos virtuales o “híbridos” hasta que el mundo se recupere de la pandemia, y sea seguro viajar y convocar reuniones presenciales. La WPA ha hecho un llamamiento a cada zona para que piense en una reunión temática y/o una reunión regional en colaboración con otras zonas. Esto último brinda una oportunidad viable para el acercamiento a zonas de la región. Hay más congresos de la WPA y reuniones copatrocinadas en proceso y proporcionaremos actualizaciones de forma regular.

#### Edmond H. Pi

Secretario de Reuniones Científicas de la WPA

1. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
2. Hermann H. *World Psychiatry* 2020;19:404-6.
3. Okasha T. *World Psychiatry* 2013;12:182-3.
4. Pinto da Costa M. *World Psychiatry* 2020;19:127-8.
5. Ng RMK. *World Psychiatry* 2020;19:257-8.
6. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:123-4.
7. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM et al. *World Psychiatry* 2020;19:260.
8. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
9. Unützer J, Kimmel RJ, Snowden M. *World Psychiatry* 2020;19:130-1.
10. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.

DOI:10.1002/wps.20864

(Pi EH. *Plan of the WPA Secretary for Scientific Meetings for the triennium 2020-2023. World Psychiatry* 2021;20:311-312)

## Actualización del Secretario de Educación de la WPA

El año 2020 ha sido mayormente un desafío. La pandemia de COVID-19 ha afectado negativamente la salud física y mental de prácticamente todo el mundo. Se prevé un aumento de la demanda de atención de salud mental. Sin embargo, dadas

las capacidades limitadas de salud mental en todo el mundo, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos, esto implicará que más personas con problemas de salud mental se verán privadas de una atención óptima<sup>1-5</sup>.

En el trienio actual, uno de los elementos del Plan de Acción de la WPA<sup>6</sup> es mejorar las capacidades de salud mental en todo el mundo. La educación y la formación en conocimientos y habilidades clínicas basados en la evidencia son esenciales para

lograr este objetivo. Con las tecnologías de internet y los teléfonos inteligentes ganando popularidad en todo el mundo, los planes de trabajo del Secretario de Educación de la WPA también se han centrado más en la educación basada en internet.

Recientemente, la WPA ha podido comprar una licencia para una plataforma de gestión del aprendizaje (conocida como "LMS"), reorganizar y actualizar algunos de sus múltiples materiales educativos existentes, contratar un coordinador educativo a tiempo parcial y desarrollar varios módulos educativos nuevos online para la LMS con el gentil apoyo de expertos en varios componentes de la Asociación.

La disponibilidad de estos módulos en el portal educativo de la WPA –accesibles en el sitio web de la Asociación ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org))– proporciona a los profesionales de la salud mental de todo el mundo (en especial los de países de bajos y medianos ingresos) nuevas oportunidades para aprender y actualizar sus conocimientos y habilidades psiquiátricas. En particular, hemos podido desarrollar módulos en varios temas vitales; algunos ejemplos son telepsiquiatría, violencia de género y psicoterapia básica. Cabe esperar que tal mejora del conocimiento y las habilidades se traduzca en mayor capacidad de salud mental y mejor acceso a la atención por parte de los pacientes, especialmente en poblaciones desatendidas.

A los pocos días del lanzamiento del sistema, más de 1.000 psiquiatras se registraron para acceder a nuestros materiales de aprendizaje (más del doble de nuestra suscripción técnica inicial). Más de 3.000 visitantes del sitio web leyeron noticias de

la WPA relacionadas con el portal educativo y cerca de 4.000 visualizaron la página web del portal educativo. El perfil de los usuarios registrados es amplio, y están representados cerca de 50 países de todo el mundo.

Rápidamente ha quedado claro que el portal educativo de la WPA será vital para nuestro futuro trabajo y el de nuestras 145 Sociedades Miembro y nuestros socios en salud mental. Estamos dispuestos a mantener el impulso creado durante esta fase de lanzamiento y aprovecharlo para garantizar un recurso valioso y sostenible en el futuro. En el próximo año, la WPA también quisiera seguir desarrollando y expandiendo la cantidad de materiales educativos disponibles, encargar nuevos materiales sobre áreas y aspectos evolutivos, ampliar la funcionalidad de búsqueda y la capacidad del lenguaje del sistema, refinar el proceso de registro y diversificar la información recopilada.

Aparte del aprendizaje didáctico a través de los módulos disponibles en el portal educativo de la WPA, el aprendizaje experimental es obviamente importante para mejorar la traducción del conocimiento clínico en habilidades reales en la asistencia a los pacientes. En este sentido, un avance actual importante es el desarrollo adicional del programa de voluntariado de la WPA<sup>7</sup>. Debido a las restricciones de viaje relacionadas con la COVID-19, el voluntariado online será el foco principal en el año 2021.

A través de la interacción cara a cara con voluntarios expertos online, los participantes de organizaciones anfitrionas se beneficiarán de conferencias en tiempo real, sesiones de preguntas y respuestas, juegos de rol en habilidades clínicas y comenta-

rios de los supervisores sobre su desempeño clínico. Dados los potenciales beneficios para los voluntarios y sus anfitriones, esta iniciativa educativa se ha actualizado para convertirse en el objetivo de uno de los grupos de trabajo del Plan de Acción de la WPA.

Integrado por expertos en voluntariado de diferentes países, este grupo de trabajo acaba de preparar guías y recomendaciones sobre los atributos de los voluntarios expertos, los roles y responsabilidades de las organizaciones de voluntariado y acogida, y las funciones de asesoramiento y apoyo que desempeña la WPA. El grupo de trabajo está planeando ahora llevar a cabo un proyecto piloto de voluntariado con el objetivo de evaluar en el campo y ajustar la logística práctica, y evaluar la efectividad y satisfacción con el proyecto. Estos emocionantes avances pronto estarán disponibles en el sitio web de la WPA.

#### **Roger M.K. Ng**

Secretario de Educación de la WPA

1. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
2. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
3. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
4. Wang Q, Xu R, Volkow ND. *World Psychiatry* 2021;20:124-30.
5. De Hert M, Mazereel V, Detraux J et al. *World Psychiatry* 2021;20:54-5.
6. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
7. Ng RMK. *World Psychiatry* 2020;19:257-8.

DOI:10.1002/wps.20865

(Ng RMK. *Update from the WPA Secretary for Education. World Psychiatry* 2021;20:312–313)

## **La Red Mundial de Práctica Clínica de la OMS y la implementación de la CIE-11**

La WPA es una de las organizaciones profesionales que colabora con la Red Mundial de Práctica Clínica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuya misión final es mejorar la atención y los servicios de salud mental en las diversas regiones del mundo (<https://gcp.network>).

Esta red incluye actualmente más de 16.000 profesionales clínicos de 159 países (51% psiquiatras, 30% psicólogos; 40% de Europa, 25% del Pacífico Occidental, 24% de la región de las Américas, 5% del Sudeste Asiático, 3% del Mediterráneo Oriental y 3% de África; 63% de países con altos ingresos, 37% de países de medianos y bajos ingresos).

La Red ha estado colaborando con el Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias de la OMS en estudios que aportan información para el desarrollo del capítulo sobre trastornos mentales y del comportamiento de la CIE-11. En particular, la Red ha participado en estudios de campo en internet que han comparado la concordancia diagnóstica y la utilidad clínica para varios grupos de trastornos en la CIE-11 frente a la CIE-10.

Un estudio basado en la Red que se centró en las pautas diagnósticas de la CIE-11 para los trastornos específicamente relacionados con el estrés<sup>1</sup> mostró que, añadir el trastorno de estrés postraumático complejo

(TEPT) y el trastorno de duelo prolongado al sistema diagnóstico, representaba avances significativos con respecto a la CIE-10. Los profesionales clínicos pudieron distinguir estos trastornos de otros similares y de la normalidad. Su capacidad para diferenciar entre TEPT y trastorno de adaptación también mejoró con respecto a la CIE-10. Sin embargo, los participantes tuvieron algunas dificultades distinguir entre los síntomas de reexperimentación del trauma en el presente y los recuerdos en el TEPT. Este hallazgo propició una revisión de las guías diagnósticas. De hecho, una característica muy importante de este y otros estudios de campo de la CIE-11 es que fueron realiza-

dos antes de que finalizara el texto de las guías, de manera que en realidad aportaron información para el paso final del desarrollo del texto.

Otro estudio basado en la Red, enfocado en las guías diagnósticas de la CIE-11 para los trastornos de la alimentación y la conducta alimentaria<sup>2</sup>, mostró que añadir las nuevas categorías de trastorno por atracón y trastorno por evitación-restricción de la ingesta de alimentos (ARFID) mejoró significativamente la consistencia diagnóstica con respecto a la CIE-10. Además, para todas las categorías diagnósticas, los profesionales clínicos evaluaron la actividad clínica de las pautas de la CIE-11 (incluida la facilidad de uso, lo apropiado del ajuste, la confianza diagnóstica y la claridad) de manera más favorable que en la CIE-10. Sin embargo, los resultados del estudio resaltaron la necesidad de, y propiciaron, algunas revisiones en la versión final de las guías diagnósticas, como añadir calificadores adicionales relacionados con el estado de bajo peso en la definición de recuperación en la anorexia nerviosa, y agregar una especificación más clara de que la experiencia subjetiva de pérdida de control sobre la alimentación y la angustia relacionada, es una característica diagnóstica del atracón, aún cuando la persona no consuma una cantidad objetivamente grande de comida.

La Red está funcionando actualmente como catalizador para otras colaboraciones de investigación, además de contribuir a la implementación de la CIE-11.

El capítulo sobre trastornos mentales y del comportamiento de la CIE-11 fue adoptado de manera unánime por la 72ª Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra el 25 de mayo de 2019, aunque la notificación de

estadísticas de salud basadas en la nueva clasificación no comenzará en los Estados Miembro hasta el 1 de enero de 2022.

Las innovaciones y cambios en este capítulo fueron presentados en detalle en un artículo publicado en esta revista<sup>3</sup>; la participación de la WPA en el desarrollo del capítulo también se ha descrito en la revista<sup>4-6</sup>, y varias cuestiones polémicas (como el papel de un enfoque dimensional) debatidas en el proceso que dio lugar a la finalización del capítulo también se abordaron en esta revista<sup>7-12</sup>.

Ahora se está llevando a cabo la traducción del capítulo de la CIE-11 a varios idiomas y la capacitación de profesionales en su uso. Se han realizado cursos educativos en los 18º y 19º Congresos Mundiales de Psiquiatría (Ciudad de México, México, 27-30 de septiembre de 2018; y Lisboa, Portugal, 21-24 de agosto de 2019), y se llevó a cabo un curso de capacitación online más exhaustivo de 20 horas en relación con el 29º Congreso de la Asociación Psiquiátrica Europea en abril de 2021, con la participación de 150 psiquiatras (seleccionados de entre casi 500 solicitantes) en representación de 78 países diferentes. Este curso de formación fue organizado por el Centro Colaborador de la OMS en Nápoles.

En el 19º Congreso Mundial de Psiquiatría, una sesión plenaria abordó la implementación del nuevo sistema de clasificación, que implicará la interacción del sistema con las leyes, políticas, organización de la salud e infraestructura de información de cada país. K.M. Pike, de la Universidad de Columbia, Nueva York, ilustró las múltiples modalidades desarrolladas para capacitar a una amplia gama de pro-

fesionales de la salud internacionales. M. Maj, que presidió la sesión con G. Reed, el coordinador del proceso del desarrollo del nuevo sistema, resumió algunas lecciones que deben aprenderse de la implementación de los sistemas de clasificación previamente desarrollados.

En la sesión se resaltó la fuerte colaboración entre la OMS y la WPA en todos los pasos del desarrollo y en las pruebas del capítulo sobre trastornos mentales y del comportamiento de la CIE-11, y la asociación a largo plazo que ahora se establecerá entre las dos organizaciones para la implementación del sistema diagnóstico.

### Giuseppe Piegari

Centro Colaborador de la OMS para la Investigación y la Formación en Salud Mental, Universidad de Campania, L. Vanvitelli, Nápoles, Italia

1. Keeley JW, Reed GM, Roberts MC et al. *Int J Clin Health Psychol* 2016;16:109-27.
2. Claudino AM, Pike KM, Hay P et al. *BMC Med* 2019;17:93.
3. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
4. Giallonardo V. *World Psychiatry* 2019;18:115-6.
5. Pocai B. *World Psychiatry* 2019;18:371-2.
6. Perris F. *World Psychiatry* 2020;19:263.
7. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. *World Psychiatry* 2019;18:88-96.
8. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
9. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *World Psychiatry* 2019;18:272-3.
10. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
11. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
12. Sanislow CA. *World Psychiatry* 2020;19:311-2. DOI:10.1002/wps.20866

*(Piegari G. The WHO's Global Clinical Practice Network and the ICD-11 implementation. World Psychiatry 2021;20:313-314)*

