

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 21, Número 2



2023

EDITORIALES

La promesa de la psiquiatría evolutiva

J.C. WAKEFIELD

Biomarcadores en trastornos psiquiátricos: status quo, impedimentos y facilitadores

M. BERK

ARTÍCULOS ESPECIALES

Psiquiatría evolutiva: fundamentos, avances y retos

R.M. NESSE

Trastornos por consumo de sustancias: una actualización completa de la clasificación, epidemiología, neurobiología, aspectos clínicos, tratamiento y prevención

N.D. VOLKOW, C. BLANCO

PERSPECTIVAS

Violencia y esquizofrenia: el papel de los determinantes sociales de la salud y la necesidad de una intervención temprana

P. FUSAR-POLI, C. SUNKEL, C.A. LARRAURI ET AL

Cannabis, cannabinoides y psicosis: una visión equilibrada

D.C. D'SOUZA

Controlar al Dr. Google: cómo prevenir y abordar la cibercondría

V. STARCEVIC

Wellcome Trust: nueva financiación para la ciencia de la salud mental

M. WOLPERT, L. BILSLAND, N. BOYCE ET AL

FORUM - BIOMARCADORES CANDIDATOS PROMETEDORES EN TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Biomarcadores candidatos en trastornos psiquiátricos: situación actual

A. ABI-DARGHAM, S.J. MOELLER, F. ALI ET AL

COMENTARIOS

Biomarcadores para uso clínico en psiquiatría: ¿dónde estamos y hasta dónde llegaremos algún día?

L.N. YATHAM

Enfoques prometedores en la búsqueda de biomarcadores del trastorno bipolar

M.L. PHILLIPS

Equilibrio entre lo bello y lo bueno en la búsqueda de biomarcadores para la depresión

H.S. MAYBERG, B.W. DUNLOP

Ha llegado el momento de empezar a evaluar los biomarcadores en la clínica

A. VOINESKOS

Búsqueda de biomarcadores en la fluidez de la enfermedad mental

A. VERDEJO-GARCIA

173 Descubriendo biomarcadores informativos en psiquiatría
C.A. TAMMINGA

174 La maldición y la oportunidad de la heterogeneidad en la búsqueda de biomarcadores psiquiátricos
L. SCHMAAL

177 La naturaleza no ergódica de la salud mental y los trastornos psiquiátricos: implicaciones para la investigación diagnóstica y de biomarcadores
A. MEYER-LINDENBERG

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

203 Prevalencia y tendencias de los trastornos mentales comunes desde 2007-2009 hasta 2019-2022: resultados de la Encuesta de Salud Mental y Estudios de Incidencia de los Países Bajos (NEMESIS), incluida la comparación de las tasas de prevalencia antes vs. durante la pandemia de COVID-19
M. TEN HAVE, M. TUITHOF, S. VAN DORSSELAER ET AL

230 Estado de la psicoterapia psicodinámica como tratamiento con apoyo empírico para los trastornos mentales comunes – una revisión general basada en criterios actualizados
F. LEICHSENRING, A. ABBASS, N. HEIM ET AL

231 La terapia cognitivo-conductual por internet y apoyada por un terapeuta tiene efectos similares a la terapia presencial para los trastornos psiquiátricos y somáticos: una revisión sistemática y un metaanálisis actualizados
E. HEDMAN-LAGERLÖF, P. CARLBRING, F. SVÄRDMAN ET AL

234 Eficacia a largo plazo de los fármacos antipsicóticos en adultos con esquizofrenia inicialmente en fase aguda: revisión sistemática y metaanálisis en red
S. LEUCHT, J. SCHNEIDER-THOMA, A. BURSCHINSKI ET AL

PUNTOS DE VISTA

263 Cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU para la salud mental: por qué es fundamental darles mayor prioridad y un seguimiento adecuado del progreso
J. HEYMANN, A. SPRAGUE

264 Las intervenciones de mejora cognitiva son eficaces para la esquizofrenia: ¿por qué no proporcionarlas de forma precoz?
M.S. KESHAVAN, S.M. EACK

265 El enfoque de crecimiento postraumático para el trauma psicológico
R.G. TEDESCHI

267 Cronotipo y salud mental: el momento parece importar, pero ¿cómo, por qué y para quién?
B.P. HASLER


331 CARTAS AL EDITOR

341 NOTICIAS DE LA WPA

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 21, Número 2  2023

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. Summergrad (USA), E. Pi (USA), R. Ng (Hong Kong-China), M. Botbol (France), T.G. Schulze (Germany).

Advisory Board: R.D. Alarcon (USA), D. Bhugra (UK), C.U. Correll (USA/Germany), J.A. Costa e Silva (Brazil), P. Cuijpers (The Netherlands), J. Firth (UK), P. Fusar-Poli (UK/Italy), H. Herrman (Australia), O.D. Howes (UK), F. Lieh-Mak (Hong Kong-China), F. Lolas (Chile), J.E. Mezzich (USA), D. Moussaoui (Morocco), P. Munk-Jorgensen (Denmark), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (USA/India), P. Ruiz (USA), N. Sartorius (Switzerland), D.J. Stein (South Africa), A. Tasman (USA), J. Torous (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

La promesa de la psiquiatría evolutiva

En este número de la revista¹, R.M. Nesse, uno de los teóricos más intelectualmente fértiles de la psiquiatría evolutiva, ofrece una introducción a los logros en este campo y presenta un argumento convincente a favor de la psiquiatría evolutiva como ciencia fundacional de la psiquiatría. Retrata un campo en rápida maduración, rebosante de nuevas ideas y provocativas hipótesis. Utilizando metodologías innovadoras –que van desde el análisis genético de las historias de selección natural de alelos específicos hasta estudios de grupos humanos nómadas que viven en condiciones similares a nuestro entorno evolutivo humano– la psiquiatría evolutiva ha pasado de la especulación heurística a la comprobación empírica científicamente fructífera de hipótesis rivales. Sin embargo, hasta ahora, la promesa de este campo ha permanecido en gran medida latente.

Es un buen momento para examinar los puntos fuertes y las limitaciones de la psiquiatría evolutiva. Los nosólogos psiquiátricos están lidiando actualmente con las aspiraciones fallidas de la revolución del DSM-III y disputando qué, si es que hay algo, debería reemplazarlo, si la dimensionalización de los síntomas (p. ej., la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología, HiTOP)², la teoría de redes³, el biologismo (p. ej., los Criterios de Dominio de Investigación, RDoC)⁴, o algo más. Cada competidor por el manto nosológico de la psiquiatría se caracteriza a sí mismo como un “cambio de paradigma”. ¿Cómo encaja la psiquiatría evolutiva en esta disputa sobre el futuro de la psiquiatría?

La contribución más fundamental de la psiquiatría evolutiva es que, al estudiar los procesos selectivos naturales distales que explican la existencia y arquitectura funcional de los mecanismos psicológicos, ilumina el diseño biológico humano evolucionado y, por tanto, la naturaleza de la normalidad. Proporciona las funciones con respecto a las cuales podemos identificar las “disfunciones” a las que se refieren las definiciones de trastorno mental del DSM y CIE⁵. De este modo, puede ayudarnos a refinar las categorías de trastornos para que sean más válidas. Por ejemplo, la psiquiatría evolutiva puede aclarar por qué la desviación social y otros desajustes problemáticos entre la naturaleza de los individuos y las demandas sociales actuales no son necesariamente trastornos mentales, y revelar la importancia del contexto para reconocer el funcionamiento emocional normal.

La heurística explicativa del “detector de humo” mencionada por Nesse ilustra esas novedosas percepciones de la normalidad. Nos recuerda que los sistemas de defensa del organismo suelen estar diseñados para reaccionar enérgicamente incluso ante amenazas moderadamente probables, porque no defenderse cuando la amenaza es real (un “falso negativo”) puede ser fatal o muy costoso, mientras que una reacción exagerada (un “falso positivo”) no es demasiado costosa. Así, muchas respuestas defensivas diseñadas biológicamente, desde la fiebre hasta la ansiedad, se producen a veces a niveles desproporcionados con respecto a la amenaza real.

La psiquiatría evolutiva resiste útilmente la tendencia a cosificar los síndromes sintomáticos superficiales en trastornos con presuntas etiologías únicas. Hay múltiples motivos por los que una función puede fallar, y lo que parecen trastornos pueden ser reacciones normales a condiciones ambientales extremas. Para ampliar una

analogía utilizada por Nesse, si el coche no arranca, un manual de solución de averías proporcionará una docena de posibles causas de la avería, pero también señalará que es posible que simplemente se haya quedado sin gasolina. Desde una perspectiva evolutiva, algunos síndromes sintomáticos actuales del DSM se interpretan mejor como entradas de una “guía de solución de averías” para la mente que apuntan a conjuntos de explicaciones potenciales, tanto normales como patológicas, para la condición problemática. A lo largo de su revisión, Nesse hace hincapié en que la selección natural explica la *vulnerabilidad* al trastorno (porque, por definición, el trastorno no se selecciona de forma natural). La vulnerabilidad es riesgo, y el riesgo de trastorno puede transformarse en trastorno por múltiples razones.

La importancia de la demarcación entre lo normal y el trastorno no es solo conceptual o nosológica (distinguir el trastorno de los problemas de la vida) o sociopolítica (responder a los críticos antipsiquiátricos que argumentan que la psiquiatría tiene que ver con el control social). También subyace a una estrategia médica distintiva y poderosa de descubrimiento. La extraordinaria complejidad del diseño biológico suele eludir la plena comprensión de los mecanismos causales. Sin embargo, las intuiciones compartidas sobre el funcionamiento biológicamente diseñado ofrecen un marco explicativo de fondo que permite identificar fallos manifiestos del diseño, y entonces pueden buscarse factores etiológicos o curativos a pesar de la gran ignorancia de los mecanismos internos. Llamo a esto la estrategia de la “llave en los engranajes” porque, como ocurre con los engranajes de una máquina, uno puede ver que hay un fallo en el funcionamiento diseñado y encontrar la manera de arreglarlo sin llegar a entender qué hace una máquina o cómo funciona. Esta estrategia funcionó bien en medicina física. Los conocimientos psiquiátricos evolutivos podrían traducirse en un uso más potente de las estrategias médicas tradicionales de identificación de trastornos y descubrimiento de tratamientos.

Una contribución importante de la psiquiatría evolutiva es que puede ayudar a resolver el actual impasse entre las visiones dimensionales y categóricas del trastorno mental. A veces, los extremos problemáticos de las dimensiones sintomáticas se deben a mutaciones que constituyen disfunciones categóricas claras. Por ejemplo, muchas mutaciones conocidas hacen que la inteligencia caiga dentro del trastorno de discapacidad intelectual. Investigaciones recientes sugieren que las disfunciones mutacionales definen límites normales o alterados en dimensiones sintomáticas continuas entre el síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual⁶, y entre las náuseas matutinas durante el embarazo y el trastorno de hiperemesis gravídica⁷.

Además, independientemente de las mutaciones, la psiquiatría evolutiva puede proporcionar límites normales o alterados en función de la presencia o ausencia de una presión selectiva natural, lo que denomino el problema del “rebasamiento”. La distribución de alelos en los loci genéticos que contribuyen a un rasgo seleccionado multigénico suele formar una curva normal con respecto a la fuerza del rasgo, con la media y algún intervalo a su alrededor seleccionados de forma natural. Sin embargo, una o ambas colas de la distribución pueden no conferir el rasgo a un nivel seleccionado de forma natural. Algunos casos de discapacidad intelectual parecen

deberse no a mutaciones, sino a distribuciones no seleccionadas de alelos en loci genéticos relevantes para la inteligencia. En el caso de las emociones, cabe imaginar que ambas partes, la escasa y la excesiva, podrían ser no seleccionadas.

Otro ejemplo de discontinuidad en las dimensiones es el fenómeno del “borde del acantilado” señalado por Nesse. Se produce cuando las fuerzas selectivas nos han empujado a un punto genético óptimo en relación con un rasgo determinado que no se reduce gradualmente, sino que, con cambios relativamente pequeños en la distribución alélica, se transforma de repente en trastorno. Muchos rasgos psicológicos deben mantenerse dentro de unos límites estrechos para permitir una interacción social adaptativa, por lo que pequeñas variaciones pueden generar una vulnerabilidad al trastorno al borde del acantilado.

Las propiedades emergentes de combinaciones alélicas específicas pueden existir por otros motivos inesperados. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que determinadas combinaciones de alelos seleccionados positivamente que producen ventajas cognitivas aumentan el riesgo de trastorno del espectro autista⁸. Además, más allá de los alelos, a nivel de rasgos, puede haber combinaciones de rasgos positivos seleccionados individualmente que produzcan disfunciones (p. ej., ciertas combinaciones de rasgos de personalidad seleccionados individualmente pueden dar lugar a trastornos de la personalidad como la psicopatía). Todo esto viene a demostrar que no es la dimensionalidad *per se*, sino la forma en que los procesos selectivos operan sobre los distintos elementos de una dimensión lo que determina la normalidad y el trastorno.

Así pues, el papel de la psiquiatría evolutiva trasciende la actual disputa sobre el futuro nosológico de la psiquiatría. Cualquiera que sea la propuesta que triunfe, el estatus de la psiquiatría como disciplina médica requiere distinguir la variación normal del trastorno mental, que se basa en la comprensión del diseño psicobiológico humano. Las redes de síntomas, los extremos en las dimensiones de los síntomas y las activaciones intensas de los circuitos cerebrales pueden ser normales o anormales dependiendo del contexto. Estas propuestas, sean cuales sean sus méritos, reorganizan las tumbonas sintomáticas de nuestro Titanic nosológico sin abordar el problema de raíz: es decir, que la nosología psiquiátrica del DSM

se está hundiendo debido a la falta de atención a la naturaleza evolucionada de la normalidad humana, lo que produce demarcaciones inválidas entre normalidad y trastorno⁹. Solo la psiquiatría evolutiva proporciona una respuesta científicamente defendible al problema fundamental de la “demarcación” nosológica entre normal y trastorno.

Dado que el diseño biológico de las personas no siempre se ajusta a los valores e ideales sociales, la psiquiatría evolutiva se mueve en un terreno potencialmente controvertido. Existe una tensión entre las idealizaciones sociales –lo que queremos creer sobre nosotros mismos y exigir a los miembros de nuestra sociedad– y la realidad científica de la naturaleza humana. M. Foucault observó acertadamente que la visión que una sociedad tiene de la naturaleza humana tiende a distorsionarse y a impregnarse de sus valores y sesgos, racionalizando sus esfuerzos de control social. Para que la psiquiatría progrese científicamente, debe comprender la verdad de la naturaleza humana que se encuentra más allá de las ideas culturales preconcebidas como base de conceptos diagnósticos válidos que respalden la ciencia psiquiátrica. La promesa de la psiquiatría evolutiva es que es la única subdisciplina de la psiquiatría dedicada a la realización de este objetivo fundacional.

Jerome C. Wakefield

Center for Bioethics, School of Global Public Health, and Silver School of Social Work, New York University, New York, NY, USA

1. Nesse RM. *World Psychiatry* 2023;22:177-202.
2. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
3. Borsboom D. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
4. Insel TR, Cuthbert B, Garvey M et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
5. Spitzer RL. *J Abnorm Psychol* 1999;108:430-2.
6. Dubey N, Hoffman JF, Schuebel K et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:1172-84.
7. Fejzo MS, Sazonova OV, Sathirapongsasuti JF et al. *Nat Commun* 2018;9:1178.
8. Polimanti R, Gelernter J. *PLoS Genet* 2017;13:e1006618.
9. Wakefield JC. *World Psychiatry* 2022;21:4-25.

DOI:10.1002/wps.21070

(Wakefield JC. *The promise of evolutionary psychiatry. World Psychiatry* 2023;22:173-174)

Biomarcadores en trastornos psiquiátricos: status quo, impedimentos y facilitadores

Como sondas del corazón palpitante de un trastorno, pocos campos de investigación se acercan tanto a la expectativa como la complejidad de los biomarcadores. Desde las monoaminas al cortisol, pasando por los marcadores inflamatorios, la neuroimagen y la cognición, se han sucedido oleadas de entusiasmo en serie respecto a los marcadores biológicos en psiquiatría que solo se han disipado débilmente en las orillas de la validación de la investigación, pero esta sigue siendo muy activa en este ámbito. Los biomarcadores tienen diversas funciones potenciales: puede haber biomarcadores de riesgo, de diagnóstico/rasgo, de estado o agudeza, de estadio, de respuesta al tratamiento y de pronóstico¹. Esta clasificación no es arcaica; un marcador puede tener éxito en un ámbito pero fracasar en otros; hay múltiples ejemplos en medicina general de que esto es así.

En este número de la revista, Abi-Dargham et al² exploran los biomarcadores candidatos más prometedores en los principales trastornos mentales. Destacan un potencial cerebral relacionado con

eventos electroencefalográficos, la señal N170, para el trastorno del espectro autista; medidas de resonancia magnética funcional (RMf) estriatal en estado de reposo para la esquizofrenia; una métrica electrofisiológica, la negatividad relacionada con el error, para predecir la aparición del trastorno de ansiedad generalizada; y conectómica cerebral estructural y en estado de reposo para el trastorno de ansiedad social. Todos estos biomarcadores candidatos esperan confirmación por estudios definitivos y replicados.

En la carrera hacia la meta de la traslación clínica de los biomarcadores hay que superar múltiples obstáculos. Uno de los más importantes está relacionado con las clasificaciones diagnósticas actuales. Es inverosímil que las clasificaciones basadas en síntomas puedan escindir la biología de la naturaleza en sus articulaciones, y sin embargo siguen siendo el punto de referencia con respecto al cual se indexan los biomarcadores. La mayoría de los trastornos psiquiátricos son extremadamente heterogéneos y, al mismo tiempo, se solapan ampliamente con otros trastornos. La comorbilidad, con

otros trastornos psiquiátricos y con trastornos físicos no transmisibles, es la norma, y ambos pueden influir en cualquier marcador exploratorio. También existen amplias interacciones entre cualquier marcador potencial y una pléthora de variables, incluidas las experiencias vitales tempranas, la genética y la epigenética, factores estresantes actuales, medicamentos y otros tratamientos, factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, etapa de la trayectoria de la enfermedad, edad, así como adaptaciones biológicas secundarias a estas variables. Un obstáculo frecuente es la potencia, ya que la mayoría de los estudios de biomarcadores con muestras de tamaño relativamente pequeño confunden los esfuerzos por detectar influencias que, por lo general, tienen un tamaño de efecto igualmente pequeño. Esto se ve agravado por la selección de controles: muchos estudios comparan controles sanos “supernormales” con poblaciones clínicas, lo que amplifica las diferencias percibidas.

Los problemas metodológicos también son legión. Incluso dentro de un mismo trastorno, como la esquizofrenia, existen grandes diferencias en función del estadio, comorbilidad, entorno hospitalario o comunitario, tratamiento de fondo y muchos otros factores. Varios marcadores, como las citoquinas, son muy sensibles a las variables de recolección –incluida la fase del ciclo menstrual, estado de ayuno, medicación concomitante y ritmos diurnos– y a factores ambientales como el tabaquismo, actividad física, estado nutricional, así como el abuso de sustancias y alcohol. Además, la mayoría de los estudios de biomarcadores utilizan muestras almacenadas, y muchos analitos se deterioran significativamente con el almacenamiento. La mayoría de los estudios de biomarcadores son transversales por naturaleza, un diseño que no separa los efectos de estado y rasgo y no puede informar de asociaciones causales. Incluso si se encuentra un biomarcador, puede reflejar otro factor: por ejemplo, un nivel bajo de vitamina D parece ser un marcador de un estilo de vida sedentario, una consecuencia más que una causa. Además, hay enormes intereses comerciales y personales en este campo, con empresas de biotecnología e individuos incentivados para ser excesivamente optimistas y amplificar las promesas.

Frente a todos estos retos, el listón para la adopción por parte de clínicos y financiadores sigue estando extremadamente alto: para alcanzar utilidad clínica, cualquier marcador necesita tener una sensibilidad y una especificidad muy altas, así como baja complejidad, bajo coste y fácil integración en la atención clínica.

Las limitaciones de los estudios con un único marcador, junto con la disponibilidad y creciente capacidad de las tecnologías ómicas, han catalizado una serie de estudios que utilizan estas últimas tecnologías. Existen plataformas de metabolómica, transcriptómica, genómica, proteómica y lipidómica, entre otras³. Esto facilita la evaluación dinámica simultánea de múltiples metabolitos y puede aprovechar los enfoques de la biología de sistemas que aprecian la estrecha interconexión entre múltiples procesos, como la inflamación, biología oxidativa, vías de señalización celular, biología de lípidos y metabolismo celular. Los metaanálisis de los estudios ómicos han mostrado varias anomalías lipidómicas en los trastornos del estado de ánimo⁴. Los enfoques de neuroimagen multimodal que combinan datos clínicos y de imagen podrían predecir los resultados del tratamiento⁵. Resultan prometedoras las combinaciones de diferentes modalidades ómicas entre sí y con fuentes de datos como la neuroimagen y la cognición. Estos datos a gran escala permiten el análisis mediante inteligencia artificial.

El enfoque de la medicina estratificada también proporciona un modelo para eludir la falta de una fisiopatología de referencia (estándar oro). A modo de ejemplo, aunque la fisiopatología del cáncer de mama solo se conoce parcialmente, el reconocimiento de

la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano subtipo 2 (HER2) en el cáncer de mama facilitó la mejora de los modelos de pronóstico y el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra este subtipo de receptor. Del mismo modo, aunque se desconoce la causa del cáncer colorrectal, la caracterización de las mutaciones de KRAS permitió estratificar y detectar a quienes podrían responder a los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como cetuximab. En psiquiatría, la farmacogenómica dirigida a las enzimas P450 ofrece la posibilidad de detectar individuos que podrían necesitar dosis más altas o más bajas de medicación, lo que puede aumentar la probabilidad de respuesta al tratamiento.

Es fundamental tener en cuenta que el fracaso o el éxito en un ámbito –como diagnóstico o rasgo, estado o etapa, respuesta o pronóstico– no implica resultados en otro ámbito. Por ejemplo, la neuroimagen estructural no ha resultado tan útil para el diagnóstico diferencial de la depresión. Sin embargo, un enfoque de imagen multimodal resultó más prometedor para predecir la evolución clínica y el resultado de esta afección⁶.

Aunque no se dispone de un mapa de Google definitivo para llegar al destino, es probable que las siguientes señales de tráfico resulten útiles. En primer lugar, hay que subrayar que el listón de la investigación de biomarcadores no debe basarse en valores de *p* o magnitudes de efecto, sino en la sensibilidad y especificidad, o el valor predictivo positivo o negativo en un contexto clínico. Cualquier prueba con impacto clínico debe ser rentable y sencilla de aplicar. A medida que se pasa de marcadores singulares a marcadores agregados y más complejos, esta barrera aumenta en altura. En segundo lugar, el campo necesita adoptar una terminología consistente de los diferentes dominios de biomarcadores. En tercer lugar, al igual que los ensayos clínicos, los estudios de biomarcadores necesitan rigurosos cálculos de potencia *a priori* y, concomitantemente, tamaños de muestra adecuados. Para aumentar el rigor metodológico, lo ideal sería que los estudios de biomarcadores estuvieran pre-registrados, con resultados primarios, criterios de multiplicidad y criterios de evaluación pre-especificados. En cuarto lugar, se necesitan directrices rigurosas para la estandarización metodológica, por ejemplo, directrices para la recolección y preparación de muestras biológicas⁷. Por último, unas normas coherentes para la presentación de informes, como el marco STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*), mejorarán el campo⁸.

A pesar de la necesidad de realizar estudios que generen hipótesis, se debe dar prioridad a los marcadores con un vínculo plausible con la fisiopatología conocida. Como complemento a los enfoques descendentes basados en trastornos, los enfoques ascendentes basados en síntomas y grupos de síntomas podrían aportar un valor añadido; como ejemplo cabe citar la estratificación de biomarcadores basada en síntomas típicos frente a síntomas atípicos en la depresión. La recopilación automatizada de medidas seleccionadas mediante sensores remotos utilizando tecnologías digitales es prometedora, y estos datos a gran escala se prestan a metodologías de inteligencia artificial. Es probable que los estudios longitudinales internacionales de cohortes a gran escala y de larga duración con múltiples biomarcadores repetidos que abarquen medidas de sangre periférica, electrofisiología, neuroimagen y neurociencia cognitiva, reflejados en un fenotipado clínico profundo, sean un camino a seguir - la prevista Red Integrada para el Trastorno Bipolar BD² es un ejemplo⁹.

En conclusión, se ha avanzado considerablemente en la identificación de un conjunto diverso de biomarcadores elegibles en

psiquiatría, pero siguen existiendo retos importantes. Por suerte, se vislumbran en el horizonte múltiples enfoques prometedores. Pero, teniendo en cuenta el camino recorrido hasta ahora y los obstáculos que nos aguardan, es posible que T. Bayes aún pueda tener la última palabra.

Michael Berk

Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation (IMPACT), School of Medicine, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; Orygen, Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, and Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

El autor agradece a J.H. Kim, M. McCallum y K. Walder sus aportaciones. Cuenta con el apoyo de una Beca de Investigación Senior Principal y una Subvención de Investigador de Liderazgo 3 (1156072 y 2017131) del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud de Australia.

1. Davis J, Maes M, Andreazza A et al. *Mol Psychiatry* 2015;20:152-3.
2. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
3. Fernandes BS, Dai Y, Jia P et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;61:43-59.
4. Beekman M, Suchiman HED, Deelen J et al. *Biol Psychiatry* 2020;87:409-18.
5. Whitfield-Gabrieli S, Ghosh SS, Nieto Castanon A et al. *Mol Psychiatry* 2016;21:680-5.
6. Schmaal L, Marquand AF, Rhebergen D et al. *Biol Psychiatry* 2015;78:278-86.
7. Andreazza AC, Laksono I, Fernandes BS et al. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20:340-51.
8. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. *BMJ* 2003;326:41-4.
9. McInnis MG, Andreassen OA, Andreazza AC et al. *Bipolar Disord* 2022;24:499-508.

DOI:10.1002/wps.21071

(Berk M. Biomarkers in psychiatric disorders: status quo, impediments and facilitators. World Psychiatry 2023;22:174-176)

Psiquiatría evolutiva: fundamentos, avances y retos

Randolph M. Nesse

Departments of Psychiatry and Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Center for Evolution and Medicine, Arizona State University, Tempe, AZ, USA

La biología evolutiva proporciona una base fundamental para la medicina y las ciencias del comportamiento de la que ha carecido la psiquiatría. Su ausencia ayuda a explicar el lento progreso; su llegada promete avances importantes. En lugar de ofrecer un nuevo tipo de tratamiento, la psiquiatría evolutiva proporciona una base científica útil para todo tipo de tratamiento. Amplía la búsqueda de causas desde explicaciones mecanicistas de la enfermedad en algunos individuos hasta explicaciones evolutivas de los rasgos que hacen que todos los miembros de una especie sean vulnerables a la enfermedad. Por ejemplo, las capacidades para síntomas como dolor, tos, ansiedad y bajo estado de ánimo son universales porque son útiles en determinadas situaciones. No reconocer la utilidad de la ansiedad y el estado de ánimo decaído es la raíz de muchos problemas en psiquiatría. Determinar si una emoción es normal y si es útil requiere comprender la situación vital del individuo. Llevar a cabo una revisión de los sistemas sociales, paralela a la revisión de los sistemas en el resto de la medicina, puede ayudar a lograr esa comprensión. Se avanza en el manejo del abuso de sustancias al reconocer cómo las sustancias disponibles en los entornos modernos secuestran los mecanismos de aprendizaje mediados químicamente. Comprender por qué la alimentación se descontrola en los entornos modernos es más fácil si se reconocen las motivaciones de la restricción calórica y cómo esta despierta mecanismos de protección contra la hambruna que inducen a los atracones. Por último, explicar la persistencia de alelos que causan trastornos mentales graves requiere explicaciones evolutivas de por qué algunos sistemas son intrínsecamente vulnerables al fracaso. La emoción de encontrar funciones para enfermedades aparentes es la mayor fortaleza y debilidad de la psiquiatría evolutiva. Reconocer los malos sentimientos como adaptaciones evolucionadas corrige el error generalizado de la psiquiatría de considerar todos los síntomas como si fueran manifestaciones de enfermedades. Sin embargo, considerar enfermedades como el trastorno de pánico, la melancolía y la esquizofrenia como si fueran adaptaciones es un error igualmente grave de la psiquiatría evolutiva. El progreso vendrá de la formulación y comprobación de hipótesis específicas sobre por qué la selección natural nos hizo vulnerables a los trastornos mentales. Serán necesarios los esfuerzos de muchas personas en el transcurso de muchos años antes de que sepamos si la biología evolutiva puede proporcionar un nuevo paradigma para comprender y tratar los trastornos mentales.

Palabras clave: *Psiquiatría evolutiva, selección natural, vulnerabilidad a enfermedades, medicina evolutiva, depresión, ansiedad, trastornos por consumo de sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, esquizofrenia.*

(Nesse RM. Evolutionary psychiatry: foundations, progress and challenges. World Psychiatry 2023;22:177–202)

Durante décadas se ha reclamado una nueva orientación para la psiquiatría, pero apenas ahora se reconoce que este campo se ha visto obstaculizado por utilizar solo la mitad de la biología. Casi todo el esfuerzo se ha dedicado a investigar los mecanismos, mientras que el resto de la medicina y ciencias del comportamiento llevan mucho tiempo investigando también los orígenes evolutivos y las funciones de esos mecanismos. La medicina evolutiva va más allá y se pregunta por qué la selección natural dejó algunos rasgos vulnerables al mal funcionamiento. La psiquiatría evolutiva responde a esa pregunta en el caso de los trastornos mentales.

La investigación sobre el comportamiento animal se transformó cuando adoptó un fundamento evolutivo en las últimas décadas del siglo XX¹⁻⁴. El reconocimiento de que los cerebros están moldeados por la selección natural para maximizar la transmisión de genes hizo que la etología pasara de ser una ciencia descriptiva a basarse en teorías que predicen el comportamiento. Por ejemplo, la suposición de que las aves ponen tantos huevos como sea posible fue sustituida por estudios teóricos que demostraron que las aves ajustan la puesta de huevos para maximizar el número de crías supervivientes en el entorno actual⁵. Los manuales de comportamiento animal se basan actualmente en la biología evolutiva.

La medicina se ha basado durante mucho tiempo en el conocimiento de las funciones adaptativas, así como de sus mecanismos. Conocer las funciones del páncreas, la válvula mitral y el reflejo de la tos es crucial para comprender sus disfunciones. Los textos de medicina interna describen la patología en el contexto de las funciones fisiológicas normales. Los textos de psiquiatría, en cambio, describen la patología con escasa referencia a las funciones normales.

Explicar los rasgos que hacen a una especie vulnerable ante una enfermedad plantea retos especiales, porque la mayoría de las explicaciones evolutivas describen cómo los rasgos propor-

cionan ventajas. Las patas palmeadas hacen que los patos remen más rápido. El sudor estabiliza la temperatura corporal. La tos elimina cuerpos extraños de las vías respiratorias. Así, parece natural tratar de explicar los trastornos mentales proponiendo formas en las que podrían ofrecer ventajas. Ese enfoque es esencial para las emociones negativas, para corregir el error generalizado de ver las adaptaciones como si fueran enfermedades. Sin embargo, ver las verdaderas enfermedades como si fueran adaptaciones es un error aún más grave, siendo común en la psiquiatría evolutiva. Resulta tentador intentar explicar la esquizofrenia, la anorexia nerviosa o el autismo proponiendo formas que podrían ofrecer ventajas, pero tales hipótesis son casi siempre erróneas. Las enfermedades no son adaptaciones moldeadas por la selección natural. No son rasgos universales. Son perjudiciales para la salud. Tratar de explicar las enfermedades como si fueran útiles de alguna manera da lugar a una niebla conceptual, que se disipará, no mediante debates globales sobre el adaptacionismo, sino considerando sistemáticamente hipótesis específicas a la luz de una teoría evolutiva rigurosa.

La medicina evolutiva no explica las enfermedades, sino los rasgos que hacen que los organismos sean vulnerables a la enfermedad. Algunos ejemplos son el estrecho canal de parto, la abertura de la tráquea que desemboca en la faringe y la tendencia de las respuestas inmunitarias a atacar los propios tejidos del organismo. La explicación habitual de la vulnerabilidad a la enfermedad ha sido que la selección natural no puede evitar todas las mutaciones. Es una explicación importante, pero hay otras igualmente importantes⁶⁻¹⁰. La selección natural es demasiado lenta para hacer frente a los rápidos cambios ambientales o a la rápida evolución de los patógenos. No puede empezar de cero para corregir un diseño subóptimo. Aumenta el rendimiento de los rasgos a costa de reducir su solidez. Maximiza la transmisión de genes a costa de la salud y la felicidad. Y da forma a defensas útiles, como el dolor y la

ansiedad, que se sienten horribles y son propensas a expresarse en exceso. La medicina evolutiva formula y pone a prueba hipótesis basadas en estas explicaciones.

La psiquiatría evolutiva es el subcampo de la medicina evolutiva que aborda los trastornos mentales¹¹⁻¹⁶. El término invita a malentendidos, porque suena como un nuevo método de tratamiento, quizá alternativo o de algún modo radical. Pero la psiquiatría evolutiva es simplemente el campo que utiliza los principios de la biología evolutiva para comprender, prevenir y tratar mejor los trastornos mentales. Aporta una ciencia básica que faltaba, que se une a la genética, fisiología, teoría del aprendizaje, ciencia cognitiva, neurociencia y psicodinámica, para comprender y tratar mejor los trastornos mentales.

Sin embargo, la biología evolutiva es diferente de las demás ciencias básicas. Las demás describen mecanismos y cada una hace hincapié en un subconjunto de causas y tratamientos asociados. La teoría del aprendizaje busca las causas en el condicionamiento y el tratamiento en la terapia conductual. La ciencia cognitiva atribuye los problemas a un pensamiento distorsionado y fomenta la terapia cognitiva. La teoría psicodinámica busca los efectos de acontecimientos vitales tempranos y procesos inconscientes y recomienda la psicoterapia. La neurociencia atribuye los trastornos a anomalías cerebrales y aboga por el tratamiento farmacológico. La psiquiatría evolutiva no hace hincapié en un tipo de explicación de por qué algunos individuos enferman, ni aboga por un tipo de tratamiento o algún tratamiento novedoso. Más bien, proporciona un marco que puede integrar conocimientos de otras ciencias básicas. Plantea nuevas preguntas cuyas respuestas proporcionan nuevos tipos de explicaciones para los trastornos mentales. En lugar de preguntarse por qué algunos individuos padecen un trastorno, se pregunta por qué la selección natural dejó a todos los humanos vulnerables al trastorno.

Este artículo tiene dos objetivos. El primero es ofrecer una visión general de la psiquiatría evolutiva que fomente el interés y el trabajo en este campo. El segundo es proporcionar a los lectores herramientas para evaluar las hipótesis evolucionistas. Para ello, la discusión de trastornos específicos va precedida de cuatro breves secciones sobre principios básicos. La primera resume algunos principios evolutivos y sus aplicaciones apropiadas e inapropiadas a los trastornos mentales. La segunda describe cómo la medicina evolutiva formula y comprueba las hipótesis. La tercera ofrece una breve historia de las aplicaciones evolutivas en psiquiatría. Por último, una visión general de las funciones emocionales normales prepara el terreno para examinar sus disfunciones. La aplicación de estos principios a la ansiedad, depresión, abuso de sustancias, trastornos de la conducta alimentaria y esquizofrenia ilustra la utilidad actual y la promesa futura de la psiquiatría evolutiva.

LO QUE LA EVOLUCIÓN PUEDE Y NO PUEDE EXPLICAR

Encontrar explicaciones evolutivas a los rasgos que vuelven a una especie vulnerable a la enfermedad es una tarea onerosa. Un breve repaso de la selección natural puede fomentar la evaluación crítica de propuestas que probablemente no sean correctas, especialmente las que sugieren que una enfermedad es útil de algún modo o que rasgos que perjudican la aptitud individual pueden persistir porque aportan beneficios a un grupo.

Los ejemplos de los libros de texto describen cómo la selección natural adapta una especie a un entorno modificado. En el ejemplo típico, a medida que el hollín victoriano oscurecía los troncos de

los árboles, las polillas de color más claro se convertían en presas más fáciles para los pájaros, por lo que las polillas más oscuras tuvieron más descendencia y se hicieron más comunes a lo largo de las generaciones¹⁷. Estos ejemplos subrayan correctamente que los rasgos son adaptativos o desadaptativos solo en relación con un entorno específico, pero dan la impresión errónea de que la selección natural se trata principalmente de cambio. Mucho más a menudo, en cambio, la selección natural mantiene las cosas igual. Las aves con alas demasiado largas o demasiado cortas tienen más probabilidades de morir en las tormentas, por lo que la selección estabiliza la longitud media en un valor intermedio¹⁸.

La selección natural también da forma a sistemas fisiológicos y de comportamiento que adaptan los organismos para hacer frente a entornos cambiantes¹⁹⁻²¹. Estos sistemas abarcan desde simples reflejos, como la sudoración, hasta mecanismos que intervienen en decisiones de todo tipo, desde qué comer hasta si seguir adelante con el matrimonio. ¿Cuántos sistemas de control están determinados por la selección natural? Decenas de miles. Controlan la expresión de cada gen, los procesos que regulan el metabolismo y la replicación en más de 200 tipos diferentes de células, el desarrollo de tejidos y órganos y, por supuesto, todos los parámetros fisiológicos. Quizá lo más importante de todo sea que controlan el comportamiento.

Los comportamientos en sí no están determinados por la selección natural, pero las variaciones genéticas provocan variaciones cerebrales que interactúan con el entorno para dar lugar a variaciones de comportamiento que influyen en la aptitud. Este proceso da forma a cerebros que inducen comportamientos que maximizan la transmisión de genes a generaciones futuras. Este sencillo principio es la base de la ciencia del comportamiento. No significa que todos los comportamientos de todos los individuos maximicen la aptitud genética en todos los entornos; solo se aplica en promedio, en el entorno natural, si los mecanismos están intactos. Sin embargo, reconocer que el comportamiento normal ha evolucionado para maximizar el número de descendientes que sobreviven y se reproducen es una base esencial para la psiquiatría evolutiva.

Maximizar el número de crías supervivientes requiere una sutil distribución del esfuerzo entre varias tareas: conseguir alimento y refugio, mantenerse con vida, encontrar pareja y compañeros sociales, y aparearse e invertir en la descendencia. El campo de la ecología del comportamiento estudia cómo los organismos distribuyen el esfuerzo para maximizar el éxito reproductivo^{3,4}. Las enfermedades del envejecimiento son un ejemplo. Los genes que causan el envejecimiento y la muerte se seleccionan por si aumentan la reproducción^{22,23}.

El error de selección de grupo

Hasta la década de 1960 se suponía que la selección natural determinaba comportamientos que beneficiaban a grupos y especies. Una película de Walt Disney de 1958 parecía confirmarlo: unos leminos (pequeños roedores) saltaban a un fiordo para que otros pocos pudieran sobrevivir a la escasez de alimentos de finales de invierno y perpetuar la especie. Sin embargo, en 1966, G.C. Williams señaló que los individuos que más se sacrifican son los que se reproducirán menos, por lo que las variaciones genéticas que inducen tendencias a sacrificar la aptitud individual serán seleccionadas incluso si benefician al grupo^{24,30}. Esta idea revolucionó el estudio del comportamiento social^{1,25,31}. En cuanto

al vídeo de Disney, había sido falsificado³²; el equipo de rodaje no pudo encontrar leminos saltando a la muerte, por lo que pagaron a residentes locales para que los atraparan y utilizaron escobas fuera de cámara para arrastrarlos al mar, un buen ejemplo de fabricación de evidencia para apoyar una hipótesis falsa pero atractiva.

Si la selección solo actúa para maximizar la transmisión de genes, ¿cómo puede explicar rasgos como que las abejas melíferas piquen a los intrusos de forma suicida? W.D. Hamilton reconoció en 1964 que los comportamientos que disminuyen la reproducción individual en las abejas pueden aumentar la aptitud de otras abejas que tienen algunos de los mismos genes³³. Más exactamente, un rasgo que reduce la aptitud individual será seleccionado si los costes genéticos para el individuo son menores que los beneficios genéticos para los parientes del grupo. La respuesta apócrifa de W.B. Haldane a una pregunta sobre si sacrificaría su vida por su hermano ilustra a menudo este principio de selección de parentesco: “No, no por un hermano. Pero sí por dos. O por ocho primos”. La selección del parentesco es un fundamento esencial de la psiquiatría. El término “aptitud inclusiva” describe los efectos combinados de la selección directa que beneficia al individuo y la selección indirecta que beneficia a los parientes^{28,34-38}.

La cooperación entre las células de un organismo ilustra la fuerza de este principio. Cooperan tan bien porque todas empiezan siendo gemelas idénticas. No es casualidad; la selección natural ha creado mecanismos que mantienen separadas las células germinales de las somáticas, y el proceso de meiosis y recombinación minimiza el riesgo de que se repliquen elementos egoístas a expensas de otros genes y del huésped, aunque todavía pueden colarse, especialmente en el centrómero³⁹⁻⁴². Las células infectadas se auto eliminan mediante el proceso de apoptosis. Este sacrificio puede considerarse un beneficio para el huésped, pero aumenta la transmisión de los genes de la célula.

El principio de que los rasgos sociales solo pueden evolucionar si aumentan la representación de los genes de un individuo en las generaciones futuras sigue siendo ampliamente malinterpretado. La idea de que las tendencias de ayuda se moldean en función de los beneficios para los genes del individuo puede desorientar moralmente de un modo que suscita apasionadas objeciones⁴³. Sin embargo, la conclusión es ineludible. Como se resume en el reciente libro de K. Boomsma sobre el tema: “Ningún estudio de campo ha demostrado que la selección de grupo pueda producir un cambio adaptativo importante sin ser cuestionado por una explicación alternativa más simple basada en la selección de parentesco individual”⁷²⁵, p.83. Las explicaciones para los trastornos mentales basadas en los beneficios para un grupo deben considerarse bajo sospecha.

Darse cuenta de que la selección funciona a nivel de los individuos y sus genes ha llevado a algunos científicos a argumentar que todo comportamiento normal es, en última instancia, egoísta⁴⁴. Sin embargo, los genes egoístas pueden aumentar su representación en generaciones futuras al motivar un comportamiento generosamente cooperativo incluso con individuos que no son parientes. Los individuos que intercambian ayuda o recursos pueden obtener ventajas para ambos, pero cualquier retraso en el intercambio genera el riesgo de que una de las partes abandone. Las complicaciones resultantes despiertan intensas emociones. Cientos de estudios y publicaciones describen cómo funcionan estas relaciones de intercambio y el papel especial que desempeñan la reputación y la cultura⁴⁵⁻⁶³.

Las personas que mantienen relaciones personales estrechas especialmente relevantes para la salud mental evitan llamar la atención sobre los costes y beneficios; en cambio, atribuyen sus relaciones al apego, y los compromisos afectivos y de cuidado.

La selección por parentesco es la explicación más poderosa, pero las amistades con personas no-parientes también tienen un valor especial. Los psicólogos J. Tooby y L. Cosmides señalan que los banqueros están dispuestos a prestar cuando se tiene un aval para garantizar un préstamo, pero, cuando se está realmente en un aprieto, los banqueros son inútiles y los amigos tienen un valor incalculable⁶¹.

Las capacidades para la amistad y la moralidad, tan relevantes para la psiquiatría, están moldeadas por la selección natural en redes de parentesco y contextos culturales que hacen que el proceso sea extremadamente complejo, pero la elección de pareja parece ser importante⁶⁴⁻⁶⁷. Los individuos preferidos como compañeros establecen relaciones con otros compañeros superiores para sus ventajas mutuas, por lo que se seleccionan las características que hacen a los individuos valiosos como interlocutores sociales, posiblemente incluso en un proceso descontrolado^{65,68-70}. Esas características incluyen la abundancia de recursos y la tendencia a compartirlos de forma generosa pero selectiva. Este proceso de selección social da forma al altruismo competitivo^{71,72} y a los intentos extremos de complacer a otros, ayudando a explicar problemas relacionados con la autoestima, culpa y ansiedad social¹⁶.

Los rasgos sociales complejos se atribuyen a veces al aprendizaje o la cultura, como si fueran alternativas a las explicaciones evolutivas, pero las capacidades para el aprendizaje y la cultura son en sí mismas producto de la selección natural. Crean nuevas fuerzas de selección que dan forma a mecanismos sutiles que regulan respuestas emocionales y conductuales complejas, y esos mecanismos dan lugar a la asombrosa diversidad de comportamientos humanos. En lugar de sugerir una alternativa a las explicaciones evolutivas, esa diversidad refleja la flexibilidad del comportamiento que surge de los mecanismos evolucionados. Cómo la selección natural dio forma a las capacidades prosociales humanas puede resultar ser la contribución más importante de la evolución a la psiquiatría, pero aquí no hay espacio para explayarse sobre este tema amplio, sutil y controvertido.

Selección sexual

La selección sexual da forma a rasgos que aumentan la transmisión de genes a costa de la salud y el bienestar del huésped^{73,74}. Las hermosas colas largas de los pavos reales y la majestuosa cornamenta de los ciervos son obstáculos costosos para el individuo, pero aumentan los apareamientos, por lo que se seleccionan a pesar de su coste. Se sigue debatiendo hasta qué punto son señales honestas de vigor vs. productos de un proceso desbocado de señalización y preferencia por señales extremas; ambos parecen ser relevantes. La implicación en los problemas humanos es profunda. La competencia por la pareja es causa de una parte sustancial del comportamiento humano y de una elevada proporción de la violencia y la miseria personal^{75,76}. Sería bienvenido un estudio que cuantificara la proporción de problemas clínicos que pueden atribuirse a la competencia por la pareja y a problemas sexuales.

Diferencias individuales

La selección natural funciona porque los individuos con algunas variantes genéticas tendrán más descendencia que otros. ¿Puede la selección natural mantener subgrupos genéticos dentro de una especie que prosperen en nichos especializados? Sí, pero solo en

casos especializados que probablemente no sean relevantes para los trastornos mentales. En general, los alelos y rasgos que maximizan la aptitud tienden a universalizarse, por lo que explicar la persistencia de la variación sigue siendo una cuestión central para la biología evolutiva⁷⁷⁻⁷⁹. Las posibilidades globales son subgrupos que evolucionaron en entornos diferentes, variaciones estocásticas, selección equilibrada, compensaciones, y morfologías o tipos de comportamiento adaptados a diferentes nichos. Todos han sido propuestos para explicar los trastornos mentales, por lo que se justifica una breve mención de cada uno de ellos.

Las subpoblaciones que evolucionan en entornos distintos pueden experimentar una fuerza de selección diferente. Por ejemplo, la alta intensidad solar dio forma a una mayor pigmentación de la piel que protege a las poblaciones ecuatoriales de los daños en la piel y la deficiencia de ácido fólico, y la baja intensidad solar dio forma a una menor pigmentación que protege a las poblaciones de regiones nubladas y frías de la deficiencia de vitamina D y del raquitismo^{80,81}. Es poco probable que las diferencias entre poblaciones que evolucionaron en lugares distintos sean importantes para la psiquiatría.

Las variaciones estocásticas explican la mayoría de las diferencias individuales⁸². Las mutaciones deletéreas son inevitables y la selección natural las elimina lentamente. ¿Mantiene la selección natural un bajo nivel óptimo de mutaciones para garantizar que las variaciones estén disponibles cuando se necesiten? No, minimiza las tasas de mutación dentro de los límites de la deriva genética y los costes de los mecanismos de reparación⁸³. Unas tasas de mutación más elevadas podrían beneficiar a una especie, pero los genes mutadores no persisten, porque disminuyen la aptitud de los individuos que los poseen^{84,85}. Resultan intrigantes los sistemas que aumentan temporalmente las tasas de mutación en bacterias en situaciones de estrés⁸⁶, pero es poco probable que sean relevantes para los humanos.

La selección equilibrada puede mantener la variación en un locus genético si diferentes alelos son superiores en diferentes entornos externos o genéticos^{87,88}. La persistencia del alelo de la hemoglobina falciforme es el ejemplo clásico de selección equilibrada por ventaja heterocigota⁸⁹. Cuando son raros, es probable que los alelos de la hemoglobina de células falciformes se emparejen con un alelo para la hemoglobina normal, creando individuos heterocigotos que están protegidos tanto de la malaria como de la enfermedad grave que experimentan los individuos con dos alelos de células falciformes. La mayoría de demás ejemplos confirmados de ventaja heterocigota son también hemoglobinopatías^{89,90}. La ventaja heterocigota es relevante aquí principalmente cuando la variación en un único locus tiene efectos fenotípicos importantes, por lo que es poco probable que explique la persistencia de los alelos con efectos diminutos que influyen en el riesgo de trastornos mentales.

La selección dependiente de la frecuencia puede mantener la variación para rasgos complejos, así como los genes que los codifican. El ejemplo típico son las conchas polimórficas de un caracol terrestre; los depredadores forman una imagen de búsqueda del patrón de concha más común, dando ventaja a los patrones menos comunes⁹¹. Se ha sugerido que la sociopatía podría proporcionar de manera similar una aptitud superior a la media cuando su rareza en una población hace que otros sean crédulos, y una aptitud reducida cuando se vuelve más común⁹², pero la idea es, como mínimo, controvertida.

La selección equilibrada en entornos cambiantes también puede mantener las variaciones genéticas^{87,93}. Por ejemplo, un alelo que

aumente la ansiedad se seleccionará a favor cuando abunden los peligros y en contra cuando los entornos sean más seguros. Este tipo de selección equilibrada puede mantener la variación genética que influye en el riesgo de un trastorno, pero no explica directamente por qué los sistemas son vulnerables a los fallos.

Las compensaciones mantienen variaciones que a veces se atribuyen a la selección equilibrada^{94,95}. Los individuos con valores alejados de la media tendrán una aptitud inferior a la media, pero también tendrán beneficios. Por ejemplo, unos niveles de ácido gástrico superiores a la media aumentan el riesgo de úlceras, pero protegen contra las infecciones. Los individuos con altos niveles de ansiedad social tienen menos probabilidades de ganar competencias sociales, pero también menos probabilidades de ser atacados. Los individuos situados en los extremos de la dimensión sistematización-empatía tendrán una menor aptitud que los situados en la media, pero los individuos situados en ambos extremos también tendrán ventajas que pueden mejorar el éxito reproductivo en algunas condiciones⁹⁶. Las ventajas que experimentan los individuos con valores de rasgo alejados de la media han sido de especial interés para el autismo, la esquizofrenia y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)⁹⁷⁻¹⁰¹. Las ventajas que experimentan los individuos con valores de un rasgo alejados de la media merecen especial atención para comprender las compensaciones relevantes, y pueden ayudar a explicar una amplia distribución de rasgos. Sin embargo, la aptitud es mayor en la media para la mayoría de los rasgos, por lo que las explicaciones de los trastornos mentales basadas en los beneficios de los extremos de los rasgos no deben aceptarse sin una evaluación crítica.

A veces se proponen *morfologías especializadas* que pueden aprovechar nichos ecológicos para explicar un trastorno mental. La selección natural puede dar forma a múltiples fenotipos en una especie, como los diferentes tipos de apareamiento en peces, pavos y orangutanes¹⁰². Pero la mayoría solo pueden persistir si su aptitud media específica para la morfología es la misma, y eso suele requerir una selección dependiente de la frecuencia negativa que otorga mayores ventajas a una morfología cuando se vuelve menos común^{103,104}. Por ejemplo, cuando son raros, los peces más pequeños que se cuelan para fertilizar los huevos tienen una mayor aptitud que los peces machos más grandes que protegen los nidos, pero su aptitud disminuye cuando son comunes. Los morfos que aumentan la adaptación a los nichos sociales pueden resultar relevantes. Sin embargo, los trastornos mentales no son morfos con igual aptitud mantenidos por la selección dependiente de la frecuencia.

La posibilidad de que personalidades diferentes obtengan ventajas en nichos sociales distintos está suscitando interés y controversia¹⁰⁵⁻¹¹³. Las variaciones derivadas de mecanismos de plasticidad adaptativa que detectan y responden a señales ambientales son más probables que las morfologías genéticas, pero es difícil distinguir las respuestas funcionalmente adaptativas de los epifenómenos¹¹⁴⁻¹¹⁷. El aumento de la sensibilidad al estrés en individuos expuestos a adversidades tempranas es un ejemplo relevante en psiquiatría¹¹⁸. Los trabajos en este campo son interesantes, pero es poco probable que expliquen las variaciones que perjudican la aptitud.

En resumen, los intentos de explicar un rasgo que perjudica la aptitud inclusiva mediante beneficios para un grupo son inconsistentes con la teoría evolutiva. La mayoría de diferencias individuales son producto de variaciones genéticas estocásticas que tienen efectos pequeños o inconsistentes sobre la aptitud, pero la selección dependiente de la frecuencia también puede mantener variaciones, y la investigación sobre morfos podría ser relevante.

Sin embargo, la mayoría de variaciones individuales adaptativas son producidas por adaptaciones facultativas universales o plasticidad adaptativa^{116,119-121}. En el medio natural, la mayoría de estas adaptaciones maximiza la aptitud en la media de la población, pero, como implican compensaciones, los individuos con valores alejados de la media tendrán ventajas junto con desventajas netas; esas ventajas pueden aumentar la vulnerabilidad a la enfermedad al extender la distribución de rasgos, pero no convierten la enfermedad en una adaptación.

Los breves planteamientos anteriores advierten contra la aceptación acrítica de hipótesis que probablemente sean inconsistentes con la teoría evolutiva, pero también deberían aumentar el respeto por las muchas áreas de investigación activa y el discurso en biología evolutiva básica que son relevantes para los trastornos mentales. Ningún profesional de la salud mental puede saber lo suficiente para evitar errores, por lo que la colaboración con biólogos evolutivos será esencial. Mientras tanto, hay muchas fuentes disponibles para proporcionar orientación^{2,4,10,24,25,122-129}. Leerlas es fascinante para cualquiera, y un requisito previo para quienes proponen explicaciones evolutivas potencialmente controvertidas para los trastornos mentales.

MEDICINA EVOLUTIVA: EXPLICACIÓN DE LA VULNERABILIDAD A LA ENFERMEDAD

Mis primeros esfuerzos por utilizar los principios evolutivos para explicar la vulnerabilidad a los trastornos mentales¹³⁰ pronto dejaron claro que primero había que explicar la vulnerabilidad a la enfermedad en general. El avance crucial se produjo al trabajar con G.C. Williams para formular la pregunta central: ¿Por qué la selección natural deja a una especie con rasgos que la hacen vulnerable a la enfermedad?^{131,132}. La Tabla 1 resume algunas categorías de explicaciones de la vulnerabilidad a la enfermedad. Cada una de ellas merece un breve comentario.

Las variaciones individuales son la explicación predominante de la vulnerabilidad a la enfermedad. Resultan principalmente de mutaciones y de la estocasticidad del desarrollo que la selección natural no puede eliminar. Son similares a las limitaciones del control de calidad en un proceso de fabricación.

En cada generación surgen múltiples mutaciones deletéreas en cada individuo. Se seleccionan a una velocidad proporcional a su disminución de la aptitud. El resultado son unas pocas variaciones raras con grandes efectos, menos con efectos moderados y miles con efectos mínimos. Esto es exactamente lo que muestran los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para

los principales trastornos mentales¹³³. La mayoría de alelos que aumentan el riesgo de trastornos mentales persisten porque su tasa de eliminación por selección natural está equilibrada con la tasa de nuevas mutaciones^{87,134}.

La variación en el desarrollo también es inevitable y aumenta el riesgo de trastornos como la esquizofrenia y el autismo. ¿Podría la selección natural mantener un bajo nivel de inestabilidad en el desarrollo porque eso crea variaciones fenotípicas que aumentan la reproducción de unos pocos individuos en nichos especializados a pesar de reducir la aptitud media de los individuos? Esta posibilidad no debe aceptarse acríticamente, pero es teóricamente intrigante y potencialmente relevante¹³⁵⁻¹³⁷.

Las vulnerabilidades de toda la especie hacen que muchos rasgos no sean óptimos. Tanto la deriva genética como la dependencia de la trayectoria son importantes. La deriva genética puede dejar vulnerable a toda una especie, como ilustra nuestra incapacidad para sintetizar vitamina C. Las mutaciones levemente deletéreas pueden volverse más comunes, sobre todo en una población pequeña, simplemente por la estocasticidad de la evolución⁸³. La dependencia de la trayectoria deja algunos rasgos subóptimos porque la selección natural no puede rediseñar un rasgo desde cero. Un ingeniero automotriz puede rediseñar un conducto de combustible propenso a provocar incendios, pero no puede cambiar la trayectoria de la uretra a través de la próstata, a pesar de todos los problemas que causa. Las limitaciones en el diseño del cerebro son mucho mayores, por lo que un alelo que proporcione una ventaja alterando ligeramente un circuito probablemente creará problemas en otros.

Los parásitos que evolucionan más rápido que los huéspedes son más importantes para el resto de la medicina, pero también son relevantes para la psiquiatría. Los anticuerpos contra estreptococos con cubiertas antigénicas similares a las proteínas humanas pueden atacar a las válvulas cardíacas, causando fiebre reumática, así como a células del núcleo caudado, causando algunos casos de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

El desajuste con los entornos modernos explica muchos problemas^{131,138-140}. La selección natural es demasiado lenta para adaptarse a los rápidos cambios sociales y medioambientales. La grasa, la sal y el azúcar escaseaban en la sabana africana, por lo que tenemos preferencias por ellos y poca protección contra las enfermedades que se derivan de su fácil acceso. La sanidad, las vacunas y los antibióticos han reducido la carga de enfermedades infecciosas, pero las tasas de enfermedades autoinmunes están aumentando^{141,142}. La miopía es rara en los cazadores recolectores, pero común y aumentando rápidamente en las sociedades modernas; aún se desconoce si la causa es el trabajo de cerca, la falta de sol, el trabajo en espacios cerrados o alguna combinación de factores¹⁴³. Los cuatro factores anteriores son el resultado de las limitaciones de la selección natural. No puede evitar todas las mutaciones y variaciones del desarrollo, y es demasiado lenta para proteger frente a patógenos que evolucionan rápidamente y entornos que cambian con rapidez. Sin embargo, algunas vulnerabilidades son el resultado de sistemas optimizados por la selección natural.

Las compensaciones que benefician a los individuos dejan muchos rasgos menos robustos de lo que podrían ser. La presión arterial alta provoca aterosclerosis, la presión baja provoca desmayos, por lo que la selección natural estabiliza la media en un nivel intermedio, con sistemas de control que ajustan la presión a la situación. Los riesgos de infecciones y enfermedades autoinmunes estabilizan la agresividad de las respuestas inmunitarias en un nivel intermedio que, no obstante, da lugar tanto a infecciones como a enfermedades autoinmunes.

Tabla 1 Explicaciones evolutivas de la vulnerabilidad a la enfermedad

1. Variaciones individuales resultantes de mutaciones e inestabilidad del desarrollo
2. Vulnerabilidades de toda la especie procedentes de la deriva genética y la dependencia de la ruta
3. Parásitos que evolucionan mucho más rápido que los huéspedes
4. Desajuste entre cuerpos y entornos novedosos
5. Compensaciones que aumentan la aptitud de los individuos
6. Rasgos que aumentan la transmisión de genes a costa de la robustez
7. Respuestas defensivas vulnerables al exceso de expresión y desregulación

Los rasgos que aumentan la reproducción se seleccionan aunque reduzcan la salud y la felicidad. Competir por una pareja requiere grandes inversiones en apariencia, riqueza y estatus social¹⁴⁴. Las dietas que desencadenan los trastornos de la conducta alimentaria suelen estar al servicio de la competencia por la pareja¹⁴⁵. La competencia reproductiva contribuye a explicar las tasas de mortalidad tres veces más altas en hombres que en mujeres en los primeros años de la edad adulta en los países modernos¹⁴⁶. La tendencia de los hombres a llegar antes al orgasmo que las mujeres maximiza la aptitud a costa de la mutua satisfacción sexual¹³⁰. El embarazo tiene costes evidentes y el parto es arriesgado¹⁴⁷. Luego están todos los esfuerzos, sacrificios y preocupaciones necesarios para criar a los hijos. El énfasis de Freud en la importancia del sexo iba en la línea correcta, pero nadie en su época reconoció que la selección moldea los organismos para maximizar la transmisión de genes.

Defensas como el dolor, la tos, la ansiedad y el bajo estado de ánimo son respuestas útiles moldeadas por la selección natural^{148,149}. Su aversividad es esencial para su utilidad, pero el sufrimiento resultante es la pesadilla de nuestras vidas. El leve malestar de la sudoración y los escalofríos motiva el traslado a un lugar donde el calor generado por el cuerpo sea igual al calor irradiado, unos 20°C. El gran malestar de las náuseas y vómitos nos protege de volver a comer cosas tóxicas. El dolor físico no es una señal abstracta que sugiera suavemente detener las acciones que causan daños en los tejidos; es una sensación consciente insoportable que motiva a escapar de la situación y evitarla en el futuro. La ansiedad y el bajo estado de ánimo proporcionan una protección similar contra otros peligros. Estas respuestas adaptativas evolucionaron porque protegen contra el daño. Son aversivas por buenas razones, y sus sistemas de regulación están diseñados para beneficiar a nuestros genes, a veces a costa de nosotros mismos.

El resumen anterior de la medicina evolutiva es breve hasta el punto de resultar telegráfico, y no aborda enfoques filogenéticos de las enfermedades infecciosas ni del cáncer que están resultando muy útiles. Varios artículos sitúan el campo actual en un contexto histórico que incluye muchas aplicaciones anteriores a la década de 1990¹⁵⁰⁻¹⁵². Desde entonces, la medicina evolutiva se ha convertido en un campo importante, con numerosos libros de texto^{6,10,12,153} y volúmenes editados^{147,154-156}. La Sociedad Internacional de Medicina Evolutiva y Salud Pública celebra reuniones anuales y patrocina una revista de libre acceso y otros recursos online. En la mayoría de las universidades de investigación de EE.UU. se imparten cursos sobre medicina evolutiva¹⁵⁷. Sin embargo, a pesar de los numerosos llamamientos¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, las facultades de medicina siguen ofreciendo poca o ninguna cobertura de la biología evolutiva como ciencia básica para la medicina¹⁶⁰.

EL DESARROLLO DE LA PSIQUIATRÍA EVOLUTIVA

Los numerosos libros y artículos sobre enfoques evolutivos de los trastornos mentales han tenido poca influencia en la psiquiatría. El contexto histórico ofrece parte de la explicación. C. Darwin habló poco sobre los trastornos mentales, a pesar de su relación con el psiquiatra J. Crichton-Browne para conseguir ilustraciones para su libro sobre las emociones¹⁶¹. Durante el resto del siglo XIX y principios del XX, la psiquiatría, junto con el resto de la medicina, estuvo afectada a vagas nociones sobre la degeneración de las familias o las especies que poco tenían que ver con la biología evolutiva¹⁶²⁻¹⁶⁴. Las aportaciones posteriores de la evolución a la psiquiatría se produjeron en tres fases: primero, la etología; luego

la sociobiología y la psicología evolutiva; y, por último, la medicina evolutiva.

Al principio, las aplicaciones de la etología a la psiquiatría apenas recurrían a la biología evolutiva. Todo cambió a mediados de la década de 1960. El reconocimiento de que las capacidades de comportamiento social están determinadas por la selección de parientes y los beneficios derivados del intercambio de favores proporcionó una base. El otro fue el reconocimiento de que una explicación completa de un rasgo requiere una explicación evolutiva de sus orígenes y funciones, así como una explicación próxima de sus mecanismos. E. Mayr defendió esta distinción con eficacia¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, pero resultó más útil como parte de las cuatro preguntas de Tinbergen^{25,168-172}: ¿Cuál es el mecanismo? ¿Cómo se desarrolla? ¿Cuál es su filogenia? ¿Cuál es su significado adaptativo? Las dos primeras preguntas se refieren a los mecanismos próximos, las otras dos a la evolución¹⁷¹. El reconocimiento de que las cuatro preguntas merecen respuesta es actualmente una base establecida para la biología del comportamiento que sigue inspirando comentarios^{168,170,173-177}.

La importancia de estos avances solo se reconoció ampliamente tras la publicación de *Sociobiology* (Sociobiología) de E.O. Wilson¹⁷⁸ en 1975 y *The Selfish Gene* (El gen egoísta) de R. Dawkins¹⁷⁹ en 1976. Estos trabajos inspiraron las primeras aplicaciones de la etología evolutiva a la psiquiatría. Especialmente influyentes fueron una serie de trabajos de M.T. McGuire¹⁸⁰⁻¹⁸² y otros artículos relacionados que acogió como editor de *Ethology and Sociobiology* (ahora *Evolución y Comportamiento Humano*). Otras exploraciones tempranas de las implicaciones para la psiquiatría aparecieron en los libros de M. Konner¹⁸³, y *Sociobiology and Mental Disorder* (Sociobiología y trastorno mental) de B. Wenegrat¹⁸⁴. El término “psiquiatría evolutiva” fue utilizado por primera vez por P.D. MacLean en un artículo sobre cómo una visión filogenética del “cerebro triuno” podría contrarrestar el reduccionismo¹⁸⁵.

Los estudios de J. Bowlby y M.D. Ainsworth sobre el significado adaptativo del apego infantil y los problemas mentales derivados de su interrupción fueron fundamentales para la psiquiatría evolutiva y han inspirado continuas investigaciones¹⁸⁶⁻¹⁹¹. Recientes reevaluaciones han propuesto que los estilos de apego ansioso y ambivalente no son necesariamente patológicos; pueden ser estrategias que los bebés utilizan para obtener recursos de las madres que, de otro modo, no estarían disponibles¹⁹²⁻¹⁹⁵. Especialmente relevante desde el punto de vista clínico es una propuesta reciente que considera que entender la negligencia materna a la luz de sus orígenes y funciones evolutivas puede ser útil para los pacientes¹⁹⁶.

L. Sloman y J.S. Price también llevaron a cabo importantes investigaciones tempranas, primero con pollos y luego con monos vervet, para probar la teoría de que la depresión puede entenderse como un “comportamiento involuntario de cesión” que evita los ataques tras perder una batalla de estatus^{197,198}. Uno de sus primeros trabajos, en el que preveía una amplia gama de aplicaciones evolutivas en psiquiatría¹³⁰, inspiró una petición clarividente, pero tristemente ignorada, para evitar especular sobre cómo las enfermedades podrían ser útiles para una especie¹⁹⁹.

La medicina evolutiva hizo hincapié en los trastornos mentales desde sus orígenes^{131,132}. En 1998, los psiquiatras M.T. McGuire y A. Troisi publicaron *Psiquiatría Darwiniana*, el primer libro que utilizaba los principios de la medicina evolutiva para comprender los trastornos mentales²⁰⁰. Desde entonces, un flujo constante de libros y artículos han seguido desarrollando este campo, ahora denominado “psiquiatría evolutiva” para mayor aceptación de aquellos a los que todo lo “darwiniano” los echa para atrás²⁰¹⁻²¹⁵. Los avances han sido especialmente rápidos en el Reino Unido,

donde el Grupo de Interés Especial en Psiquiatría Evolutiva del Real Colegio de Psiquiatras cuenta ya con más de 2.000 miembros²¹⁶. Dos líderes de este grupo, R.T. Abed y P. St. John-Smith, han editado recientemente la primera revisión multiautor de la psiquiatría evolutiva¹¹.

El campo de la psicología evolutiva ha crecido en paralelo, realizando importantes contribuciones para la comprensión de la psicopatología. Al principio, este campo se centró en la investigación de las estrategias de apareamiento, porque influyen directamente en la reproducción^{76,144,217-221}. En una reunión celebrada en 1988 se creó la Sociedad de la Evolución y el Comportamiento Humano²²², y se fomentó el desarrollo de la psicología evolutiva como un amplio campo que inspiró numerosos artículos, libros²²³⁻²³⁰, cursos y controversias, muchos de los cuales tenían sabor político²³¹⁻²³⁴. Varias publicaciones importantes de la psicología evolutiva se centran en los trastornos mentales^{208,227,235-239}.

Los cincuenta años de avances en la comprensión del comportamiento y los trastornos mentales resumidos anteriormente han tenido poca influencia en la investigación y práctica psiquiátricas. Identificar los obstáculos que han ralentizado la adopción de la biología evolutiva como ciencia básica para la psiquiatría puede ayudar a superarlos. La brecha educativa es un impedimento importante. Pocos psiquiatras tienen la oportunidad de aprender cómo los principios evolutivos explican el comportamiento. Muchos ni siquiera saben que se necesitan explicaciones evolutivas, y pocos saben cómo formular y probar hipótesis evolutivas⁸. El resultado son errores elementales, incluso en los libros sobre el tema. Por ejemplo, es probable que muchos curiosos sobre psiquiatría evolutiva recurran a un libro con ese título²⁴⁰, que presentaba algunas curiosas ideas de Jung en un batiburrillo de conjeturas sobre enfermedades como si fueran adaptaciones que evolucionan porque benefician a los grupos. El libro suscitó un escepticismo justificado²⁴¹.

El recelo ante la evolución en general también es un obstáculo, sobre todo en EE.UU., donde algunos grupos religiosos niegan que la evolución haya tenido algún papel en la formación del ser humano. La reticencia de los científicos surge de la percepción de que la psicología evolutiva es de alguna manera controvertida^{242,243}. Aunque el trabajo en todos los campos merece críticas, todos los científicos sensatos reconocen que la selección natural dio forma al cerebro, y la importancia de comprender el significado adaptativo del comportamiento se reconoce cada vez más en toda la psicología^{232,244,245}.

Sin embargo, el mayor obstáculo es la incertidumbre sobre lo que puede ofrecer la biología evolutiva. Los profesionales clínicos que atienden la salud mental necesitan actualmente mejores formas de ayudar a sus pacientes. Por eso, los avances en biología básica del comportamiento pueden parecer abstractos. Sin embargo, la psiquiatría evolutiva puede mejorar la atención clínica ahora, proporcionando explicaciones sensatas que apoyen todos los tipos de terapia, así como nuevas formas de enmarcar los trastornos que los pacientes puedan entender y apreciar. Cada una de las secciones siguientes hace hincapié en estas aplicaciones prácticas.

LAS EMOCIONES Y SUS TRASTORNOS

Las emociones negativas, como el dolor y la tos, son síntomas que existen porque han ofrecido ventajas selectivas. Han evolucionado en conjunto con sistemas de control que las expresan en las situaciones en que son útiles. Esos sistemas expresan falsas alarmas incluso cuando funcionan con normalidad, y son propensos

a fallos de funcionamiento que causan trastornos. Por lo general, sin embargo, la ansiedad y el estado de ánimo decaído son síntomas que indican un problema, no trastornos producidos por el mal funcionamiento de los sistemas de control.

Los textos de psiquiatría tienen largos capítulos sobre los trastornos emocionales, pero poco o nada sobre las emociones normales. Cómo podemos regular nuestras emociones es el tema de muchos libros y artículos, pero cómo nos regulan nuestras emociones recibe poca atención. Las controversias sobre la naturaleza de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad persisten a pesar de los esfuerzos de los comités de expertos²⁴⁶⁻²⁵². Décadas de investigación no han encontrado las anomalías cerebrales o genéticas específicas esperadas. Los tratamientos farmacológicos tienen cierta eficacia, pero cuándo utilizarlos es objeto de un intenso debate público^{253,254}. Los artículos de prensa sugieren que los tsunamis de problemas emocionales están arrasando poblaciones enteras. Y, aunque los clínicos e investigadores de salud mental hacen lo que pueden para frenar la marea, nunca será suficiente. La situación despierta emociones apropiadas: confusión y frustración.

El enfoque estándar se pregunta por qué algunas personas tienen problemas emocionales y otras no. Los factores causantes se han estudiado con exhaustivo detalle: diferencias individuales en la composición genética, experiencias tempranas, consumo de drogas, sesgos cognitivos, relaciones, dinámica familiar y factores sociales más amplios. Miles de documentos y libros describen por qué algunos individuos sufren trastornos emocionales y otros no.

Un enfoque de medicina evolutiva plantea preguntas diferentes^{12,16,200,255,256}: ¿Por qué todos tenemos capacidad para las emociones negativas? ¿Cuál es su utilidad? ¿Cómo se regula su expresión? ¿Por qué sus sistemas de control son vulnerables al mal funcionamiento? Las respuestas a estas preguntas proporcionan una base biológica para comprender y tratar los trastornos emocionales en el contexto de las emociones normales.

Los recientes avances en la investigación han llevado a un consenso en torno a la idea de que las emociones son estados adaptativos moldeados por la selección natural^{229,257-266}. Sin embargo, este progreso se ve obstaculizado por una tendencia al creacionismo tácito que describe las emociones como si fueran productos distintos de la visión de un diseñador, cada uno con un mecanismo específico que lleva a cabo una función concreta^{267,268}. Por ejemplo, se dice que la ira cumple la función de señalar un ataque inminente. O amenazar con el fin de una relación. O expresar dominio. Las emociones desempeñan funciones, pero una emoción puede desempeñar muchas funciones, y muchas emociones pueden desempeñar una función. Por lo tanto, intentar asignar emociones específicas a funciones específicas genera complejidad y controversias.

El obstáculo puede superarse mediante una definición de las emociones basada en las situaciones que las configuraron. Las emociones son estados especiales que ajustan la fisiología, la excitación, la cognición, la expresión facial, la motivación, la memoria, el comportamiento y la experiencia subjetiva de formas que proporcionaron ventajas selectivas cuando se expresaron en situaciones que se repitieron e influyeron en el éxito reproductivo en el curso de la historia evolutiva de una especie^{229,256,264}. Los sistemas de control procesan la información procedente de múltiples fuentes internas y externas para expresar emociones de la forma y en la medida que maximizan la aptitud en la situación actual. Por término medio. En el entorno natural. En respuesta a una información siempre insuficiente. Si el sistema de control está intacto. Con variaciones inducidas por experiencias culturales e individuales²⁶⁹.

Asignar emociones a situaciones en lugar de a funciones ayuda a acallar algunas controversias persistentes: ¿Cuántas emociones son básicas y cuántas secundarias? ¿Qué aspectos de una emoción son primarios y cuáles secundarios? ¿El sentimiento subjetivo inicia los cambios fisiológicos o la percepción de los cambios corporales da lugar al sentimiento? Una perspectiva evolutiva sugiere que estas preguntas no tienen respuestas concretas. Más bien, los múltiples aspectos de una emoción se expresan de forma un tanto concordante, influidos por los detalles de la situación, por los demás, por las expectativas, por el aprendizaje cultural y por ciclos de retroalimentación recursivos.

Los modos de conducción de los automóviles modernos ofrecen una analogía útil, aunque imperfecta. Configurar un coche en modo deportivo, normal, ecológico o para la nieve ajusta la sincronización del motor, las relaciones de transmisión, la firmeza de la suspensión, la distribución del par y la apariencia del salpicadero de forma que aumentan la capacidad de afrontar distintas situaciones. La analogía es imperfecta, porque los coches salen de la cadena de montaje tan idénticos como el control de calidad lo consigue, mientras que las mentes son productos de genomas ligeramente diferentes que interactúan con entornos diversos. Además, y lo que es más importante, los sistemas de control orgánicos están más manipulados y son más adaptables, por lo que las variaciones en una situación pueden despertar diferentes aspectos de una emoción en distintos grados. Por ejemplo, diferentes tipos de situaciones poco propicias despiertan diferentes síntomas del estado de ánimo decaído²⁷⁰.

Los algoritmos que detectan las situaciones en que las emociones serían útiles no se parecen en nada al árbol de decisiones de un ingeniero. Son producto de un proceso parecido al del aprendizaje automático, que mejora constantemente la aptitud cambiando sucesivamente distintos parámetros a diferentes niveles y manteniendo lo que funciona²⁷¹. La complejidad orgánica resultante dificulta enormemente la ingeniería inversa. La complejidad aumenta porque pueden darse múltiples situaciones que se solapan, porque pueden perseguirse simultáneamente objetivos contrapuestos y porque las personas tienen diferentes valores, objetivos, recursos, estrategias, relaciones y experiencia previa. Los sistemas de control de las emociones suelen funcionar, pero describir los mecanismos cerebrales que median entre ellos es una tarea onerosa.

Es más fácil describir las situaciones a las que se enfrenta un organismo. Las situaciones que influyen en la aptitud pueden clasificarse en tres categorías: tipo de recurso (físico o social), valencia (oportunidad o amenaza), y situaciones que surgen habitualmente durante la búsqueda de objetivos. La Tabla 2 muestra 24 situaciones que surgen en la búsqueda de objetivos y sus emociones correspondientes. La necesidad de enfrentarse a oportunidades y amenazas específicas para tipos de recursos más concretos diferencia aún más

los estados. Por ejemplo, las situaciones que surgen al conseguir y mantener o perder una pareja han moldeado las capacidades para el amor romántico, la excitación sexual, el cariño, el compromiso, la culpa, los celos y el dolor. Cualquier enfoque de los síntomas emocionales que asuma que todos los individuos son iguales pierde la información más importante. Las listas generales de verificación de acontecimientos vitales y niveles de estrés no miden las situaciones que despiertan emociones. La información sobre la situación vital del individuo proporciona un punto de partida para distinguir cuatro categorías de emociones: útiles para el individuo; perjudiciales para el individuo, pero útiles para aumentar la transmisión genética; perjudiciales para el individuo y para la aptitud, pero derivadas de mecanismos normales; y productos perjudiciales de un mecanismo de regulación anormal.

Las teorías valorativas de las emociones son especialmente útiles para comprender a los individuos. Por lo general, las emociones no se despiertan directamente, sino por la valoración que hace un individuo de lo que significa la nueva información para su capacidad de progresar hacia sus objetivos personales²⁷²⁻²⁷⁴. Esos objetivos pueden variar mucho de una persona a otra, e incluso dentro de una misma persona en distintos momentos. El impacto emocional de una prueba de embarazo positiva depende de si la mujer estaba deseando concebir o considerando el divorcio. Una paciente insistía en que no debería estar deprimida ahora porque acababa de empezar a trabajar en una empresa de corretaje que triplicaba su salario anterior; era reacia a hablar de tener que abandonar su anterior carrera como artista en apuros. Las implicaciones para la psiquiatría son profundas. Las medidas generales de estrés y las listas de control de acontecimientos vitales ignoran muchos factores que influyen en las emociones de un individuo. Los criterios diagnósticos basados únicamente en el número, gravedad y duración de los síntomas son necesarios para obtener la fiabilidad que requiere la epidemiología, pero no se basan en la biología. Determinar si una emoción es normal requiere evaluar la presencia o ausencia de una situación en el contexto de valores, objetivos, estrategias, expectativas y psicodinámica del individuo. Determinar si una emoción es útil para el individuo es una cuestión aparte. Un marco evolutivo para comprender los orígenes, funciones y regulación de las emociones normales proporciona una base para entender las emociones anormales, empezando por la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.

LA ANSIEDAD Y SUS TRASTORNOS

Casi todas las investigaciones sobre la ansiedad se han centrado en por qué algunas personas la padecen en exceso. Una perspec-

Tabla 2 Situaciones que surgen en la búsqueda de objetivos y emociones correspondientes

	Dominio	Antes	Progreso habitual	Progreso rápido	Éxito	Progreso lento	Fracaso
Oportunidad	Físico	Deseo Esperanza	Compromiso	Fluido	Placer	Frustración	Hambre Privación
	Social	Entusiasmo	Amistad	Orgullo	Felicidad	Ira Bajo estado de ánimo	Tristeza Soledad
Amenaza	Físico	Miedo	Afrontamiento	Confianza	Alivio	Desesperación	Dolor Tristeza
	Social	Ansiedad	Excitación defensiva	Confianza	Orgullo	Ira	Vergüenza Pena

tiva evolutiva implica a la otra mitad de la biología para preguntar cómo la selección natural dio forma a los subtipos de ansiedad, por qué los sistemas de control normales pueden expresar a veces un exceso de ansiedad y por qué algunas personas tienen muy poca ansiedad²⁷⁵⁻²⁸⁰. Este replanteamiento de los trastornos de ansiedad puede mejorar los resultados clínicos.

El principio del detector de humo

Los mecanismos normales de regulación manifiestan ansiedad cuando los beneficios son mayores que los costes. La presencia de un peligro real suele ser incierta, y los costes de una falsa alarma suelen ser bajos en comparación con los costes de una ansiedad nula o baja. Así pues, las falsas alarmas son normales y esperables en cualquier sistema optimizado. La regulación de la respuesta de pánico ofrece un ejemplo relevante. Si una falsa alarma de ataque de pánico cuesta 100 calorías, pero no tener una respuesta de pánico cuando hay un depredador presente cuesta 100.000 calorías, entonces la respuesta de pánico merece la pena siempre que la probabilidad de que haya un depredador presente sea superior a una entre 1.000. Por lo tanto, 999 de cada 1.000 respuestas de un sistema de control optimizado serán falsas alarmas que son normales y necesarias para maximizar la aptitud. Esto se llama “el principio del detector de humo”, porque todo el mundo sabe que merece la pena soportar falsas alarmas ocasionales y molestas para garantizar la protección contra un incendio real^{131,149}.

El principio del detector de humo es igualmente útil en el resto de la medicina. La mayoría de los tratamientos no curan, pero alivian síntomas angustiosos como dolor, tos o náuseas. Eso suele ser seguro, porque los sistemas de control optimizados tienden a expresar defensas cuando no son esenciales y porque el cuerpo tiene sistemas de respaldo. A veces, sin embargo, es necesaria una respuesta defensiva: administrar un antitusígeno a un paciente con neumonía puede ser fatal. Reconocer el principio del detector de humo es fundamental para tomar decisiones médicas inteligentes.

El concepto relacionado de “gestión de errores” describe los beneficios de las tendencias a las distorsiones cognitivas²⁸¹⁻²⁸³. Un ejemplo son las decisiones que toman los hombres sobre si una mujer está sexualmente interesada. Los beneficios de suponer que “sí” son grandes en comparación con los costes de asumir que “no”. Por lo tanto, sobrestimar el interés de una mujer da una ventaja selectiva, además de causar, obviamente, muchos problemas sociales. Este ejemplo también ilustra el principio más general de que la selección natural moldea la mente para maximizar la aptitud a costa de la objetividad.

Hipofobia

Una perspectiva evolutiva llama la atención sobre el olvidado trastorno de hipofobia^{277,278,284}. Mientras que muchas personas experimentan demasiada ansiedad, otras experimentan poca o ninguna, incluso cuando les proporcionaría una protección vital. Los individuos con hipofobia no solicitan tratamiento. En cambio, llaman la atención en la sala de accidentes, colas del paro y procedimientos judiciales.

La hipofobia es una afección grave y potencialmente mortal que merece ser estudiada aunque las víctimas no soliciten tratamiento.

Trastorno de pánico y agorafobia

Los síntomas constantes de los ataques de pánico y su evidente utilidad adaptativa hacen que el análisis evolutivo sea relativamente sencillo²⁸⁵. El pánico es una respuesta de emergencia que puede salvar vidas ante un peligro agudo. Tal y como reconoció W.B. Cannon hace más de cien años²⁸⁶, la aceleración del ritmo cardíaco, la respiración acelerada y el desvío de sangre de piel e intestinos a los músculos tienen sentido como parte de una reacción de lucha y huida. Aprender que estos síntomas pueden ser útiles ayuda a los pacientes a reconocer que están experimentando una falsa alarma en un sistema normal, en lugar de un posible infarto de miocardio o ictus.

Los ataques de pánico se convierten en trastorno de pánico debido a ciclos de retroalimentación positiva, a menudo iniciados por la moderada tranquilidad de un médico de urgencias que dice: “No parece ser un ataque al corazón o una embolia pulmonar, pero, si vuelve a ocurrir, vuelva de inmediato”. El paciente inicia la monitorización, y la siguiente experiencia de falta de aire o frecuencia cardíaca acelerada despierta una ansiedad que aumenta aún más la frecuencia cardíaca y la dificultad para respirar, provocando más ansiedad que se convierte en una espiral hacia un episodio de pánico completo. El miedo al miedo producido por la posibilidad de que los síntomas puedan deberse a una enfermedad médica grave es una ruta común hacia el trastorno de pánico completo²⁸⁷⁻²⁸⁹.

La naturaleza autoajutable de los sistemas de control defensivo aumenta aún más la vulnerabilidad. La excitación repetida aumenta de forma adaptativa la sensibilidad de muchas respuestas defensivas. El daño tisular repetido indica que la nocicepción ha sido insuficiente, lo que hace que un umbral de dolor reducido sea adaptativo^{290,291}. Estos sistemas de control autoajustables son intrínsecamente vulnerables a los ciclos viciosos de retroalimentación positiva. Si el umbral del dolor baja lo suficiente como para causar dolor espontáneo, puede iniciarse el terrible ciclo de retroalimentación del dolor crónico. Los ataques de pánico repetidos señalan un entorno peligroso en el que valdrá la pena una respuesta más rápida e intensa a señales de peligro más pequeñas, iniciando un segundo tipo de ciclo de retroalimentación positiva que empeora el trastorno de pánico.

La mayoría de los casos de agorafobia se inician por ataques de pánico repetidos. En muchas publicaciones se analizan posibles explicaciones psicológicas y neurológicas, pero la coexistencia de agorafobia y trastorno de pánico se predice desde una perspectiva evolutiva. Las experiencias repetidas de peligros que amenazan la vida indican un entorno peligroso en el que aventurarse lejos de casa puede ser fatal. Si se encuentra un león en el abrevadero dos noches seguidas, lo mejor es quedarse en casa. Si conseguir agua es esencial, será prudente ir con amigos, hacer el viaje corto y estar alerta y listo para huir al menor atisbo de peligro.

Conocer estas vías generales del trastorno de pánico y la agorafobia ayuda a muchos pacientes. En lugar de verse a sí mismos como víctimas de la enfermedad, pueden reconocer que sus síntomas existen por una razón y que aportan tanto ventajas como desventajas. Integrar explícitamente esta perspectiva con la terapia conductual y el tratamiento farmacológico ayuda aún más. Los pacientes a menudo se preguntan por qué los ataques de pánico siguen precipitándose en las tiendas de comestibles a pesar de las repetidas visitas sin encontrarse con un peligro real. El principio del detector de humo, la sensibilización adaptativa y los circuitos de retroalimentación positiva proporcionan respuestas parciales. Pero como el miedo al miedo suele ser central, la exposición prolongada

a los propios síntomas de pánico suele ser esencial para una terapia conductual eficaz, lo que significa permanecer en la situación hasta que desaparezcan los síntomas de pánico.

Muchos pacientes son reacios a tomar medicación para el trastorno de pánico. La preocupación por la dependencia y el rebote está justificada en el caso de las benzodiacepinas, pero los antidepresivos a menudo pueden detener los ataques de pánico sin esos problemas. No obstante, los pacientes suelen temer que la medicación “solo cubra los síntomas”. Estas preocupaciones pueden aliviarse explicando que el uso de medicamentos para detener los ataques de pánico durante varios meses restablece el sistema a una sensibilidad adecuada para un entorno seguro, lo que hace que la reaparición de los síntomas sea menos probable cuando se suspende la medicación. Hablar de estos factores aumenta la probabilidad de que se rellenen las recetas, se tomen las pastillas según lo prescrito y se ignoren adecuadamente los efectos secundarios y los pequeños ataques repentinos.

Fobias

Las fobias específicas han sido durante mucho tiempo el centro de atención del pensamiento evolutivo sobre los trastornos de ansiedad, porque serpientes, arañas y tormentas plantean riesgos que hacen que las respuestas de ansiedad parezcan innatas. Sin embargo, enmarcar tales síntomas como «innatos» o «aprendidos» es demasiado simple; muchos son producto de un “aprendizaje preparado”. Los estudios de S. Mineka y cols. descubrieron que los monos jóvenes criados en un laboratorio no mostraban miedo a las serpientes, pero una sola observación de otro mono que mostraba miedo mientras miraba a una serpiente era suficiente para crear una evitación duradera^{292,293}. La observación de otro mono mostrando miedo a una flor no generaba evitación. Otros estudios seminales realizados por A. Öhman y cols. mostraron respuestas fisiológicas a imágenes subliminales de arañas y otras señales peligrosas²⁹⁴.

La naturaleza de la respuesta a los distintos peligros refleja las acciones de la selección natural²⁷⁸. El miedo a las alturas provoca congelación, los espacios cerrados motivan la huida y los peligros sociales despiertan muestras de sumisión o confrontación.

El reto de la terapia conductual es convencer a los pacientes de que hagan los ejercicios. Ayudar a los pacientes a reconocer que su ansiedad está disminuyendo, aunque sea un poco, durante la terapia de exposición, de unidades subjetivas de angustia de 90 a 85, por ejemplo, ayuda a motivarlos para que continúen con los ejercicios difíciles²⁹⁵. Replantear los miedos fóbicos como exageraciones de respuestas útiles normales, y describir cómo funciona la desensibilización, ayuda a muchos pacientes a participar activamente en el tratamiento, sobre todo si se les puede convencer de que sus ejercicios están influyendo en un mecanismo que existe para reducir los niveles de ansiedad en función de la experiencia.

Trastorno de ansiedad generalizada

Los psicólogos estudian dos estados motivacionales globales: la promoción en situaciones que ofrecen oportunidades y la prevención en situaciones que plantean riesgos²⁹⁶. La mayoría de la gente cambia de un estado a otro en función de la situación, pero las personas con trastorno de ansiedad generalizada (TAG) dedican casi todas sus energías vitales a la prevención. El don humano de la previsión²⁹⁷ se vuelca por completo en anticipar posibles daños

y pérdidas. Si alguien no llega a casa exactamente a la hora, surgen visiones de trágicos accidentes. Un posible despido desencadena el temor a tener que vivir en la calle. El mecanismo que asigna esfuerzos a la búsqueda de oportunidades se ve bloqueado por la atención constante a los posibles riesgos²⁹⁸. La tendencia humana a generalizar amplifica el problema: la única vez de cada 100 que el miedo resulta fundado parece justificar el miedo las 99 veces siguientes.

Resulta fascinante que los alelos que aumentan el riesgo de TAG sean los mismos que los que aumentan el riesgo de depresión mayor²⁹⁹⁻³⁰¹. Ambos estados protegen contra las pérdidas, y la alta correlación genética sugiere que evolucionaron a partir de un precursor común.

El tratamiento del TAG es difícil. A veces, los antidepresivos son eficaces y la terapia cognitiva puede ayudar, pero la tendencia a destinar esfuerzos a la prevención está muy arraigada en muchas personas. Describir la necesidad de buscar un equilibrio entre prevención y promoción puede ayudar, pero la terapia cognitiva sistémica es más eficaz.

Trastorno de ansiedad social

Asistir a una fiesta parece menos peligroso que hacer equilibrios en un acantilado o decidir si un sonido lo ha hecho un león o un mono, pero la ansiedad puede ser igual de intensa³⁰²⁻³⁰⁴. ¿Qué se puede perder? Todo. El éxito humano depende de los recursos sociales: amigos, aliados y pertenencia y estatus en un grupo³⁰⁵. Se pueden perder en un instante por compartir una opinión impopular, ponerse del lado de la parte equivocada en una disputa o incluso sonreír cuando se espera tristeza. La delicadeza del asunto se ve magnificada por la necesidad de inhibir los impulsos egoístas, sexuales y agresivos. La ansiedad social también se despierta por el miedo a fracasar o a ser atacado por un competidor o un moralista que detecta una posible desviación. Los riesgos son mayores ahora que los acontecimientos pueden quedar plasmados en los medios de comunicación para la posteridad.

La tendencia humana a la sensibilidad social extrema es un producto de las costumbres culturales y de la selección social que aumenta la aptitud de quienes son compañeros preferidos⁶⁵. Las implicaciones clínicas son las mismas que para otros trastornos de ansiedad: discutir la utilidad de la sensibilidad social y los costes de una ansiedad social demasiado baja ayuda a los pacientes a reconocer que tienen ventajas y desventajas, pero que su preocupación es excesiva. Al igual que con la ansiedad por el rendimiento, el miedo es a cometer errores, por lo que los mejores ejercicios requieren cometer errores de verdad.

Trastorno obsesivo-compulsivo

En la actualidad, el TOC se ha eliminado del grupo diagnóstico de los trastornos de ansiedad, pero sus síntomas incluyen miedo a la contaminación, miedo a que algún pequeño paso en falso perjudique a los demás, miedo a que se tenga un impulso agresivo y rituales para evitar esos resultados³⁰⁶⁻³⁰⁸. Algunos pacientes cuentan que conducen alrededor de una manzana una y otra vez para comprobar si pueden haber atropellado a alguien, y más tarde llaman a la policía para volver a comprobarlo. Otros conducen hasta casa desde el trabajo para comprobar si un rizador de pelo sigue enchufado, no solo una sino varias veces.

La ansiedad del TOC se distingue porque el miedo a dañar a otros suele ser más extremo que el miedo a ser dañado. Esta característica ha sugerido que el TOC puede representar un extremo de un sistema inmune psicológico³⁰⁹, o un extremo de la capacidad humana para representar las consecuencias futuras de nuestros actos³⁰⁶. También puede reflejar una disfunción que no esté relacionada con una defensa^{307,310-312}. Por supuesto, no se trata de posibilidades mutuamente excluyentes.

Los sistemas de control del comportamiento en el TOC están alterados de una forma peculiar. El sistema que normalmente desactiva los comportamientos protectores falla. Para la mayoría de personas, cuando un comportamiento protector se considera suficiente, el pensamiento se desvía bruscamente hacia otro lado. La toma de decisiones se ve asistida por la útil irracionalidad de concluir que la decisión tomada era la correcta. Los estudios de psicología social demuestran el efecto dotación: las personas valoran más un artículo en cuanto lo han elegido³¹³. Sería interesante estudiar el efecto dotación en personas con TOC.

Sin embargo, el problema no es solo la ausencia de una señal de parada. Los intentos de desentenderse del lavado o de otras conductas de protección despiertan más ansiedad, creando un ciclo de retroalimentación positiva. Es como si hubiera fallado la capacidad de inhibir la percepción consciente de los impulsos de hacer daño. La presunta fuerte selección natural para tales inhibiciones en los últimos 100.000 años puede ser relevante¹⁶. O puede ser simplemente que el TOC sea el síndrome que surge de un daño en un locus específico del núcleo caudado, del mismo modo que la afasia es el resultado de un daño en el área de Wernicke. Pueden aplicarse diferentes explicaciones a diferentes casos.

DEPRESIÓN Y BAJO ESTADO DE ÁNIMO

Es difícil ver algo útil en la depresión. El pesimismo, la desesperanza, el letargo, la baja autoestima y las cavilaciones sobre la muerte o el suicidio son peores que inútiles, por lo que la depresión suele considerarse anormal. Pero, al igual que el dolor físico, el bajo estado de ánimo ordinario es una respuesta potencialmente útil a una mala situación. Ambas pueden expresarse en exceso o cuando no son necesarias, resultando en un enorme sufrimiento. Los tratamientos son algo efectivos, pero, como en el caso de la ansiedad, la búsqueda de las causas de la depresión se ha quedado corta: abundan los resultados estadísticamente significativos, pero no se han encontrado genes, neurotransmisores o anomalías cerebrales comunes específicos. Abundan las controversias y las peticiones de nuevas orientaciones.

Una perspectiva evolutiva sugiere adoptar un enfoque médico. No el crudo “modelo médico” que supone que los síntomas son producto de un mecanismo anormal específico, sino un enfoque como el del resto de la medicina, en que algunos síntomas se reconocen como respuestas útiles suscitadas por enfermedades o situaciones desventajosas. El progreso en la comprensión de los trastornos del estado de ánimo vendrá de discernir los orígenes, funciones y regulación del estado de ánimo normal. Eso significa identificar las situaciones en que el bajo estado de ánimo es útil, en qué forma es útil, cómo se controla normalmente y por qué los sistemas de control del estado de ánimo son tan vulnerables al mal funcionamiento. Decenas de artículos proponen explicaciones evolutivas de la depresión, pero leerlos puede resultar frustrante. La tristeza, el bajo estado de ánimo, los síntomas de depresión y los síndromes depresivos no siempre están claramente delimitados.

Tabla 3 Funciones propuestas para la depresión

Solicitar ayuda (Lewis, Klerman, Hamburg) ³¹⁴⁻³¹⁶
Ceder involuntariamente (Price, Sloman, Gilbert) ^{197,198,318}
Comportamiento de enfermedad (Hart) ³¹⁹⁻³²²
Conservación de recursos (Engel, Beck) ^{323,324}
Extorsión de recursos (Hagen) ³²⁵
Navegación social (Watson y Andrews) ³²⁶
Separación (Klinger, Brickman) ³²⁷⁻³²⁹
Retirada para considerar opciones (Gut, Andrews y Thompson) ^{330,331}
Ajuste de la intensidad del esfuerzo y los objetivos (Klinger, Nesse) ^{328,329,332-334}
Comportamientos motivadores para conseguir la aceptación del grupo (Allen, Leary) ^{335,336}

Algunos artículos pretenden explicar la capacidad para las variaciones ordinarias del estado de ánimo, otros para los síntomas de la depresión, algunos más para los síndromes de depresión mayor, melancolía o trastorno bipolar. Muchas explicaciones propuestas se enmarcan como “la función de la depresión”, argumentando a menudo la importancia de esa función frente a las alternativas propuestas por otros autores. En la Tabla 3 se enumeran algunos ejemplos. Todos merecen consideración, pero, en pleno contexto evolutivo, no son competidores. Son formas diversas en que un grupo de estados relacionados puede ser útil si se expresa en un conjunto de situaciones adversas superpuestas que se han repetido en el curso de la historia evolutiva.

Considerar los orígenes evolutivos de la capacidad de humor enmarca una pregunta diferente. ¿En qué tipo de situaciones las características del estado de ánimo decaído y excitado aumentarían la aptitud inclusiva? El estado de ánimo decaído puede ser útil en situaciones poco propicias en las que es probable que los esfuerzos se malgasten o causen pérdidas. El esfuerzo intenso y la asunción de riesgos característicos de un estado de ánimo excitado pueden ser igualmente útiles en situaciones propicias que ofrecen grandes beneficios a cambio de pequeñas inversiones. Es interesante considerar que las situaciones limitadas en el tiempo suelen despertar emociones más intensas; si es probable que los buenos tiempos acaben pronto, merecerá la pena una actividad intensa y la asunción de riesgos; si es probable que los malos tiempos acaben pronto, es mejor limitarse a esperar.

La selección natural ha diferenciado los estados globales de estado de ánimo decaído en subtipos superpuestos cuya utilidad depende del recurso implicado y de por qué es probable que el esfuerzo valga la pena^{270,337}. La Tabla 4 enumera algunos tipos de situaciones en las que los aspectos del estado de ánimo decaído pueden ser útiles y cómo pueden haber aumentado la aptitud en generaciones pasadas.

Este enfoque enmarca la depresión como versiones extremas de estados superpuestos que se configuran para hacer frente a diferentes situaciones poco propicias. Proporciona un marco para considerarlos conjuntamente en lugar de hacer hincapié en una explicación o considerar los subtipos como claramente separados. Como en el caso de los trastornos de ansiedad, el deseo de simplicidad se ve socavado por el desorden de la complejidad orgánica. La idea de que todas las causas situacionales de la depresión pueden resumirse en el “estrés”, cuyos efectos están mediados por el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA), es inconsistente

Tabla 4 Algunas situaciones en las que el bajo estado de ánimo puede aumentar la aptitud

Situación	Cómo el estado de ánimo decaído puede aumentar la aptitud
Infección	El comportamiento de enfermedad conserva la energía para luchar contra la infección y evitar peligros mientras está incapacitado
Pérdida de un recurso	La tristeza detiene las acciones que provocaron la pérdida y motiva a intentar recuperar o reemplazar el recurso perdido, advirtiendo a otros sobre el peligro y acciones de protección para reducir pérdidas futuras
Pérdida de un ser querido	El duelo motiva a tratar de prevenir pérdidas similares en el futuro
Una temporada de escasez	El bajo estado de ánimo estacional conserva la energía cuando es probable que la búsqueda de alimento no tenga éxito o sea peligrosa
Esfuerzos fallidos para alcanzar un objetivo	El bajo estado de ánimo reduce el esfuerzo desperdiciado y motiva a esperar, considerar otras estrategias o perseguir otros objetivos
Pérdida de una competencia de estatus	La depresión indica sumisión, evitando así los ataques de otros más poderosos
Amenaza de exclusión de un grupo o relación	La baja autoestima motiva a hacer cosas valoradas por los demás
Falta de recursos cruciales	La depresión indica la necesidad de ayuda
Incapacidad de cumplir todos los compromisos	El estrés activa un mayor esfuerzo, pero también retira el esfuerzo de algunas actividades

con una visión evolutiva. El sistema del estado de ánimo no es tan burdo. Los síntomas del estado de ánimo se diferencian para hacer frente a distintos tipos de situaciones poco propicias³³⁷⁻³⁴¹. Sin embargo, eso no significa que los diferentes patrones del bajo estado de ánimo sean módulos distintos; son conjuntos superpuestos de respuestas cuya estructura es muy diferente de cualquier cosa que diseñaría un ingeniero.

El deseo de simplicidad ayuda a explicar la prevalencia de opiniones en blanco o negro según las cuales la depresión suele ser producto de anomalías cerebrales o suele ser una respuesta normal. Una visión evolutiva más amplia fomenta el reconocimiento de que algunos episodios de depresión son suscitados por situaciones actuales, mientras que otros son respuestas excesivas o distorsionadas, y otros no están relacionados con ninguna situación actual. En su serie de casos de 1934, A. Lewis llegó a la conclusión de que cada grupo comprendía aproximadamente un tercio de sus pacientes³¹⁶. Mi experiencia ha sido similar, pero sería valioso realizar estudios controlados de muestras de población. Los clínicos de diferentes entornos ven diferentes proporciones de pacientes en cada grupo, lo que explica algunas diferencias de opinión sobre las causas de la depresión.

El resumen anterior del pensamiento actual sobre la evolución y la depresión es telegráfico por su brevedad. También hay muchas reseñas y libros disponibles para los interesados^{210,329,342-355}. Es necesaria la investigación para poner a prueba propuestas concretas, pero difícil de llevar a cabo. Pasarán algunos años hasta que el trabajo en este campo se asiente hasta el punto de que un resumen pueda convertirse en parte sistemática de la educación psiquiátrica. Mientras tanto, continúa el trabajo clínico y de laboratorio, donde algunas aplicaciones del pensamiento evolutivo pueden ser útiles incluso ahora.

Los trastornos del estado de ánimo son manifestaciones de sistemas de control fallidos, por lo que se necesita la teoría de los sistemas de control para una explicación completa³⁵⁶⁻³⁵⁸. Varios observadores han señalado la tendencia de la depresión a inducir comportamientos que perpetúan e intensifican los síntomas en un ciclo de retroalimentación positiva^{359,360}, y las nuevas investigaciones sobre terapia metacognitiva ofrecen formas de interrumpir los ciclos³⁶¹. El pesimismo disminuye la iniciativa que podría conducir al éxito. La baja autoestima inhibe los contactos sociales. El letargo

disminuye el ejercicio. En las sociedades modernas, las personas pueden retirarse solas a una habitación y cortar el contacto con los demás, una receta perfecta para empeorar la depresión. La terapia de activación puede romper el ciclo³⁶².

Como ya se ha señalado, la naturaleza autoajutable de los sistemas de control defensivo los hace especialmente propensos a los ciclos de retroalimentación positiva que causan trastornos. Gran parte de la depresión es como el dolor crónico que persiste porque la excitación repetida ajusta el umbral de respuesta a un nivel inferior^{290,291}. Se reconoce que la depresión es vulnerable al “encendido”, en el que los episodios repetidos hacen más probables nuevos episodios^{363,364}. Se están estudiando los mecanismos cerebrales, pero aún no se ha abordado por completo la cuestión de si el “encendido” es un defecto, un epifenómeno o una adaptación a un entorno desfavorable.

Una perspectiva de sistema de control evolutivo ayuda a dar sentido al hallazgo repetido de que muchas personas con depresión tienen tendencia a fluctuaciones del estado de ánimo, aunque no cumplan los criterios de trastorno bipolar o ciclotímico^{365,366}. Todos los sistemas de control se ven afectados por el compromiso entre ganancia elevada y estabilidad. El trastorno bipolar tiene las características de un sistema de control con una ganancia excesivamente alta³⁶⁷. Las primeras fases de la manía suelen dispararse a medida que el entusiasmo genera éxito, haciendo que el entorno parezca extremadamente propicio, de modo que parecen justificadas una energía y unas inversiones aún mayores, en un círculo vicioso fuera de control. La mayoría de la gente, tras un gran éxito, experimenta una decepción que a menudo parece misteriosa. Esa tendencia, reflejo de lo que los psicólogos denominan proceso oponente³⁶⁸, es justo el billete para evitar que el estado de ánimo se des controle, y parece faltar en las personas con trastorno bipolar.

¿Por qué la selección natural dejó los sistemas de control del estado de ánimo vulnerables a la desregulación? Todas las explicaciones estándar de la medicina evolutiva son válidas.

Las variaciones individuales genéticas y de desarrollo hacen que algunos individuos sean más vulnerables que otros. El punto de ajuste para el estado de ánimo parece ser tan estable como el de la masa corporal. La respuesta del estado de ánimo de un individuo también tiende a permanecer constante a lo largo del tiempo. En ambos influyen las variaciones genéticas. No hay razón para

suponer que los alelos causantes sean mutaciones deletéreas. Probablemente, la mayoría son meras variaciones cuyos minúsculos efectos no influirían demasiado en la aptitud, al menos en entornos ancestrales.

El desajuste con los entornos modernos puede ser importante o no; carecemos de datos adecuados para estar seguros y será difícil sacar conclusiones firmes. Cierta evidencia sugiere que los trastornos del estado de ánimo son más comunes ahora que en el pasado³⁶⁹. Sin embargo, la creencia de que la incidencia de los trastornos del estado de ánimo ha aumentado en las últimas décadas está distorsionada por la prominencia de los problemas actuales y la tendencia a olvidar los malos momentos del pasado³⁷⁰. Los estudios epidemiológicos en los que se ha dado seguimiento a la misma población en el curso del tiempo no han revelado consistentemente aumentos sustanciales³⁷¹. Ni siquiera el presunto aumento de la incidencia de ansiedad y depresión relacionada con la pandemia de COVID-19 ha sido confirmado por una evaluación epidemiológica sistemática³⁷².

No obstante, las tasas sustancialmente diferentes de trastornos del estado de ánimo en los distintos países³⁷³ implican fuertes influencias socioculturales, quizá parcialmente mediadas también por factores físicos. La preocupación por la influencia de las redes sociales está ciertamente justificada, aunque sea difícil de confirmar³⁷⁴. Sabemos que el estado de ánimo se ve influido por las comparaciones sociales, y que la gente muestra opiniones especialmente positivas de sus vidas en las redes sociales, haciendo que los observadores se sientan inadecuados en comparación³⁷⁵. Sin embargo, algunos informes antropológicos han hallado depresión en poblaciones muy alejadas de estas influencias modernas^{376,377}. Aunque el tamaño reducido de los grupos y los rápidos cambios culturales dificultan la realización de estudios definitivos, la cuestión es lo bastante importante como para justificar una inversión importante.

Las compensaciones son importantes al configurar los sistemas de regulación del estado de ánimo. Ya se ha mencionado el compromiso inherente entre ganancia elevada y estabilidad. El principio del detector de humo también puede ser relevante. Es probable que se incurra en grandes costes al buscar alimento cuando no hay alimento disponible o al participar en competiciones de estatus con otros más poderosos. Es probable que los costes de esperar, conservar los recursos y evitar la iniciativa sean bajos. Así que, como en otras respuestas defensivas, el estado de ánimo decaído se expresa con más facilidad e intensidad de lo que parece sensato. Esto tiene importantes implicaciones para el tratamiento. La mayor parte de la medicina consiste en aliviar las respuestas dolorosas normales. Reconocer que el estado de ánimo decaído puede ser útil no sugiere que no deba tratarse. Sin embargo, anima a evaluar cuidadosamente la situación para tratar de identificar situaciones poco propicias que puedan cambiarse.

Otras compensaciones surgen porque la selección natural moldea los organismos para maximizar la reproducción a expensas de la salud y bienestar individuales. Una noche en cualquier servicio de urgencias psiquiátricas concurrido incluye muchos casos precipitados por la infidelidad, el divorcio, el abandono o el dilema de si dejar o no una relación. Esas relaciones están tan cerca del centro de la vida humana que puede parecer despiadado observar que esos intensos sentimientos están al servicio de la reproducción a expensas del bienestar individual.

¿Qué utilidad tienen estos principios en la clínica? Son útiles los cambios en el enfoque de cuatro aspectos de la atención: la evaluación clínica, cómo hablar con los pacientes sobre la depresión, cómo describir el tratamiento y cómo buscar nuevos tratamientos.

La revisión de los sistemas SOCIAL y sus implicaciones

En la evaluación clínica estándar se pregunta sobre acontecimientos vitales recientes, pero a veces los agrupa en el concepto general de estrés. Un clínico evolutivamente informado puede, en cambio, realizar una revisión de los sistemas sociales, siguiendo el modelo de la revisión médica de los sistemas, para identificar situaciones que podrían estar generando síntomas. Los ecologistas del comportamiento utilizan varias categorías de esfuerzo para estudiar las compensaciones en la toma de decisiones: el esfuerzo somático consiste en mantenerse vivo y sano, y obtener recursos externos como comida y vivienda; el esfuerzo reproductivo se dirige a encontrar pareja, aparearse y criar a los hijos; los esfuerzos sociales se dirigen a conseguir aliados, pertenecer a un grupo y estatus en un grupo. Las categorías de recursos humanos estrechamente relacionadas pueden resumirse con el acrónimo SOCIAL (por las iniciales en inglés): recursos sociales, incluidos amigos, grupos y estatus social; ocupación y otros roles sociales valorados; hijos, familia y parientes; ingresos, ahorros y recursos materiales; habilidades, apariencia, salud, destrezas y otros recursos personales; y amor y sexo.

En una evaluación clínica completa se pregunta cómo van las cosas en cada ámbito: qué tiene, qué quiere, qué espera, qué teme, qué intenta hacer la persona; y los obstáculos, oportunidades, dilemas y decisiones pendientes sobre las actividades en ese dominio. Esto requiere sensibilidad clínica. Llamar la atención sobre las cosas que una persona quiere pero no tiene puede despertar malos sentimientos inútiles. Pero dedicar tiempo a analizar la situación en cada ámbito suele revelar problemas que nunca salen a relucir en las conversaciones generales sobre eventos estresantes: un hijo drogadicto; un cónyuge obeso adicto a los refrescos; una llamada telefónica de un amante anterior; una oportunidad de trabajo que se deja pasar para quedarse con la familia; un problema médico que llama la atención sobre la brevedad de la vida; una orden de arresto que impide socializar.

Tales problemas rara vez tienen fácil solución; si la tuvieran, la persona ya los habría resuelto. Muchos pueden caracterizarse como trampas sociales³⁷⁸. La gente hace grandes inversiones para crear ocupaciones, matrimonios, relaciones con otras personas, pertenencia a grupos y estatus en determinados ámbitos. Cuando las recompensas se desvanecen, crece la consideración de hacer un cambio, pero no es prudente abandonar impulsivamente una empresa vital importante; el pesimismo sobre las opciones podría ser útil para evitar volverse demasiado rápido en busca de un trabajo o una pareja diferentes³³⁹. Así pues, la gente se enfurece, lidiando con la insatisfacción y las decisiones difíciles a su manera. Los profesionales clínicos que conocen estos dilemas pueden trabajar con el paciente para intentar comprender gradualmente por qué la persona está atrapada en el dilema, y los costes, riesgos y oportunidades de las alternativas.

Es especialmente importante averiguar si el individuo está atrapado persiguiendo un objetivo inalcanzable, porque ésa es la situación depresogénica perfecta^{339,378,379}. Un estado de ánimo decaído normal retira el esfuerzo del dominio y motiva la espera o la consideración de alternativas. Si no hay alternativas posibles, o se han intentado y han fracasado, el sistema retira aún más la motivación, y el pesimismo anima a convertir el esfuerzo en una empresa más productiva. Sin embargo, las alternativas no siempre están disponibles. Cuando la probabilidad de éxito se desvanece tras años de intentar obtener un título, convertirse en un deportista profesional, abrir un restaurante, encontrar un trabajo mejor o con-

vencer a una pareja para casarse, rendirse demasiado rápido no es prudente. Pero persistir en la persecución de un objetivo inalcanzable hace que el estado de ánimo decaído ordinario se convierta en depresión clínica, que a su vez interfiere con la persecución del objetivo^{328,329,333,380-382}. Los estudios sobre este fenómeno muestran que la depresión suele desaparecer cuando se renuncia verdaderamente a un objetivo importante³⁸³, y que las personas capaces de renunciar a objetivos importantes están protegidas contra la depresión³⁸⁴. También está claro que el estado de ánimo no se ve influido por el éxito o el fracaso, sino por el ritmo de avance hacia un objetivo valioso³⁸⁵⁻³⁹⁰.

Si el marco anterior resulta relevante en un paciente concreto, la depresión puede describirse como un extremo de una respuesta normal. Esto puede animar a adoptar una postura más activa ante los síntomas, que fomente la colaboración a la hora de considerar circunstancias vitales y alternativas posiblemente relacionadas. Pero en otros casos este enfoque puede ser inadecuado. Algunos pacientes con depresión “endógena” están ansiosos por atribuir sus síntomas a problemas vitales actuales, incluso cuando la asociación temporal es débil. Y la idea de que los síntomas pueden ser útiles implica para algunos pacientes que no deben ser tratados. Por lo general, esa noción se puede descartar señalando la seguridad del alivio del dolor físico, o yendo más allá para describir el principio del detector de humo. Pero la sensibilidad clínica es esencial, así como una caracterización precisa del caso individual³⁹¹.

Las opciones de tratamiento y los mecanismos de acción también pueden describirse de forma diferente. A pesar de que los clínicos sofisticados evitan este esquema simplista, muchos pacientes consideran que su enfermedad está causada por un “desequilibrio químico”. En lugar de considerar que los medicamentos corrigen un desequilibrio, suele ser más útil que los pacientes piensen que los antidepresivos bloquean el dolor mental del mismo modo que la aspirina bloquea el dolor físico. Eso ayuda a tranquilizar a los pacientes que temen volverse adictos; ayuda a explicar por qué los medicamentos no provocan euforia; y ayuda a justificar que se soporten los efectos secundarios.

En psicoterapia, comprender los dilemas reales a los que se enfrenta una persona es esencial para encontrar y corregir los pensamientos distorsionados. Además, los pacientes que llegan a ver que el pesimismo injustificado y la baja autoestima pueden ser aspectos esperados de la depresión son más propensos a cooperar con el tratamiento cognitivo conductual en lugar de intentar constantemente justificar sus puntos de vista distorsionados.

Se necesitaría un documento completamente aparte para explorar las muchas formas en que el enfoque evolutivo puede hacer avanzar la psicoterapia. La terapia cognitiva en particular está madura para su integración con el pensamiento evolutivo^{237,301,392,393}. La psicodinámica todavía tiene que incorporar el principio de que los mecanismos de represión y defensa aumentan la aptitud^{394,395}. Y los tratamientos interpersonales modernos están empezando a incorporar nuevos hallazgos sobre cómo sanar las relaciones³⁹⁶⁻⁴⁰⁰.

Por último, un marco evolutivo puede ayudar a orientar la búsqueda de nuevos tratamientos. Por ejemplo, la prueba estándar de Porsolt, utilizada para identificar sustancias químicas susceptibles de reducir la depresión, mide cómo influye un fármaco en la duración de una rata nadando en un depósito de agua. Los fármacos antidepresivos alargan la natación. Pero las ratas que dejan de nadar no se ahogan; flotan con la nariz por encima del agua, una estrategia superior en el medio natural cuando la lucha activa provocaría un ahogamiento más rápido^{401,402}. Ampliar la búsqueda de antidepresivos para tener en cuenta la persistencia frente a obje-

tivos no recompensados puede ofrecer nuevas formas de identificar medicamentos efectivos, y las perspectivas evolutivas pueden hacer avanzar la psicofarmacología de forma más general⁴⁰³⁻⁴⁰⁵.

La ansiedad y los trastornos del estado de ánimo son solo la punta del iceberg de los problemas emocionales. Los excesos y las carencias pueden provocar anomalías en todas las emociones. Las emociones negativas deficientes, como la hipofobia y la falta de estado de ánimo decaído, se desatienden casi por completo; no es de extrañar, ya que pocos se quejan de tales problemas. Los excesos leves de emociones positivas son igualmente ignorados. El exceso de asco limita la vida de muchas personas. El aburrimiento excesivo puede ser paralizante. El enamoramiento romántico intenso y repentino es un estado desesperadamente intenso y problemático, mientras que la incapacidad para experimentar el amor romántico puede arruinar las relaciones. Un marco evolutivo alienta la expansión del enfoque actual sobre los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad para considerar también los trastornos de otras emociones y otros tratamientos que pueden ayudar.

USO Y ABUSO DE SUSTANCIAS

La mayor parte de nuestra investigación y conocimiento sobre el abuso de sustancias versa sobre por qué algunas personas sucumben y otras no, y sobre qué tratamientos son más efectivos. Esas son las preguntas habituales. Sin embargo, una perspectiva evolutiva llama la atención sobre otras más: ¿Por qué las plantas producen drogas psicotrópicas? ¿Son las motivaciones humanas para consumir sustancias un epifenómeno de motivaciones moldeadas por otras razones, o son adaptaciones moldeadas porque consumir drogas aumenta la aptitud? ¿Por qué algunas personas son mucho más vulnerables a la adicción que otras? ¿Por qué la mayoría de la gente confía tanto en que puede consumir drogas y dejarlas cuando quiera?

Las plantas fabrican sustancias psicoactivas para disuadir a los herbívoros^{406,407}. Las sustancias químicas que alteran el sistema nervioso de los herbívoros son especialmente comunes, porque pequeñas dosis pueden tener grandes efectos. Un ratón que se coma un grano de café probablemente morirá; un ungulado que masque tabaco probablemente enfermará y no volverá a hacerlo. Sin embargo, se produce una carrera armamentista: la selección da forma a herbívoros que pueden hacer frente a las toxinas, lo que crea una selección de nuevas toxinas que pueden disuadir mejor a los herbívoros y quizás dar ventajas a los especialistas que las pueden tolerar. La oruga de la mariposa monarca ha desarrollado la capacidad de alimentarse de algodoncillo y almacenar sus toxinas, haciendo que orugas y mariposas resulten desagradables para las aves. Los humanos son omnívoros que hacen frente a diversas toxinas dirigiendo los productos del tubo digestivo al hígado, donde las enzimas destruyen la mayoría de toxinas antes de que la alimentación pase a la circulación general.

La explicación de la vulnerabilidad al abuso de sustancias parte de la observación de que los seres humanos han consumido drogas psicoactivas durante miles de años: alcohol durante 5.000⁴⁰⁸, tabaco durante 2.000⁴⁰⁹; opiáceos, cafeína y coca durante casi el mismo tiempo. Diferentes drogas inducen diferentes estados con diferentes beneficios. Para la cafeína es el estado de alerta; para la nicotina, la calma y el estado de alerta; para el alcohol, la desinhibición y la conexión social; para el cannabis, el placer y la calma; para los opiáceos, la euforia y el alivio del dolor; para la cocaína y las anfetaminas, el placer y la concentración energética; para los

psicodélicos, experiencias intensas de diversos tipos. Dada esta diversidad de acciones de las drogas, muchos factores serán relevantes, todos dentro de la explicación general de que los humanos son inteligentes y aprenden rápidamente a repetir comportamientos que reportan beneficios; esos comportamientos incluyen fabricar y vender drogas, así como consumirlas.

Otros animales también consumen sustancias⁴¹⁰, pero solo los humanos han descubierto formas de concentrar y administrar sustancias químicas de modo que aumenten las emociones positivas, disminuyan las negativas y proporcionen experiencias que de otro modo no serían posibles. Parte del consumo de drogas es planificado e instrumental; por ejemplo, tomar café para mantenerse despierto y completar una tarea. Otras se planifican por placer, como beber con amigos. Pero muchas sustancias psicoactivas actúan sobre la motivación y los mecanismos de aprendizaje para aumentar la ingesta de forma constante en el patrón de retroalimentación positiva que llamamos adicción. La mayoría inducen sentimientos positivos, al menos al principio, pero los sistemas de gusto que median en el placer subjetivo solo son parcialmente congruentes con los sistemas de deseo que motivan el comportamiento⁴¹¹. Así pues, lo que empieza como una simple búsqueda de placer suele derivar en un consumo compulsivo de drogas que apenas produce placer.

Los mecanismos de refuerzo que mantienen el comportamiento de consumo de drogas están ahí por buenas razones: el aprendizaje es una adaptación que induce a repetir comportamientos que aumentan la aptitud⁴¹². Sin embargo, el sistema no puede distinguir entre un orgasmo real y el subidón provocado por la estimulación de la droga sobre los receptores de dopamina.

El sistema de recompensa es suficiente para mantener el consumo de drogas, pero los síntomas de abstinencia dificultan el abandono. La estimulación continua con una droga induce la desensibilización adaptativa de los receptores, por lo que la retirada de la droga deja al receptor incapaz de activar los procesos ulteriores, lo que provoca molestias que van desde los dolores de cabeza de la abstinencia de la caféina hasta los ataques epilépticos durante la abstinencia del alcohol.

La mayoría de las personas confían en que pueden controlar su comportamiento. Esta falsa creencia aumenta enormemente el riesgo de abuso de sustancias. Cuando empiezan a consumir drogas o alcohol, la gente cree que puede dejarlo cuando quiera. Dependiendo de la droga, muchas personas pueden dejar de consumir, haciendo que el riesgo parezca abstracto. Pero las decisiones conscientes influyen poco en el comportamiento. Muchas personas dejan de consumir durante un tiempo, para demostrarse a sí mismas que controlan la situación, antes de volver a caer en un patrón de consumo creciente. Al igual que en muchos trastornos del comportamiento, los circuitos de retroalimentación positiva son la raíz del problema. El aumento del consumo modifica el cerebro de forma que conduce a un mayor consumo. Por si fuera poco, el abuso de sustancias destruye el trabajo, la familia y otras fuentes de satisfacción, de modo que el placer pronto solo puede obtenerse a partir de las sustancias.

En resumen, la explicación evolutiva estándar del abuso de sustancias es que las sustancias novedosas pueden secuestrar los mecanismos de aprendizaje que nunca estuvieron protegidos de los efectos de las drogas, porque estas no estuvieron disponibles de forma fiable durante la mayor parte de nuestra historia evolutiva⁴¹³⁻⁴¹⁶. Desde esta perspectiva, el abuso de drogas es producto de un desajuste entre los sistemas evolucionados de control del comportamiento y la fácil disponibilidad de sustancias y vías de administración que no estaban presentes de forma regular en nues-

tra historia evolutiva. No se trata de una adaptación, sino de un epifenómeno derivado de los efectos de las drogas sobre nuestros mecanismos de motivación mediados químicamente.

La explicación alternativa es que la selección natural ha moldeado sistemas que motivan el consumo de algunas drogas porque han proporcionado una ventaja selectiva a nuestros antepasados. E.H. Hagen y cols. han argumentado durante mucho tiempo que los individuos pueden haber obtenido ventajas selectivas al buscar y consumir drogas, especialmente nicotina^{417,418}. De hecho, la nicotina es un antihelmíntico eficaz que los humanos pueden utilizar para desparasitarse⁴¹⁹. La cuestión interesante es si esos beneficios aumentaron las conexiones entre los receptores nicotínicos y las vías de refuerzo de forma que aumentaron la supervivencia, reproducción y recompensas de fumar.

Las mutaciones que aumentaron nuestra capacidad para metabolizar el alcohol surgieron hace unos 10 millones de años, más o menos cuando nuestros antepasados descendieron de los árboles y empezaron a comer más fruta demasiado madura en el suelo⁴²⁰. Quienes tenían preferencia por el alcohol y una mayor capacidad para metabolizarlo habrían ganado ventaja, pero ¿eran esas ventajas solo calorías extra? Varios autores han sugerido recientemente que el consumo de alcohol puede haber facilitado el surgimiento de la civilización, o al menos la consolidación de lazos entre los miembros del grupo⁴²¹⁻⁴²³, porque la liberación de inhibiciones aumenta los vínculos. Las conversaciones en torno a la bebida pueden ser especialmente útiles⁴²⁴. Estas interesantes hipótesis son difíciles de confirmar.

¿Cómo puede ser útil todo esto en la clínica? Enseñar a la gente que su comportamiento no está tan bajo su control consciente, como creen, proporcionaría una fuerte protección, pero la gente se resiste a renunciar a esa creencia. Sería maravilloso si pudiéramos prevenir el consumo inicial de drogas diciéndoles a los jóvenes que la selección natural nunca dio forma a mecanismos para protegernos contra la adicción, pero los jóvenes son notoriamente resistentes a los consejos de sus mayores, posiblemente por la buena razón evolutiva de evitar la manipulación⁴²⁵⁻⁴²⁷. Sin embargo, una perspectiva evolutiva del abuso de sustancias puede ayudar a aliviar el estigma y fomentar la cooperación con el tratamiento. Comprender los círculos viciosos que intensifican la adicción ayuda en la difícil tarea de encontrar formas de detenerlos.

Se ha investigado mucho sobre por qué algunos individuos son más vulnerables al abuso de sustancias que otros^{428,429}. El riesgo es hereditario en un rango que va del 72% para la caféina, al 50% para el alcohol y al 3-40% para alucinógenos y opioides⁴³⁰. Pero una puntuación de riesgo poligénico predice solo alrededor del 3% de la varianza, y los individuos en el decil más alto tienen riesgos no significativamente diferentes a los de deciles adyacentes⁴³¹. Solo hay un solapamiento moderado entre los riesgos de abuso de diferentes drogas, por lo que la noción de una personalidad que busca drogas solo se admite parcialmente⁴³¹.

Los hombres son más vulnerables que las mujeres. No está claro si esto se debe a la tendencia general de los hombres a asumir más riesgos, a los riesgos para el feto de consumir drogas durante el embarazo o a algo más⁴³². También se ha sugerido que tomar drogas y beber en exceso pueden ser muestras de vigor para impresionar a posibles parejas. Aunque esto puede ser ocasionalmente un motivo próximo, parece poco probable que haya sido una fuerza de selección que aumentara la motivación para el consumo de drogas.

La influencia de los factores ambientales es evidente. Los individuos con pocas fuentes de placer en su vida son más propensos a recurrir a las drogas para compensar el déficit. Los que sufren

angustia social o dolor físico pueden aliviarse con las drogas. Ambos grupos son especialmente propensos a quedar atrapados en un ciclo de retroalimentación positiva. Una serie de experiencias vitales pueden influir en estos factores: abuso temprano, trato injusto, privación, lesiones o simplemente encontrarse en una situación vital desafortunada⁴³³.

En cuanto a las diferencias genéticas que influyen en la vulnerabilidad, una perspectiva evolutiva sugiere que no se trata de defectos, sino de variaciones menores que probablemente tuvieron poca influencia en la aptitud hasta generaciones recientes^{434,435}. Sin embargo, esas variaciones podrían haber influido en el comportamiento normal en el entorno ancestral, por ejemplo, afectando a las estrategias de búsqueda de alimento. Si esto se confirma, puede haber implicaciones en cuanto al desarrollo de pruebas de comportamiento destinadas a predecir la vulnerabilidad al abuso de sustancias.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

La investigación sobre los trastornos de la conducta alimentaria ilustra las limitaciones de buscar solo mecanismos próximos y las oportunidades y dificultades asociadas con la búsqueda de explicaciones evolutivas. Los trastornos de la conducta alimentaria, los más mortales de todos los trastornos mentales, presentan una importante superposición de síntomas, y su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas, sobre todo en los países desarrollados⁴³⁶.

Algunos estudios que defienden la primacía de los factores genéticos⁴³⁷ sugieren que muchos pacientes simplemente pierden el interés por comer, pero esto no concuerda con la evidencia de que la preocupación por la delgadez y las dietas precede a los trastornos de la conducta alimentaria en la mayoría de los casos⁴³⁸. Un GWAS realizado en más de 70.000 individuos reveló ocho loci con influencias estadísticamente significativas en el riesgo de anorexia nerviosa, pero las magnitudes de efectos eran minúsculas⁴³⁹ y una puntuación poligénica que incluía toda la información genética disponible explicaba solo el 1,7% de la variación en el riesgo⁴⁴⁰. Por consiguiente, es poco probable que las influencias genéticas en la anorexia nerviosa sean anomalías; probablemente sean el resultado de la variación natural en rasgos psicológicos como la escrupulosidad y el neuroticismo, que pueden mediar en el riesgo en entornos modernos.

Las explicaciones evolutivas propuestas para los trastornos de la conducta alimentaria son diversas y confusas. Por ejemplo, algunos estudios han planteado que la alimentación restrictiva podría ser una estrategia evolucionada para posponer la reproducción hasta que se disponga de más recursos físicos o sociales^{441,442}. Sin embargo, la selección natural ha dado forma a un sistema mucho más eficiente y sutil para desactivar el ciclo reproductivo cuando es poco probable que un embarazo dé lugar a una descendencia superviviente. Cuando los altos niveles de gasto energético no se equilibran con un aporte suficiente, el sistema revierte la hormona foliculostimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) a niveles prepuberales, deteniendo el ciclo reproductivo incluso con pesos corporales normales⁴⁴³. Esta es la razón por la que el ciclo se detiene en algunas deportistas durante los periodos de entrenamiento intenso. Este sistema funciona bien por sí solo; no necesita ser aumentado por una restricción alimentaria que probablemente sería mortal en tiempos de hambruna.

La hipótesis de la “adaptación para huir de la hambruna” sostiene que los elevados niveles de ejercicio que persiguen algunos

pacientes con anorexia nerviosa podrían ser una estrategia evolucionada que motiva la huida de una zona de hambruna a otros lugares donde la comida está más disponible⁴⁴⁴. Sin embargo, las personas con anorexia no hacen ejercicio para encontrar comida, sino para mantener un peso corporal bajo. Hacer ejercicio mientras se pasa hambre no es una adaptación, sino un aspecto de una enfermedad. La mayoría de los estudios sobre personas hambrientas refieren letargo, no actividad intensa⁴⁴⁵.

Otra interpretación de la anorexia nerviosa como adaptación propone que es inducida por la competencia mujer-mujer por estatus en un grupo. Sugiere que una mujer puede evitar los ataques de otras mujeres de mayor estatus perdiendo peso y demostrando así que no está compitiendo por pareja y que, por tanto, no es una amenaza⁴⁴⁶. Sin embargo, hay otras formas más directas y seguras de mostrar sumisión.

R.T. Abed y cols.^{447,448} destacan la competencia entre mujeres por tener formas corporales que las hagan deseables. En las sociedades ancestrales, el considerable esfuerzo físico necesario para conseguir alimentos limitados hacía que las variaciones en la forma corporal fueran escasas. En los entornos modernos, las preferencias alimentarias humanas han dado forma a industrias que proporcionan fácil acceso a alimentos baratos con cualquier combinación de grasa, sal, azúcar, proteína, sabor y textura que la gente prefiera. La epidemia de obesidad resultante hace que la apariencia sea más importante que nunca en la competición sexual. El efecto se ve magnificado por la representación que hacen los medios de comunicación de formas corporales que son caricaturas de extremos idealizados. La dieta restrictiva parece una estrategia obvia para conseguir una buena pareja y también para ganar admiración por el autocontrol. Esta hipótesis de la competencia sexual ofrece una explicación convincente para las dietas extremas y su excesiva prevalencia en las mujeres de las sociedades modernas, pero no explica completamente los trastornos alimentarios iniciados por hacer dieta por otros motivos, la bulimia, ni por qué el sistema de control alimentario es tan vulnerable al mal funcionamiento.

El sistema de control de la alimentación se creó para garantizar la protección contra la inanición a cambio de evitar los riesgos de ser pesado y lento. El hambre es la fuerza de selección más potente, por lo que la protección contra la obesidad es relativamente débil. Sin embargo, Nettle y cols.⁴⁴⁹ señalan que la selección natural ha dado forma a un sistema que ajusta el almacenamiento de grasa a la disponibilidad de alimentos. Cuando el suministro de alimentos es suficiente y fiable, las reservas calóricas adicionales son una carga inútil. Cuando el suministro de alimentos es limitado o errático, el sistema motiva la búsqueda de alimentos, su consumo rápido y aumentar el punto de ajuste del peso corporal para proporcionar un seguro contra la inanición.

La restricción calórica severa despierta la respuesta de protección contra el hambre, pero los intentos de bloquear sus efectos pueden iniciar un ciclo de retroalimentación positiva que descontrola el sistema⁴⁵⁰. Los esfuerzos intensos de restricción calórica acaban inevitablemente en episodios de descontrol alimentario que magnifican el miedo a la obesidad y motivan compromisos redobladamente para restringir la ingesta. El aumento del punto de ajuste del peso amplifica el miedo. Esto se combina con una mayor sensación de hambre cuando el peso es mayor que antes, lo que hace que el sistema se des controle.

La mayoría de personas vuelven a sus hábitos alimentarios y a su peso habituales tras un periodo de desviación en cualquier dirección. Algunas persisten en los patrones de atracones y purgas que caracterizan a la bulimia. Algunas controlan su alimentación, o

al menos su peso, mediante restricciones, purgas, ejercicio extremo y la preocupación por la alimentación y el peso corporal que caracterizan a la anorexia nerviosa.

Estas ideas deberían ser útiles para prevenir los trastornos de la conducta alimentaria, así como en su tratamiento. Aprender que una restricción calórica severa puede finalmente resultar en un aumento de peso debería ser un potente antídoto contra los patrones de conducta que inician los trastornos de la conducta alimentaria. Sin embargo, como en el caso del abuso de sustancias, la creencia de que la determinación consciente puede controlar el comportamiento hace que sea difícil convencer a las personas de que simplemente decidir dejar de comer no es necesariamente una ruta hacia la delgadez persistente. Una vez establecidos, los trastornos de la conducta alimentaria son mucho más difíciles de controlar, porque dan lugar a un sentimiento de identidad que se enreda con la alimentación y el peso corporal, a un sentimiento de superioridad frente a los que tienen menos autocontrol y a la determinación de desafiar a los padres que están desesperados por conseguir que su hijo coma.

LA PERSISTENCIA DE LA VARIACIÓN GENÉTICA DELETÉREA

La persistencia de alelos causantes de enfermedades frente a la selección natural se ha reconocido como una paradoja desde los orígenes de la genética evolutiva⁴⁵¹. Las explicaciones propuestas han sido objeto de debate durante décadas, pero su resolución parece ahora al alcance de la mano, gracias a los nuevos conjuntos de datos y métodos genéticos recientemente disponibles. A continuación, nos centraremos en la esquizofrenia porque es el trastorno que ha generado más interés e investigación, pero los principios generales también son relevantes para otros trastornos.

Tan recientemente como en el cambio de milenio, existía la esperanza de que pronto encontraríamos los genes responsables de enfermedades altamente hereditarias como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, pero estas expectativas se han visto constantemente frustradas. En lugar de proceder de variantes comunes con grandes efectos que codifican proteínas, la mayor parte del riesgo surge de miles de alelos no codificantes con efectos diminutos¹³³. La prevalencia de las variantes es inversamente proporcional a la magnitud de su efecto, un patrón consistente con la selección purificadora que elimina más rápidamente las mutaciones con efectos mayores que las que tienen efectos menores⁴⁵². En lugar de estar localizados en algunos cromosomas, los loci asociados a la esquizofrenia están dispersos por todo el genoma, con un número en cada cromosoma proporcional al tamaño del cromosoma⁴⁵³.

Ahora, con muestras de mayor tamaño y nuevos métodos familiares, se están buscando y encontrando variantes raras con mayores efectos, especialmente variantes en el número de copias y mutaciones *de novo*⁴⁵⁴. Se calcula que estas variantes solo representan alrededor del 20% de la heredabilidad de la esquizofrenia, pero podrían identificar circuitos neuronales relevantes y, posiblemente, sugerir nuevos tratamientos. A medida que se avanza en la identificación de todas las variantes que aumentan el riesgo de esquizofrenia, cabe plantearse una gran pregunta: ¿encontrarlas todas proporcionará una explicación completa de la esquizofrenia? Lo más probable es que también sea necesario comprender por qué la mente es vulnerable al modo de fallo de la esquizofrenia. Es posible que se trate simplemente del síndrome resultante de un determinado patrón de desarrollo desorganizado del cerebro. Sin

embargo, también es posible que la vulnerabilidad sea el resultado de un rasgo empujado a un pico de rendimiento a pesar de los riesgos de fracaso asociados.

Para las funciones de aptitud con un borde de precipicio, la selección natural empujará el rasgo hasta el punto cercano al pico que maximiza la transmisión de genes en múltiples generaciones, a pesar de la baja aptitud experimentada por los pocos individuos con valores al borde del precipicio^{455,456}. La situación se vuelve más interesante si se tiene en cuenta que se espera una oscilación entre el valor que maximiza la aptitud en una sola generación, a pesar de los costes para la descendencia, y el valor que maximiza la transmisión de genes en múltiples generaciones.

También se han desvanecido las esperanzas de que determinadas constelaciones genéticas definieran trastornos específicos. La distinción diagnóstica entre esquizofrenia y trastorno bipolar resulta ser mucho menos nítida de lo que se suponía. Su correlación genética del 72% se debe a los numerosos alelos que aumentan el riesgo de ambos trastornos²⁹⁹. Las correlaciones genéticas son omnipresentes en todos los trastornos mentales, mucho más que en los neurológicos^{299,457}. Sin embargo, se trata de un campo en rápido desarrollo, y los métodos actuales no tienen en cuenta el papel del apareamiento selectivo a la hora de sobreestimar las correlaciones genéticas⁴⁵⁸.

Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que el equilibrio mutación-selección es responsable de la persistencia de la mayoría de alelos causantes de enfermedades. Cada ser humano tiene unas 70 mutaciones que no están presentes en sus progenitores, una de las cuales, por término medio, se encuentra en una región codificante de proteínas. Las nuevas mutaciones beneficiosas son extremadamente raras. Las deletéreas se eliminan con una velocidad proporcional a su reducción de la aptitud, pero otras nuevas las sustituyen, manteniendo el equilibrio entre mutación y selección.

Sin embargo, siguen planteándose interesantes cuestiones evolutivas. ¿Se mantienen por selección algunos alelos que dan ventajas en algunos individuos o situaciones que equilibran sus costes en otros? ¿Se asocia una mayor inteligencia o creatividad con algunos alelos de la esquizofrenia, el autismo o el trastorno bipolar? ¿Los alelos con funciones inmunitarias que contribuyen a moldear el cerebro en desarrollo protegen también de las infecciones?

Todas estas cuestiones son interesantes, pero la pregunta evolutiva más importante es por qué ciertos sistemas son tan vulnerables a fallar de formas típicas. ¿Son algunos sistemas intrínsecamente vulnerables al fracaso porque han sido diseñados para alcanzar un pico de rendimiento adyacente al borde de un precipicio donde la aptitud cae en picado? ¿Están diseñados algunos sistemas de control para obtener grandes ganancias a pesar del riesgo inevitable de inestabilidad? Responder estas preguntas es un importante proyecto a largo plazo.

Las puntuaciones de riesgo poligénico para el trastorno bipolar y la esquizofrenia pueden predecir las puntuaciones de creatividad⁴⁵⁹, pero es muy difícil saber si las medidas de creatividad pueden confundirse con los tipos de trabajos disponibles para personas con trastornos graves. La capacidad cognitiva puede medirse de forma más fiable. De 75 loci genómicos asociados conjuntamente con la esquizofrenia y la inteligencia, el 81% se asoció con un menor rendimiento cognitivo, mientras que de 12 alelos asociados con el trastorno bipolar y la inteligencia, el 75% se asoció con un mayor rendimiento⁴⁶⁰. Son pistas intrigantes de un misterio no resuelto.

Un enfoque diferente considera el posible papel de la selección rápida de rasgos que se hicieron útiles durante la gran transición

al nicho sociocultural en los últimos cientos de miles de años. T.J. Crow escribió extensamente sobre la posibilidad de que la psicosis fuera el precio que pagamos por la capacidad de lenguaje^{461,462}. Ahora estamos a punto de confirmar que algunos problemas de salud pueden atribuirse a transiciones importantes y desgarradoras en las que un nuevo nicho o estrategia selecciona fuertemente rasgos que hacen que otros rasgos sean vulnerables debido a restricciones anatómicas, fisiológicas o pleiotrópicas. El ejemplo es la transición a la bipedestación y su legado de vulnerabilidad a las hernias, hemorroides, dolor de espalda, dolor de rodilla, fascitis plantar, varices y torsión omental⁴⁶³. Resulta doloroso imaginar lo prevalentes que debieron ser estos problemas en el primer millón de años de bipedestación. La desgarradora transición al nicho social cognitivo puede haber creado problemas aún más graves, teniendo en cuenta las interacciones dependientes de la vía de múltiples alelos que influyen en las vías de desarrollo cerebral⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁶. Imaginemos que un nuevo alelo cambia los gradientes químicos que influyen en la migración neuronal durante el desarrollo cerebral de forma que se obtiene un beneficio, quizá algo como una vocalización más expresiva. Si esto proporciona una ventaja selectiva neta, el alelo será seleccionado, a pesar de los efectos negativos que alteren ligeramente otras múltiples adaptaciones que evolucionaron previamente.

Un modelo propuesto recientemente⁴⁶⁷ sugiere que el desarrollo del cerebro social, el lenguaje y las funciones cognitivas de alto orden transformaron muchos alelos neutros en alelos de riesgo para la esquizofrenia. Hace unos 100.000-150.000 años, se produjo un “punto de inflexión” cuando el número de esos alelos se estabilizó. Entonces comenzó un declive constante debido a la selección natural, que también aumentó la proporción de alelos protectores. Esta hipótesis está respaldada por la evidencia de que los alelos más antiguos tienen más probabilidades de aumentar el riesgo de esquizofrenia y los más nuevos de disminuirlo, y por alguna evidencia epidemiológica que indica que la incidencia de la esquizofrenia está disminuyendo³¹⁷.

CONCLUSIONES

La principal conclusión de este resumen es sencilla: la biología evolutiva es una ciencia básica que tiene mucho que aportar a la psiquiatría. Proporciona un marco científico que falta en psiquiatría pero que es fundamental para el resto de ciencias del comportamiento. No es una alternativa a la búsqueda de mecanismos cerebrales; es un marco complementario que puede integrar diversos enfoques bio-psico-sociales. No es un nuevo método de tratamiento, pero ayuda a todos los métodos de tratamiento al situar los trastornos emocionales en el contexto del funcionamiento normal. Para los pacientes, esto reduce el estigma y las tendencias a autoidentificarse como personas enfermas. Para los profesionales clínicos, ofrece nuevas formas de describir los trastornos mentales y el funcionamiento de los tratamientos. Para los investigadores, ofrece nuevas preguntas cuyas respuestas inspirarán nuevos enfoques en la investigación de los mecanismos cerebrales. Estos beneficios prácticos de la psiquiatría evolutiva están listos para su aplicación, pero hay que considerar una posible conclusión más amplia.

¿Un nuevo paradigma?

Los llamamientos a una nueva orientación de la psiquiatría han hecho eco desde hace décadas, pero los nuevos datos les confieren

mayor urgencia. Hace cincuenta años, este campo decidió emular al resto de la medicina y encontrar las anomalías específicas que causan los trastornos mentales. Se esperaba que las categorías del DSM-III fueran reemplazadas cuando se encontraran las anomalías cerebrales causantes. La búsqueda subsiguiente ha producido nuevos y vastos conocimientos sobre los mecanismos cerebrales y muchas diferencias estadísticamente significativas en los cerebros de los pacientes en comparación con los controles, pero no se ha detectado ninguna anomalía específica que explique ningún trastorno mental importante, y no se ha desarrollado ninguna prueba biológica que pueda diagnosticar ningún trastorno. Los nuevos datos confirman que los genes influyen en el riesgo de padecer muchos trastornos mentales, pero la mayoría de las influencias proceden de variantes comunes que aumentan el riesgo en menos del 1%, y sus efectos no son específicos de un trastorno. Muchos líderes de investigación han reconocido que las estrategias actuales de investigación están fallando^{468,469}, pero la mayoría de los nuevos enfoques sugeridos siguen asumiendo que los trastornos mentales están causados por anomalías cerebrales específicas que podemos encontrar y utilizar para definir enfermedades concretas.

La búsqueda de estas anomalías se ha basado en una tácita visión creacionista del cuerpo como una máquina con partes definidas que tienen funciones específicas y conexiones simples que fueron previstas por un diseñador sensato²⁶⁸. Una perspectiva evolutiva sugiere que la complejidad de los sistemas orgánicos no solo es mayor que la de los sistemas diseñados, sino que es diferente en especie. Una función se distribuye entre muchas partes, una parte puede cumplir muchas funciones, y los sistemas de control orgánico son redes integradas de conexiones recursivas que hacen que los sistemas orgánicos sean más robustos que los sistemas diseñados⁴⁷⁰⁻⁴⁷², pero también vulnerables al fracaso porque operan en entornos nuevos, porque están moldeados para maximizar la aptitud a expensas de la salud, y porque están plagados de compensaciones que aumentan el rendimiento a costa de la robustez^{7,473}. En cuanto a los cerebros, son maravillas improvisadas, no del diseño, sino de la selección natural, que los hace vulnerables porque cada variante genética que mejora una función y la aptitud general puede alterar muchas otras.

Los distintos loci cerebrales tienen funciones diferentes, pero no son tan específicos como nos gustaría. Por ejemplo, la amígdala se ha descrito durante mucho tiempo como la fuente del miedo, pero nuevas investigaciones demuestran que “la amígdala no es necesaria para la experiencia del miedo” y que “definir las funciones cerebrales de forma impactante no es trivial y equivale a averiguar cómo medir algo que a menudo todavía no entendemos completamente”⁷⁴⁷⁴.

La psiquiatría evolutiva puede ofrecer un nuevo paradigma. Plantea preguntas diferentes, ofrece distintos tipos de explicaciones y contempla los trastornos de una forma nueva. Es fundamental identificar las emociones negativas como síntomas adaptativos propensos a la desregulación. Sugiere que los criterios diagnósticos para la ansiedad y la depresión que ignoran las posibles causas son tan inválidos como un diagnóstico de “trastorno de la tos” que no busca neumonía o alergias. Considera los trastornos del comportamiento como productos de fallos del sistema de control en lugar de lesiones cerebrales específicas. Y se pregunta por qué algunos sistemas son especialmente vulnerables al fallo por muchas causas diferentes, del mismo modo que la medicina interna entiende los múltiples factores que pueden contribuir a la insuficiencia cardíaca.

Este paradigma no será bien acogido rápidamente por varias razones. La primera es que pocos profesionales o investigadores de

salud mental saben mucho sobre biología evolutiva; muchos todavía no se dan cuenta de que se necesitan explicaciones evolutivas además de explicaciones próximas. La segunda es que el trabajo en este campo es excepcionalmente difícil, en gran parte debido a la confusión conceptual sobre cuáles son los objetos apropiados de la explicación evolutiva. Las especulaciones sobre los posibles beneficios de enfermedades y rasgos que solo están presentes en algunos individuos suelen ser tan intrigantes que se difunden ampliamente a pesar de ser falsas.

Sin embargo, una tercera explicación puede ser la más importante. Resulta desesperadamente decepcionante tener que reconocer que la complejidad orgánica es un banco enmarañado que desafía la descripción mediante las simples cajas y flechas que tanto ansiamos. Nos encanta la ciencia cuando simplifica. Pero una visión evolutiva de los trastornos mentales revela un mundo turbio de complejidad orgánica que carece de los límites nítidos y las funciones específicas que satisfacen nuestra ansia de orden.

Hablar de paradigmas puede ser prematuro para un campo naciente que recién ahora está encontrando su equilibrio. Descubrir lo que la psiquiatría evolutiva puede lograr y cómo puede ayudar requerirá el trabajo de muchas personas durante muchas décadas. El siguiente paso es proporcionar a clínicos e investigadores los principios evolutivos básicos que fundamentan el resto de la biología del comportamiento, junto con estrategias para aplicarlos de forma crítica para comprender y tratar mejor los trastornos mentales. Este trabajo es un primer paso en esa dirección.

AGRADECIMIENTOS

El autor quiere agradecer a K. Boomsma, G. Guaiana, S. Stearns, M. Maj y C. Stonnington sus útiles comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcock J. The triumph of sociobiology. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Alcock J. Animal behavior: an evolutionary approach, 10th ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2013.
- Davies NB, Krebs JR, West SA. An introduction to behavioural ecology. Hoboken: Wiley, 2012.
- Westneat DF, Fox CW (eds). Evolutionary behavioral ecology. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- Hogstedt G. Evolution of clutch size in birds: adaptive variation in relation to territory quality. *Science* 1980;210:1148-50.
- Gluckman PD, Beedle A, Hanson M. Principles of evolutionary medicine. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- Nesse RM. Maladaptation and natural selection. *Q Rev Biol* 2005;80:62-70.
- Nesse RM. Ten questions for evolutionary studies of disease vulnerability. *Evol Appl* 2011;4:264-77.
- Perlman RL. Why disease persists: an evolutionary nosology. *Med Health Care Philos* 2005;8:343-50.
- Stearns SC, Medzhitov R. Evolutionary medicine. Sunderland: Sinauer Associates, 2016.
- Abed RT, St. John-Smith P (eds). Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health. Cambridge: Cambridge University Press, 2022.
- Brüne M. Textbook of evolutionary psychiatry and psychosomatic medicine, Vol 1. Oxford: Oxford University Press, 2016.
- Brüne M, Belsky J, Fabrega H et al. The crisis of psychiatry – insights and prospects from evolutionary theory. *World Psychiatry* 2012;11:55-7.
- Brüne M, Palanza P, Parmigiani S et al. Quo vadis psychiatry? Why it is time to endorse evolutionary theory. *J Nerv Ment Dis* 2022;210:235-45.
- Nesse RM. Evolutionary foundations for psychiatric research and practice. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds). Comprehensive textbook of psychiatry, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2017:769-80.
- Nesse RM. Good reasons for bad feelings: insights from the frontier of evolutionary psychiatry. Boston: Dutton, 2019.
- Cook LM, Mani GS, Varley ME. Postindustrial melanism in the peppered moth. *Science* 1986;231:611-3.
- Bumpus HC. The elimination of the unfit as illustrated by the introduced sparrow, *Passer domesticus*. *Biological Lectures from the Marine Biological Laboratory of Woods Holl* 1899;6:209-26.
- Perlman RL. An evolutionary view of homeostasis: bioenergetics, life history theory, and responses to pregnancy. In: Schulkin J, Power M (eds). Integrating evolutionary biology into medical education: for maternal and child healthcare students, clinicians, and scientists. Oxford: Oxford University Press, 2019:119-31.
- Schulkin J, Sterling P. Allostasis: a brain-centered, predictive mode of physiological regulation. *Trends Neurosci* 2019;42:740-52.
- Sterling P. What is health?: Allostasis and the evolution of human design. Cambridge: MIT Press, 2020.
- Kirkwood TB, Rose MR. Evolution of senescence: late survival sacrificed for reproduction. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 1991;332:15-24.
- Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 1957;11:398-411.
- Ågren JA. The gene's-eye view of evolution. Oxford: Oxford University Press, 2021.
- Boomsma K. Domains and major transitions of social evolution. Oxford: Oxford University Press, 2022.
- Cohen MP, George C, Williams and evolutionary literacy. Berlin: Springer, 2022.
- Frank SA. Natural selection. III. Selection versus transmission and the levels of selection. *J Evol Biol* 2012;25:227-43.
- Maynard Smith J. Group selection and kin selection. *Nature* 1964;201:1145-7.
- Maynard Smith J, Harper DG. The evolution of aggression: can selection generate variability? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1988;319:557-70.
- Williams GC. Adaptation and natural selection: a critique of some current evolutionary thought. Princeton: Princeton University Press, 1966.
- West SA, Griffin AS, Gardner A. Social semantics: how useful has group selection been? *J Evol Biol* 2008;21:374-85.
- Chitty D. Do lemmings commit suicide? Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Hamilton WD. The genetical evolution of social behavior I, and II. *J Theor Biol* 1964;7:1-52.
- Frank SA. Natural selection. VII. History and interpretation of kin selection theory. *J Evol Biol* 2013;26:1151-84.
- Griffin AS, West SA. Kin selection: fact and fiction. *Trends Ecol Evol* 2002;17:15-21.
- Lehmann L, Keller L, West S et al. Group selection and kin selection: two concepts but one process. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6736-9.
- Queller DC, Strassmann JE. Kin selection. *Curr Biol* 2002;12:R832.
- West-Eberhard MJ. The evolution of social behavior by kin selection. *Q Rev Biol* 1975;50:1-33.
- Ågren JA, Haig D, McCoy DE. Meiosis solved the problem of gerrymandering. *J Genet* 2022;101:38.
- Austin B, Trivers R, Burt A. Genes in conflict: the biology of selfish genetic elements. Cambridge: Harvard University Press, 2009.
- Haig D. Paradox lost: concerted evolution and centromeric instability. *BioEssays* 2022;44:2200023.
- Hurst LD. Selfish centromeres and the wastefulness of human reproduction. *PLoS Biol* 2022;20:e3001671.
- Nesse RM. Why a lot of people with selfish genes are pretty nice – Except for their hatred of The Selfish Gene. In: Grafen A, Ridley M (eds). Richard Dawkins – How a scientist changed the way we think. London: Oxford University Press, 2008:203-12.
- Paradis JG, Williams GC. Evolution and ethics: T.H. Huxley's evolution and ethics with new essays on its Victorian and sociobiological context. Princeton: Princeton Legacy Library, 1989.
- Apicella CL, Silk JB. The evolution of human cooperation. *Curr Biol* 2019;29:R447-50.
- Axelrod RM. The evolution of cooperation. New York: Basic Books, 1984.
- Axelrod RM. The complexity of cooperation: agent-based models of competition and collaboration. Princeton: Princeton University Press, 1997.
- Barash DP. Sociobiology and behavior. Amsterdam: Elsevier, 1977.
- Bowles S, Gintis H. The evolution of strong reciprocity: cooperation in heterogeneous populations. *Theor Popul Biol* 2004;65:17-28.
- Cronin H. The ant and the peacock: altruism and sexual selection from Darwin to today. Cambridge: Cambridge University Press, 1991.
- Dugatkin LA. The altruism equation: seven scientists search for the origins of goodness. Princeton: Princeton University Press, 2006.

52. Fehr E, Gächter S. Reciprocity and economics: the economic implications of Homo Reciprocans. *Eur Econ Rev* 1998;42:845-59.
53. Griffin AS, West SA, Buckling A. Cooperation and competition in pathogenic bacteria. *Nature* 2004;430:1024-7.
54. Hammerstein P. Genetic and cultural evolution of cooperation. Cambridge: MIT Press, 2003.
55. Henrich J, Muthukrishna M. The origins and psychology of human cooperation. *Annu Rev Psychol* 2021;72:207-40.
56. Krebs D. The challenge of altruism in biology and psychology. In: Crawford C, Smith M, Krebs D (eds). *Sociobiology and psychology*. Hillsdale: Erlbaum, 1987:81-118.
57. Pepper JW, Smuts BB. The evolution of cooperation in an ecological context: an agent-based model. In: Kohler TA, Gummerman GJ (eds). *Dynamics of human and primate societies: agent-based modelling of social and spatial processes*. New York: Oxford University Press, 1999:2-30.
58. Queller DC, Strassmann JE. Models of cooperation. *J Evol Biol* 2006;19:1410-2.
59. Ridley M. The origins of virtue: human instincts and the evolution of cooperation. New York: Viking, 1996.
60. Strassmann JE, Gilbert OM, Queller DC. Kin discrimination and cooperation in microbes. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:349-67.
61. Tooby J, Cosmides L. Friendship and the banker's paradox: other pathways to the evolution of adaptations for altruism. In: Runciman WG, Maynard Smith J, Dunbar RIM (eds). *Evolution of social behaviour patterns in primates and man*. Oxford: Oxford University Press, 1996:119-43.
62. Trivers RL. Natural selection and social theory: selected papers of Robert Trivers. Oxford: Oxford University Press, 2002.
63. West SA, Griffin AS, Gardner A. Evolutionary explanations for cooperation. *Curr Biol* 2007;17:R661-72.
64. Frank SA. Social selection. In: Fox CW, Wolf JB (eds). *Evolutionary genetics: concepts and case studies*. Oxford: Oxford University Press, 2006:350-63.
65. Nesse RM. Runaway social selection for displays of partner value and altruism. *Biol Theory* 2007;2:143-55.
66. Noë R, Hammerstein P. Biological markets: supply and demand determine the effect of partner choice in cooperation, mutualism and mating. *Behav Ecol Sociobiol* 1994;35:1-11.
67. Smith KM, Apicella CL. Partner choice in human evolution: the role of cooperation, foraging ability, and culture in Hadza campmate preferences. *Evol Hum Behav* 2020;41:354-66.
68. Bailey NW, Kölliker M. Social runaway: Fisherian elaboration (or reduction) of socially selected traits via indirect genetic effects. *Evolution* 2019;73:1549-63.
69. Flinn MV, Alexander RD. Runaway social selection in human evolution. In: Gangestad SW, Simpson JA (eds). *The evolution of mind: fundamental questions and controversies*. New York: Guilford, 2007:249-55.
70. West-Eberhard MJ. Sexual selection, social competition, and evolution. *Proc Am Philos Soc* 1979;123:222-34.
71. Barclay P, Willer R. Partner choice creates competitive altruism in humans. *Proc R Soc B Biol* 2007;274:749-53.
72. Hardy CL, Van Vugt M. Nice guys finish first: the competitive altruism hypothesis. *Soc Psychol Bull* 2006;32:1402-13.
73. Kokko H, Jennions MD, Brooks R. Unifying and testing models of sexual selection. *Annu Rev Ecol Syst* 2006;37:43-66.
74. Petrie M. Evolution by sexual selection. *Front Ecol Evol* 2021;9:786868.
75. Buss DM. The evolution of desire: strategies of human mating. New York: Basic Books, 2003.
76. Buss DM, Schmitt DP. Sexual strategies theory: an evolutionary perspective on human mating. *Psychol Rev* 1993;100:204-32.
77. Charlesworth D, Barton NH, Charlesworth B. The sources of adaptive variation. *Proc R Soc B Biol Sci* 2017;284:20162864.
78. Koch EM, Sunyaev SR. Maintenance of complex trait variation: classic theory and modern data. *Front Genet* 2021;12:763363.
79. Walsh B, Lynch M. Evolution and selection of quantitative traits. Oxford: Oxford University Press, 2018.
80. Greaves M. Was skin cancer a selective force for black pigmentation in early hominin evolution? *Proc R Soc B Biol Sci* 2014;281:20132955.
81. Jablonski NG, Chaplin G. Human skin pigmentation as an adaptation to UV radiation. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(Suppl. 2):8962-8.
82. Keller MC, Miller G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behav Brain Sci* 2006;29:385-404.
83. Lynch M, Ackerman MS, Gout JF et al. Genetic drift, selection and the evolution of the mutation rate. *Nat Rev Genet* 2016;17:704-14.
84. Giraud A, Radman M, Matic I et al. The rise and fall of mutator bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:582-5.
85. Ruan Y, Wang H, Chen B et al. Mutations beget more mutations – rapid evolution of mutation rate in response to the risk of runaway accumulation. *Mol Biol Evol* 2020;37:1007-19.
86. Rosenberg SM, Shee C, Frisch RL et al. Stress-induced mutation via DNA breaks in *Escherichia coli*: a molecular mechanism with implications for evolution and medicine. *BioEssays* 2012;34:885-92.
87. Charlesworth D. Balancing selection and its effects on sequences in nearby genome regions. *PLoS Genet* 2006;2:e64.
88. Hedrick PW. Balancing selection. *Curr Biol* 2007;17:R230-1.
89. Piel F, Patil A, Howes R et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun* 2010;1:1-25.
90. Hedrick PW. What is the evidence for heterozygote advantage selection? *Trends Ecol Evol* 2012;27:698-704.
91. Harvey PH, Birley N, Blackstock TH. The effect of experience on the selective behaviour of song thrushes feeding on artificial populations of *Cepaea* (Held). *Genetica* 1975;45:211-6.
92. Mealey L. Sociopathy. *Behav Brain Sci* 1995;18:523-99.
93. McGrath JJ. The romance of balancing selection versus the sober alternatives: let the data rule. *Behav Brain Sci* 2006;29:417-8.
94. Garland T, Downs CJ, Ives AR. Trade-offs (and constraints) in organismal biology. *Physiol Biochem Zool* 2022;95:82-112.
95. Roff DA, Fairbairn DJ. The evolution of trade-offs: where are we? *J Evol Biol* 2007;20:433-47.
96. Greenberg DM, Warrier V, Allison C et al. Testing the Empathizing–Systemizing theory of sex differences and the Extreme Male Brain theory of autism in half a million people. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:12152-7.
97. Badcock C. The diametric mind insights into AI, IQ, the self and society: a sequel to *The Imprinted Brain*. Tallinn: Tallinn University Press, 2019.
98. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Opposite risk patterns for autism and schizophrenia are associated with normal variation in birth size: phenotypic support for hypothesized diametric gene-dosage effects. *Proc Biol Sci* 2014;281:20140604.
99. Crespi BJ, Dinsdale N. Autism and psychosis as diametrical disorders of embodiment. *Evol Med Public Health* 2019;2019:121-38.
100. Swanepoel A, Music G, Launer J et al. How evolutionary thinking can help us to understand ADHD. *BJPsych Adv* 2017;23:410-8.
101. Crespi BJ, Go MC. Diametrical diseases reflect evolutionary-genetic tradeoffs: evidence from psychiatry, neurology, rheumatology, oncology and immunology. *Evol Med Public Health* 2015;2015:216-53.
102. Mank JE. Sex-specific morphs: the genetics and evolution of intra-sexual variation. *Nat Rev Genet* 2023;24:44-52.
103. Jamie GA, Meier JI. The persistence of polymorphisms across species radiations. *Trends Ecol Evol* 2020;35:795-808.
104. Shuster S. Alternative mating strategies. In: Fox CW, Westneat DF (eds). *Evolutionary behavioral ecology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2010:434-50.
105. Cosmides LM, Tooby J. Cytoplasmic inheritance and intragenomic conflict. *J Theor Biol* 1981;89:83-129.
106. Tooby J, Cosmides L. The past explains the present: emotional adaptations and the structure of ancestral environments. *Ethol Sociobiol* 1990;11:375-424.
107. Del Giudice M. A general motivational architecture for human and animal personality. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;144:104967.
108. Durkee PK, Lukaszewski AW, von Rueden CR et al. Niche diversity predicts personality structure across 115 nations. *Psychol Sci* 2022;33:285-98.
109. Hunt AD, Jaeggi AV. Specialised minds: extending adaptive explanations of personality to the evolution of psychopathology. *Evol Hum Sci* 2022;4:e26.
110. Lewis DM, Al-Shawaf L, Buss DM. Evolutionary personality psychology. In: Corr PJ, Matthews G (eds). *Cambridge handbook of personality psychology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2020:223-34.
111. Lukaszewski AW, Lewis DMG, Durkee PK et al. An adaptationist framework for personality science. *Eur J Pers* 2020;34:1151-74.
112. Trillmich F, Müller T, Müller C. Understanding the evolution of personality requires the study of mechanisms behind the development and life history of personality traits. *Biol Lett* 2018;14:20170740.
113. Turkheimer E, Pettersson E, Horn EE. A phenotypic null hypothesis for the genetics of personality. *Annu Rev Psychol* 2014;65:515-40.
114. Nettle D, Frankenhuys WE, Rickard JJ. The evolution of predictive adaptive responses in human life history. *Proc R Soc B Biol Sci* 2013;280:20131343.
115. Pfennig DW (ed). *Phenotypic plasticity & evolution: causes, consequences, controversies*. Boca Raton: CRC Press, 2021.
116. Westneat DF, Potts LJ, Sasser KL et al. Causes and consequences of phenotypic plasticity in complex environments. *Trends Ecol Evol* 2019;34:555-68.
117. Wolf M, Weissing FJ. An explanatory framework for adaptive personality differences. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2010;365:3959-68.

118. Meaney M, Szyl M, Seckl J. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007;13:269-77.
119. Bateson PPG, Gluckman PD. *Plasticity, robustness, development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
120. Frankenhuys WE, Nettle D. Integration of plasticity research across disciplines. *Curr Opin Behav Sci* 2020;36:157-62.
121. West-Eberhard MJ. *Developmental plasticity and evolution*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
122. Bergstrom CT, Dugatkin LA. *Evolution*, 1st ed. New York: Norton, 2012.
123. Dugatkin LA. *Principles of animal behavior*, 4th ed. Chicago: University of Chicago Press, 2020.
124. Dunbar RIM. *Evolution: what everyone needs to know*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2020.
125. Futuyma DJ. *Evolution*, 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2009.
126. Krebs JR, Davies NB. *Behavioural ecology: an evolutionary approach*, 4th ed. Hoboken: Wiley Blackwell, 1997.
127. Ruse M. *Understanding natural selection (understanding life)*, 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2023.
128. Stearns SC, Hoekstra RF. *Evolution: an introduction*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
129. Zimmer C. *Evolution: the triumph of an idea*. New York: Random House, 2011.
130. Nesse RM. An evolutionary perspective on psychiatry. *Compr Psychiatry* 1984;25:575-80.
131. Nesse RM, Williams GC. *Why we get sick: the new science of Darwinian medicine*. New York: Vintage Books, 1994.
132. Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. *Q Rev Biol* 1991;66:1-22.
133. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry* 2019;24:409-20.
134. Kondrashov AS. *Crumbling genome: the impact of deleterious mutations on humans*. Hoboken: Wiley, 2017.
135. Klingenberg CP. Phenotypic plasticity, developmental instability, and robustness: the concepts and how they are connected. *Front Ecol Evol* 2019;7:56.
136. Lalumière ML, Harris GT, Rice ME. Psychopathy and developmental instability. *Evol Hum Behav* 2001;22:75-92.
137. Simons AM, Johnstone MO. Developmental instability as a bet-hedging strategy. *Oikos* 1997;80:401-6.
138. Gluckman PD, Hanson M. *Mismatch: why our world no longer fits our bodies*. Oxford: Oxford University Press, 2006.
139. Bourrat P, Griffiths PE. The idea of mismatch in evolutionary medicine. <http://philsci-archiv.pitt.edu/19349>.
140. Gurven MD, Lieberman DE. WEIRD bodies: mismatch, medicine and missing diversity. *Evol Hum Behav* 2020;41:330-40.
141. Bender M, Christiansen J, Quick M. The terrible toll of 76 autoimmune diseases. *Sci Am* 2021;325:31-3.
142. Rook GA. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:5-15.
143. Enthoven CA, Tideman JWL, Polling JR et al. Interaction between lifestyle and genetic susceptibility in myopia: the Generation R study. *Eur J Epidemiol* 2019;34:777-84.
144. Buss DM. The evolution of human intrasexual competition: tactics of mate attraction. *J Pers Soc Psychol* 1988;54:616-28.
145. Abed RT, Ayton A. Evolutionary perspectives on eating disorders. In: St. John-Smith P, Abed RT (eds). *Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press, 2022:169-85.
146. Kruger DJ, Nesse RM. An evolutionary life-history framework for understanding sex differences in human mortality rates. *Hum Nat* 2006;17:74-97.
147. Schulkin J, Power ML (eds). *Integrating evolutionary biology into medical education: for maternal and child healthcare students, clinicians, and scientists*, 1st ed. Oxford: Oxford University Press, 2020.
148. McDade TW, Georgiev AV, Kuzawa CW. Trade-offs between acquired and innate immune defenses in humans. *Evol Med Public Health* 2016;2016:1-16.
149. Nesse RM. Natural selection and the regulation of defenses. *Evol Hum Behav* 2005;26:88-105.
150. Buklijas T, Gluckman P. From evolution and medicine to evolutionary medicine. In: Ruse M (ed). *The Cambridge encyclopedia of Darwin and evolutionary thought*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013:505-14.
151. Gadagkar R. More fun than fun: when natural selection makes us less fit. *The Wire Science*, October 2022.
152. Zampieri F. Medicine, evolution and natural selection: an historical overview. *Q Rev Biol* 2009;84:1-23.
153. Perlman R. *Evolution and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2013.
154. Brüne M, Schiefelhövel W. *The Oxford handbook of evolutionary medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2019.
155. Stearns SC (ed). *Evolution in health and disease*. Oxford: Oxford University Press, 1999.
156. Trevathan WR, McKenna JJ, Smith EO (eds). *Evolutionary medicine*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2007.
157. Grunspan DZ, Moeller KT, Nesse RM et al. The state of evolutionary medicine in undergraduate education. *Evol Med Public Health* 2019;2019:82-92.
158. Bolnick DI, Steinel N, Reynolds AW et al. Learning objectives for weaving evolutionary thinking into medical education. *Med Sci Educ* 2017;27:137-45.
159. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(Suppl. 1):1800-7.
160. Hidaka BH, Asghar A, Aktipis CA et al. The status of evolutionary medicine education in North American medical schools. *BMC Med Educ* 2015;15:38.
161. Darwin C. *The expression of the emotions in man and animals*. New York: Harper Collins, 1872.
162. Adriaens PR, De Block A. The evolutionary turn in psychiatry: a historical overview. *Hist Psychiatry* 2010;21:131-43.
163. Hoff P. Kraepelin and degeneration theory. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl. 2):12-7.
164. Shorter E. *A history of psychiatry: from the era of the asylum to the age of Prozac*. Hoboken: Wiley, 1997.
165. Mayr E. Cause and effect in biology: kinds of causes, predictability, and teleology are viewed by a practicing biologist. *Science* 1961;134:1501-6.
166. Mayr E. *The growth of biological thought: diversity, evolution, and inheritance*. Cambridge: Belknap Press, 1982.
167. Mayr E. Proximate and ultimate causations. *Biol Philos* 1993;8:93-4.
168. Conley BA. Mayr and Tinbergen: disentangling and integrating. *Biol Philos* 2020;35:4.
169. Hunt AD, St. John Smith P, Abed R. Evobiopsychosocial medicine. *Evol Med Public Health* 2022:eoaac041.
170. Konner M. Nine levels of explanation: a proposed expansion of Tinbergen's four-level framework for understanding the causes of behavior. *Hum Nat* 2021;32:748-93.
171. Nesse RM. Tinbergen's four questions, organized: a response to Bateson and Laland. *Trends Ecol Evol* 2013;28:681-2.
172. Tinbergen N. On the aims and methods of ethology. *Z Für Tierpsychol* 1963;20:410-63.
173. Bateson P, Laland KN. Tinbergen's four questions: an appreciation and an update. *Trends Ecol Evol* 2013;28:712-8.
174. Bergman TJ, Beehner JC. Leveling with Tinbergen: four levels simplified to causes and consequences. *Evol Anthropol* 2022;31:12-9.
175. Brüne M. On aims and methods of psychiatry – a reminiscence of 50 years of Tinbergen's famous questions about the biology of behavior. *BMC Psychiatry* 2014;14:1695.
176. Natterson-Horowitz B. Tinbergian approach to clinical medicine. In: Schulkin J, Power M (eds). *Integrating evolutionary biology into medical education: for maternal and child healthcare students, clinicians, and scientists*. Oxford: Oxford University Press, 2019:187-97.
177. Pfaff D, Tabansky I, Haubensak W. Tinbergen's challenge for the neuroscience of behavior. *Proc Natl Acad Sci* 2019;116:9704-10.
178. Wilson EO. *Sociobiology: a new synthesis*. Cambridge: Harvard University Press, 1975.
179. Dawkins R. *The selfish gene*. New York: Oxford University Press, 1976.
180. Fairbanks LA, McGuire MT. Ethological psychiatry: psychopathology in the context of evolutionary biology. New York: Grune & Stratton, 1977.
181. McGuire MT. An ethological approach to psychiatric disorders and treatment systems. *McLean Hosp J* 1976;1:21-33.
182. McGuire MT. Sociobiology: its potential contributions to psychiatry. *Perspect Biol Med* 1979;23:50-69.
183. Konner M. *The tangled wing: biological constraints on the human spirit*. New York: Harper Colophon Books, 1983.
184. Wenegrat B. *Sociobiology and mental disorder: a new view*. Boston: Addison-Wesley, 1984.
185. MacLean PD. Evolutionary psychiatry and the triune brain. *Psychol Med* 1985;15:219-21.
186. Ainsworth MD. The effects of maternal deprivation: a review of findings and controversy in the context of research strategy. *Public Health Pap* 1962;14:97-165.
187. Ainsworth MD, Blehar MC et al. *Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation*. Hillsdale: Erlbaum, 1978.
188. Bowlby J. Some pathological processes set in train by early mother-child separation. *J Ment Sci* 1953;99:265-72.

189. Bowlby J. Attachment and loss, Vol. 1. London: Pelican Books, 1971.
190. Bowlby J, Ainsworth M, Boston M et al. The effects of mother-child separation: a follow-up study. *Br J Med Psychol* 1956;29:211-47.
191. Bretherton I. The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Dev Psychol* 1992;28:759-75.
192. Belsky J. The developmental and evolutionary psychology of intergenerational transmission of attachment. In: Carter CS, Ahnert L, Grossmann KE et al (eds). *Attachment and bonding: a new synthesis*. Cambridge: MIT Press, 2005.
193. Chisholm JS. Uncertainty, contingency and attachment: a life history theory of theory of mind. In: Sterelny K, Fitness J (eds). *From mating to mentality: evaluating evolutionary psychology*. London: Psychology Press, 2003:125-55.
194. Crespi BJ. The strategies of the genes: genomic conflicts, attachment theory, and development of the social brain. In: Petronis A, Mill J (eds). *Brain, behavior and epigenetics*. Berlin: Springer, 2011:143-67.
195. Del Giudice M. Sex, attachment, and the development of reproductive strategies. *Behav Brain Sci* 2009;32:1-21.
196. Sieff DF. Maternal negativity and child maltreatment: how evolutionary perspectives contribute to a layered and compassionate understanding. In: Abed RT, St. John-Smith P (eds). *Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press, 2022:244-59.
197. Price JS. The dominance hierarchy and the evolution of mental illness. *Lancet* 1967;290:243-6.
198. Price JS, Sloman L. Depression as yielding behavior: an animal model based on Schyelderup-Ebbe's pecking order. *Ethol Sociobiol* 1987;8:85s-98s.
199. Lane LW, Luchins DJ. Evolutionary approaches to psychiatry and problems of method. *Compr Psychiatry* 1988;29:598-603.
200. McGuire MT, Troisi A. *Darwinian psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
201. Gilbert P. Evolutionary approaches to psychopathology: the role of natural defences. *Aust N Z J Psychiatry* 2001;35:17-27.
202. Brüne M. Toward an integration of interpersonal and biological processes: evolutionary psychiatry as an empirically testable framework for psychiatric research. *Psychiatry* 2002;65:48-57.
203. Nesse RM. Evolutionary biology: a basic science for psychiatry. *World Psychiatry* 2002;1:7-9.
204. Kennair LEO. Evolutionary psychology and psychopathology. *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:691-9.
205. De Block A. Freud as an 'evolutionary psychiatrist' and the foundations of a Freudian philosophy. *Philos Psychiatry Psychol* 2005;12:315-24.
206. Panksepp J. Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:774-84.
207. Stein DJ. Evolutionary psychiatry: integrating evolutionary theory and modern psychiatry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:765.
208. Brüne M. *Textbook of evolutionary psychiatry: the origins of psychopathology*. Oxford: Oxford University Press, 2008.
209. Adriaens PR, De Block A. *Maladapting minds: philosophy, psychiatry, and evolutionary theory*. Oxford: Oxford University Press, 2011.
210. Hagen EH. Evolutionary theories of depression: a critical review. *Can J Psychiatry* 2011;56:716-26.
211. Nesse RM, Jackson ED. Evolutionary foundations for psychiatric diagnosis: making DSM-V valid. In: De Block A, Adriaens P (eds). *Maladapting minds: philosophy, psychiatry, and evolutionary theory*. Oxford: Oxford University Press, 2011:167-91.
212. Troisi A. Mental health and well-being: clinical applications of Darwinian psychiatry. In: Roberts S (ed). *Applied evolutionary psychology*. Oxford: Oxford University Press, 2012:276-89.
213. Nesse RM, Stein DJ. Evolutionary psychiatry. In: Tasman A, Riba MB, Alarcón RD et al (eds). *Tasman's psychiatry*. Berlin: Springer (in press).
214. Brüne M, Ribbert H, Schiefenhövel W. *The social brain: evolution and pathology*. Hoboken: Wiley, 2003.
215. Nesse RM. Evolutionary biology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (eds). *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, 10th ed. Alphen aan den Rijn: Wolters Kluwer, 2022.
216. Royal College of Psychiatrists. Evolutionary psychiatry - Special Interest Group (EPSIG). <http://EPSIG.org>.
217. Daly M, Wilson M. *Sex, evolution, and behavior*, 2nd ed. Totnes: Brooks Cole, 1983.
218. Lancaster JB, Kaplan H. Human mating and family formation strategies: the effects of variability among males in quality and the allocation of mating effort and parental investment. In: Nishida T, McGrew WC, Marler P et al (eds). *Topics in primatology: human origins*, Vol. 1. Tokyo: University of Tokyo Press, 1992.
219. Low BS. Cross-cultural patterns in the training of children: an evolutionary perspective. *J Comp Psychol* 1989;103:311-9.
220. Smuts BB. *Sex and friendship in baboons*. London: Aldine, 1985.
221. Symons D. *The evolution of human sexuality*. Oxford: Oxford University Press, 1979.
222. Low BS, Nesse RM. Summary of the evolution and human behavior conferences: Ann Arbor, Michigan, April and October, 1988. *Ethol Sociobiol* 1989;10:457-65.
223. Barkow J, Cosmides L, Tooby J (eds). *The adapted mind*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
224. Buss DM. *Evolutionary psychology: the new science of the mind*, 5th ed. London: Pearson, 2015.
225. Buss DM. *The handbook of evolutionary psychology*, Vol. 1. London: Wiley, 2015.
226. Crawford C, Krebs D. *Handbook of evolutionary psychology: ideas, issues, and applications*. Hillsdale: Erlbaum, 1998.
227. Del Giudice M. *Evolutionary psychopathology*, Vol. 1. Oxford: Oxford University Press, 2018.
228. Gaulin SJC, McBurney DH. *Psychology: an evolutionary approach*. Hoboken: Prentice-Hall, 2001.
229. Tooby J, Cosmides L. The past explains the present: emotional adaptations and the structure of ancestral environments. *Ethol Sociobiol* 1990;11:375-424.
230. Wright R. *The moral animal: the new science of evolutionary psychology*. New York: Pantheon Books, 1994.
231. Buller DJ. *Adapting minds: evolutionary psychology and the persistent quest for human nature*. Cambridge: MIT Press, 2005.
232. Buss DM. The great struggles of life: Darwin and the emergence of evolutionary psychology. *Am Psychol* 2009;64:140.
233. Rose H, Rose SPR (eds). *Alas, poor Darwin: arguments against evolutionary psychology*. London: Jonathan Cape, 2000.
234. Segerstråle U. *Defenders of the truth: the battle for science in the sociobiology debate and beyond*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
235. Buss DM. *The handbook of evolutionary psychology*. Hoboken: Wiley, 2005.
236. Fabrega H. *Origins of psychopathology: the phylogenetic and cultural basis of mental illness*. New Brunswick: Rutgers University Press, 2002.
237. Kennair LEO, Kleppesø TH, Jørgensen BEG et al. In: Shackelford TK, Weekes-Shackelford VA (eds). *Encyclopedia of evolutionary psychological science*. Berlin: Springer, 2018:1-14.
238. Shackelford TK, Zeigler-Hill V (eds). *The evolution of psychopathology*. Berlin: Springer, 2017.
239. Welling LLM, Shackelford TK (eds). *The Oxford handbook of evolutionary psychology and behavioral endocrinology*. Oxford: Oxford University Press, 2019.
240. Stevens A, Price J. *Evolutionary psychiatry: a new beginning*. London: Routledge, 2015.
241. Shackelford TK, Haselton MG. Stevens and Price – Evolutionary psychiatry: a new beginning. *Polit Life Sci* 1997;16:341-2.
242. Al-Shawaf L, Zreik K, Buss DM. Thirteen misunderstandings about natural selection. In: Shackelford TK, Weekes-Shackelford VA (eds). *Encyclopedia of evolutionary psychological science*. Berlin: Springer, 2018:1-14.
243. Buss DM. Evolutionary psychology is a scientific revolution. *Evol Behav Sci* 2020;14:316-23.
244. Al-Shawaf L. Seven key misconceptions about evolutionary psychology. *Areo Magazine*, August 20, 2019.
245. Lewis DM, Al-Shawaf L, Conroy-Beam D et al. Evolutionary psychology: a how-to guide. *Am Psychol* 2017;72:353-73.
246. Faucher L, Forest D (eds). *Defining mental disorder: Jerome Wakefield and his critics*. Cambridge: MIT Press, 2021.
247. Kendler KS. An historical framework for psychiatric nosology. *Psychol Med* 2009;39:1935-41.
248. Nesse RM, Stein DJ. Towards a genuinely medical model for psychiatric nosology. *BMC Med* 2012;10:5.
249. Stein DJ, Lund C, Nesse RM. Classification systems in psychiatry: diagnosis and global mental health in the era of DSM-5 and ICD-11. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:493-7.
250. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry* 2022;21:393-415.
251. Wakefield JC. The concept of mental disorder: diagnostic implications of the harmful dysfunction analysis. *World Psychiatry* 2007;8:149-56.
252. Wakefield JC, Lorenzo-Luaces L, Lee JJ. Taking people as they are: evolutionary psychopathology, uncomplicated depression, and distinction between normal and disordered sadness. In: Shackelford TK, Zeigler-Hill V (eds). *The evolution of psychopathology*. Berlin: Springer, 2017:37-72.
253. Frances A. *Saving normal. An insider's look at what caused the epidemic of mental illness and how to cure it*. New York: Morrow, 2013.

254. Horwitz AV, Wakefield JC. The loss of sadness: how psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder. Oxford: Oxford University Press, 2007.
255. Abed RT, St. John-Smith P. Evolutionary psychology and psychiatry. In: Shackelford TK (ed). The Sage handbook of evolutionary psychology. Thousand Oaks: Sage, 2021:24-50.
256. Nesse RM. Evolutionary explanations of emotions. *Hum Nat* 1990;1:261-89.
257. Al-Shawaf L, Conroy-Beam D, Asao K et al. Human emotions: an evolutionary psychological perspective. *Emot Rev* 2016;8:173-86.
258. Al-Shawaf L, Lewis DM. Evolutionary psychology and the emotions. In: Zeigler-Hill V, Shackelford T K (eds). Encyclopedia of personality and individual differences. Berlin: Springer, 2017:1-10.
259. de Waal FBM, Andrews K. The question of animal emotions. *Science* 2022; 375:1351-2.
260. Gilbert P. An evolutionary approach to emotion in mental health with a focus on affiliative emotions. *Emot Rev* 2015;7:230-7.
261. De Giudice M. The motivational architecture of emotions. In: Al-Shawaf L, Shackelford TK (eds). Oxford handbook of evolution and the emotions. Oxford: Oxford University Press (in press).
262. Keltner D, Haidt J, Shiota MN. Social functionalism and the evolution of emotions. In: Schaller M, Simpson J, Keltner D (eds). Evolution and social psychology. London: Psychology Press, 2006:115-42.
263. Ketelaar T. Evolutionary psychology and emotion: a brief history. In: Zeigler-Hill V, Welling LLM, Shackelford TK (eds). Evolutionary perspectives on social psychology, evolutionary psychology. Berlin: Springer, 2015:51-67.
264. Nesse RM, Ellsworth PC. Evolution, emotions, and emotional disorders. *Am Psychol* 2009;64:129-39.
265. Plutchik R. Emotions, evolution, and adaptive processes. In: Arnold M (ed). Feelings and emotions: the Loyola Symposium. Cambridge: Academic Press, 1970:1-14.
266. Al-Shawaf L, Shackelford TK (eds). Oxford handbook of evolution and the emotions. Oxford: Oxford University Press (in press).
267. Nesse RM. Evolutionary origins and functions of the emotions. In: Sander D, Scherer KR (eds). The Oxford companion to emotion and the affective sciences. Oxford: Oxford University Press, 2009:158-64.
268. Nesse RM. Tacit creationism in emotions research. <http://emotionresearcher.com>.
269. Barrett LF, Russell JA. The psychological construction of emotion. New York: Guilford, 2014.
270. Keller MC, Neale MC, Kendler KS. Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1521-9.
271. Nesse RM. Foreword. In: Banzhaf W, Trujillo L, Winkler S et al (eds). Genetic programming theory and practice XVIII. Genetic and evolutionary computation. Berlin: Springer, 2022:1-19.
272. Ellsworth PC. Appraisal theory: old and new questions. *Emot Rev* 2013;5:125-31.
273. Scherer KR, Schorr A, Johnstone T. Appraisal processes in emotion: theory, methods, research. Oxford: Oxford University Press, 2001.
274. Smith CA, Ellsworth PC. Patterns of cognitive appraisal in emotion. *J Pers Soc Psychol* 1985;48:813-38.
275. Barlow DH. Anxiety and its disorders. New York: Guilford, 1988.
276. Bateson M, Brilot B, Nettle D. Anxiety: an evolutionary approach. *Can J Psychiatry* 2011;56:707-15.
277. Kennair LEO. Fear and fitness revisited. *J Evol Psychol* 2007;5:105-17.
278. Marks IM, Nesse RM. Fear and fitness: an evolutionary analysis of anxiety disorders. *Ethol Sociobiol* 1994;15:247-61.
279. Nesse RM. Proximate and evolutionary studies of anxiety, stress and depression: synergy at the interface. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:895-903.
280. Price JS. An evolutionary perspective on anxiety and anxiety disorders. In: Durbano F (ed). New insights into anxiety disorders. London: IntechOpen, 2013:3:20.
281. Haselton MG, Bryant GA, Wilke A et al. Adaptive rationality: an evolutionary perspective on cognitive bias. *Soc Cogn* 2009;27:733-63.
282. Haselton MG, Buss DM. Error management theory: a new perspective on biases in cross-sex mind reading. *J Pers Soc Psychol* 2000;78:81-91.
283. Haselton MG, Ketelaar T. Irrational emotions or emotional wisdom? The evolutionary psychology of affect and social behavior. *Affect Soc Think Behav* 2006;8:21-39.
284. Jesus S, Costa A, Simões G et al. Too much of not enough: exploring lack of fear and its consequences. *Eur Psychiatry* 2022;65(Suppl. 1):S735-6.
285. Nesse RM. An evolutionary perspective on panic disorder and agoraphobia. *Ethol Sociobiol* 1987;8:735-83S.
286. Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol* 1914;33:356-72.
287. Arrindell WA. The fear of fear concept: evidence in favour of multidimensionality. *Behav Res Ther* 1993;31:507-18.
288. Chambless DL, Gracely EJ. Fear of fear and the anxiety disorders. *Cogn Ther Res* 1989;13:9-20.
289. McNally RJ. Theoretical approaches to the fear of anxiety. In: Taylor S (ed). Anxiety sensitivity: theory, research, and treatment of the fear of anxiety. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1999:3-16.
290. Nesse RM, Schulkin J. An evolutionary medicine perspective on pain and its disorders. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2019;374:20190288.
291. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(Suppl. 3):S2-15.
292. Mineka S, Keir R, Price V. Fear of snakes in wild- and laboratory-reared rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Anim Learn Behav* 1980;8:653-63.
293. Mineka S, Ohman A. Born to fear: non-associative vs associative factors in the etiology of phobias. *Behav Res Ther* 2002;40:173-84.
294. Öhman A, Dimberg U, Ost L. Animal and social phobias: biological constraints on learned fear responses. In: Reiss S, Bootzin RR (eds). Theoretical issues in behavioral therapy. Academic Press 1985:123-75.
295. Marks IM. Fears, phobias, and rituals. Oxford: Oxford University Press, 1987.
296. Higgins ET. Promotion and prevention: regulatory focus as a motivational principle. *Adv Exp Soc Psychol* 1998;30:1-46.
297. Suddendorf T, Redshaw J, Bulley A. The invention of tomorrow: a natural history of foresight, 1st ed. New York: Basic Books, 2022.
298. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry* 2001;62:15-21.
299. Baselmans BML, Yengo L, van Rheenen W et al. Risk in relatives, heritability, SNP-based heritability, and genetic correlations in psychiatric disorders: a review. *Biol Psychiatry* 2021;89:11-9.
300. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 2015;47:1236.
301. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC et al. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments? *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:716-22.
302. Gilbert P. Evolutionary models: practical and conceptual utility for the treatment and study of social anxiety disorder. In: Weeks JW (ed). The Wiley Blackwell handbook of social anxiety disorder. Hoboken: Wiley Blackwell, 2014:24-52.
303. Maner JK, Kenrick DT. When adaptations go awry: functional and dysfunctional aspects of social anxiety. *Soc Issues Policy Rev* 2010;4:111-42.
304. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25.
305. Brosnan SF, Tone EB, Williams L. The evolution of social anxiety. In: Shackelford TK, Zeigler-Hill V (eds). The evolution of psychopathology. Berlin: Springer, 2017:93-116.
306. Brüne M. The evolutionary psychology of obsessive-compulsive disorder: the role of cognitive metarepresentation. *Perspect Biol Med* 2006;49:317-29.
307. Fineberg NA, Robbins TW (eds). The neurobiology and treatment of OCD: accelerating progress. Berlin: Springer, 2021.
308. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-11.
309. Abed RT, de Pauw KW. An evolutionary hypothesis for obsessive compulsive disorder: a psychological immune system? *Behav Neurol* 1999;11:245-50.
310. Hyman SE. Obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome: the science of mental health. London: Routledge, 2022.
311. Stein DJ, Costa DLC, Lochner C et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:52.
312. Leonard HL, Swedo SE. Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:191-8.
313. Jaeger CB, Brosnan SF, Levin DT et al. Predicting variation in endowment effect magnitudes. *Evol Hum Behav* 2020;41:253-9.
314. Hamburg D, Hamburg B, Barchas J. Anger and depression in perspective of behavioral biology. In: Levi S (ed). Emotions: their parameters and measurement. New York: Raven Press, 1975:235-78.
315. Klerman GL. Depression and adaptation. In: Friedman RJ, Katz MM (eds). The psychology of depression. Hoboken: Wiley, 1974:127-56.
316. Lewis AJ. Melancholia: a clinical survey of depressive states. *J Ment Sci* 1934;80:1-43.
317. McGrath J, Saha S, Chant D et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
318. Price JS, Sloman L, Gardner R et al. The social competition hypothesis of depression. *Br J Psychiatry* 1994;164:309-15.
319. Aubert A. Sickness and behaviour in animals: a motivational perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:1029-36.

320. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001;15:7-24.
321. Hart BL. Biological basis of the behavior of sick animals. *Neurosci Biobehav Rev* 1988;12:123-37.
322. Johnson RW. The concept of sickness behavior: a brief chronological account of four key discoveries. *Vet Immunol Immunopathol* 2002;87:443-50.
323. Beck AT. Depression as an evolutionary strategy. Presented at the Annual Meeting of the Human Behavior and Evolution Society, Evanston, June 1996.
324. Engel G, Schmale A. Conservation-withdrawal: a primary regulatory process for organismic homeostasis. In: Porter R, Night J (eds). *Ciba Foundation Symposium 8 - Physiology, Emotion and Psychosomatic Illness*. Hoboken: Wiley, 1972:57-85.
325. Hagen EH. Depression as bargaining: the case postpartum. *Evol Hum Behav* 2002;23:323-36.
326. Watson PJ, Andrews PW. Toward a revised evolutionary adaptationist analysis of depression: the social navigation hypothesis. *J Affect Disord* 2002;72:1-14.
327. Brickman P, Sorrentino RM, Wortman CB. *Commitment, conflict, and caring*. Hoboken: Prentice-Hall, 1987.
328. Klinger E. Consequences of commitment to and disengagement from incentives. *Psychol Rev* 1975;82:1-25.
329. Nesse RM. Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:14-20.
330. Andrews PW, Thomson JA. The bright side of being blue: depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychol Rev* 2009;116:620-54.
331. Gut E. *Productive and unproductive depression*. New York: Basic Books, 1989.
332. Carver CS, Scheier MF. Origins and functions of positive and negative affect: a control-process view. *Psychol Rev* 1990;97:19-35.
333. Emmons RA. Striving and feeling: personal goals and subjective well-being. In: Gollwitzer PM (ed). *The psychology of action: linking cognition and motivation to behavior*. New York: Guilford, 1996:313-37.
334. Martin LL, Tesser A. Striving and feeling: interactions among goals, affect, and self-regulation. Hillsdale: Erlbaum, 1996.
335. Allen NB, Badcock PBT. The social risk hypothesis of depressed mood: evolutionary, psychosocial, and neurobiological perspectives. *Psychol Bull* 2003;129:887-913.
336. Leary MR, Baumeister RF. The nature and function of self-esteem: sociometer theory. In: Zanna MP (ed). *Advances in experimental social psychology*, Vol. 32. Cambridge: Academic Press, 2000:2-51.
337. Keller MC, Nesse RM. The evolutionary significance of depressive symptoms: different adverse situations lead to different depressive symptom patterns. *J Pers Soc Psychol* 2006;91:a316-30.
338. Brown GW. Social roles, context and evolution in the origins of depression. *J Health Soc Behav* 2002;43:255-76.
339. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Loss, humiliation and entrapment among women developing depression: a patient and non-patient comparison. *Psychol Med* 1995;25:7-21.
340. Finlay-Jones R, Brown G. Types of stressful life events and the onset of anxiety and depression. *Psychol Med* 1981;11:803-15.
341. Muscatell KA, Slavich GM, Monroe SM et al. Stressful life events, chronic difficulties, and the symptoms of clinical depression. *J Nerv Ment Dis* 2009;197:154-60.
342. Allen NB, Badcock PBT. Darwinian models of depression: a review of evolutionary accounts of mood and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:815-26.
343. Andrews PW, Anderson Thomson J Jr. Depression's evolutionary roots. *SA Mind* 2010;20:56-61.
344. Bondolfi G, Mazzola V, Arciero G. In between ordinary sadness and clinical depression. *Emot Rev* 2015;7:216-22.
345. Gilbert P. *Depression: the evolution of powerlessness*. New York: Guilford, 1992.
346. Hollon SD, Andrews PW, Singla DR et al. Evolutionary theory and the treatment of depression: it is all about the squids and the sea bass. *Behav Res Ther* 2021;143:103849.
347. Kennair LEO, Kleppetø TH, Larsen SM et al. Depression: is rumination really adaptive? In: Shackelford TK, Zeigler-Hill V (eds). *The evolution of psychopathology*. Berlin: Springer, 2017:73-92.
348. McGuire MT, Troisi A, Raleigh MM. Depression in evolutionary context. In: Baron-Cohen S (ed). *The maladapted mind. Classic readings in evolutionary psychopathology*. London: Psychology Press, 1999:255-82.
349. Nesse RM. Explaining depression: neuroscience is not enough, evolution is essential. In: Pariante CM, Nesse RM, Nutt DJ et al (eds). *Understanding depression: a translational approach*. Oxford: Oxford University Press, 2009: 17-35.
350. Nettle D. Evolutionary origins of depression: a review and reformulation. *J Affect Disord* 2004;81:91-102.
351. Rantala MJ, Luoto S, Krams I et al. Depression subtyping based on evolutionary psychiatry: proximate mechanisms and ultimate functions. *Brain Behav Immun* 2018;69:603-17.
352. Rottenberg J. *The depths: the evolutionary origins of the depression epidemic*. New York: Basic Books, 2014.
353. Varga S. Evolutionary approaches to depression: prospects and limitations. In: Alvergne A, Jenkinson C, Faurie C (eds). *Evolutionary thinking in medicine*. Berlin: Springer, 2016:347-56.
354. Wakefield JC, Horwitz AV, Lorenzo-Luaces L. Uncomplicated depression as normal sadness: rethinking the boundary between normal and disordered depression. In: DeRubeis RJ, Strunk DR (eds). *The Oxford handbook of mood disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2015:83-94.
355. Wolpert L. Depression in an evolutionary context. *Philos Ethics Humanit Med* 2008;3:8.
356. Frank SA. *Control theory tutorial*. Berlin: Springer, 2018.
357. Holland J. The basics of control theory. *EE Times*, August 16, 2010.
358. Mansell W. Control theory and psychopathology: an integrative approach. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2005;78:141-78.
359. Beck AT, Alford BA. *Depression: causes and treatment*, 2nd ed. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2009.
360. Crespi BJ. Evolutionary and genetic insights for clinical psychology. *Clin Psychol Rev* 2020;78:101857.
361. Hagen R, Hjemdal O, Solem S et al. Metacognitive therapy for depression in adults: a waiting list randomized controlled trial with six months follow-up. *Front Psychol* 2017;8:31.
362. Cuijpers P, Van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2007;27:318-26.
363. Monroe SM, Harkness KL. Life stress, the "kindling" hypothesis, and the recurrence of depression: considerations from a life stress perspective. *Psychol Rev* 2005;112:417-45.
364. Post RM, Weiss SR. Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive-compulsive disorders: the role of serotonergic mechanisms in illness progression. *Biol Psychiatry* 1998;44:193-206.
365. Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord* 2001;62:17-31.
366. Perugi G, Hantouche E, Vannucchi G et al. Cyclothymia reloaded: a reappraisal of the most misconceived affective disorder. *J Affect Disord* 2015;183:119-33.
367. Nunes A, Singh S, Allman J et al. A critical evaluation of dynamical systems models of bipolar disorder. *PsyArXiv*, January 15, 2022.
368. Solomon RL. The opponent-process theory of acquired motivation; the costs of pleasure and the benefits of pain. *Am Psychol* 1980;35:691-712.
369. Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord* 2012;140:205-14.
370. Klerman G, Weissman M. Increasing rates of depression. *JAMA* 1989; 261: 2229-35.
371. Murphy JM, Laird NM, Monson RR et al. A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:209-15.
372. Kessler RC, Ruhm CJ, Puac-Polanco V et al. Estimated prevalence of and factors associated with clinically significant anxiety and depression among US adults during the first year of the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2217223.
373. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013;34:119-38.
374. Kross E, Verduyn P, Sheppes G et al. Social media and well-being: pitfalls, progress, and next steps. *Trends Cogn Sci* 2021;25:55-66.
375. Vogel EA, Rose JP, Roberts LR et al. Social comparison, social media, and self-esteem. *Psychol Pop Media Cult* 2014;3:206-22.
376. Stieglitz J, Schniter E, von Rueden C et al. Functional disability and social conflict increase risk of depression in older adulthood among Bolivian forager-farmers. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2015;70:948-56.
377. Stieglitz J, Trumble BC, Thompson ME et al. Depression as sickness behavior? A test of the host defense hypothesis in a high pathogen population. *Brain Behav Immun* 2015;49:130-9.
378. Cross JG, Guyer MJ. *Social traps*. Ann Arbor: University of Michigan Press, 1980.
379. Gilbert P, Allan S. The role of defeat and entrapment (arrested flight) in depression: an exploration of an evolutionary view. *Psychol Med* 1998;28: 585-98.
380. Deci EL, Ryan RM. The "what" and "why" of goal pursuits: human needs and the self-determination of behavior. *Psychol Inq* 2000;11:227-68.
381. Koppe K, Rothermund K. Let it go: depression facilitates disengagement from unattainable goals. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2017;54:278-84.

382. Wrosch C, Miller GE, Scheier MF et al. Giving up on unattainable goals: benefits for health? *Soc Psychol Bull* 2007;33:251-65.
383. Haase CM, Heckhausen J, Wrosch C. Developmental regulation across the life span: toward a new synthesis. *Dev Psychol* 2013;49:964-72.
384. Wrosch C, Scheier MF, Miller GE et al. Adaptive self-regulation of unattainable goals: goal disengagement, goal reengagement, and subjective well-being. *Pers Soc Psychol Bull* 2003;29:1494-508.
385. Brinkmann K, Franzen J. Depression and self-regulation: a motivational analysis and insights from effort-related cardiovascular reactivity. In: Gendolla GHE, Tops M, Koole SL (eds). *Handbook of biobehavioral approaches to self-regulation*. Berlin: Springer, 2015:333-47.
386. Carver CS. Control processes, priority management, and affective dynamics. *Emot Rev* 2015;7:301-7.
387. Carver CS, Scheier MF. Goals and emotion. In Robinson MD, Watkins E, Harmon-Jones E (eds). *Handbook of cognition and emotion*. New York: Guilford, 2013:176-94.
388. Heckhausen J. Goal disengagement – Past, processes, and future. *Motiv Emot* 2022; doi: 10.1007/s11031-022-09981-y.
389. Higgins ET, Shah J, Friedman R. Emotional responses to goal attainment: strength of regulatory focus as moderator. *J Pers Soc Psychol* 1997;72:515-25.
390. Little BR, Salmela-aro K, Phillips SD. *Personal project pursuit: goals, action, and human flourishing*. Hillsdale: Erlbaum, 2007.
391. 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.
392. Abrams M. *The new CBT: clinical evolutionary psychology*. Solana Beach: Cognella, 2021.
393. Giosan C. Cognitive evolutionary therapy for depression. In: Giosan C (ed). *Cognitive evolutionary therapy for depression: therapy manual*. Berlin: Springer, 2020:23-9.
394. Nesse RM. The evolutionary functions of repression and the ego defenses. *J Am Acad Psychoanal* 1990;18:260-85.
395. Slavin MO, Kriegman D. The adaptive design of the human psyche: psychoanalysis, evolutionary biology, and the therapeutic process. New York: Guilford, 1992.
396. Gilbert P. Psychotherapy for the 21st century: an integrative, evolutionary, contextual, biopsychosocial approach. *Psychol Psychother* 2019;92:164-89.
397. Gilbert P. Compassion: from its evolution to a psychotherapy. *Front Psychol* 2020;11:586161.
398. Gilbert P, Bailey KG. *Genes on the couch: explorations in evolutionary psychotherapy*. Milton Park: Taylor & Francis, 2000.
399. Glantz K, Pearce JK. *Exiles from Eden: psychotherapy from an evolutionary perspective*, 1st ed. New York: Norton, 1989.
400. Kohrt BA, Ottman K, Panter-Brick C et al. Why we heal: the evolution of psychological healing and implications for global mental health. *Clin Psychol Rev* 2020;82:101920.
401. Molendijk ML, de Kloet ER. Coping with the forced swim stressor: current state-of-the-art. *Behav Brain Res* 2019;364:1-10.
402. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology* 2005;177:245-55.
403. Nesse RM, Stein DJ. How evolutionary psychiatry can advance psychopharmacology. *Dialogues Clin Neurosci* 2019;21:167-75.
404. St. John-Smith P, Abed RT. Psychopharmacology and evolution. In: Abed RT, St. John-Smith P (eds). *Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press, 2022:276-94.
405. Stein DJ. *Philosophy of psychopharmacology: smart pills, happy pills and pepp pills*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011.
406. Bernhardt WM, Schmitt R, Rosenberger C et al. Expression of hypoxia-inducible transcription factors in developing human and rat kidneys. *Kidney Int* 2006;69:114-22.
407. Hagen EH, Roulette CJ, Sullivan RJ. Explaining human recreational use of 'pesticides': the neurotoxin regulation model of substance use vs. the hijack model and implications for age and sex differences in drug consumption. *Front Psychiatry* 2013;4:142.
408. Wang J, Liu L, Ball T et al. Revealing a 5,000-y-old beer recipe in China. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:6444-8.
409. Winter JC. *Tobacco use by native North Americans: sacred smoke and silent killer*. Norman: University of Oklahoma Press, 2000.
410. Dudley R. Ethanol, fruit ripening, and the historical origins of human alcoholism in primate frugivory. *Integr Comp Biol* 2004;44:315-23.
411. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993;18:247-91.
412. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of addiction: relevance to prevention and treatment. *Am J Psychiatry* 2018;175:729-40.
413. Nesse RM, Berridge KC. Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 1997;278:63-6.
414. Smith EO. Evolution, substance abuse, and addiction. In: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ (eds). *Evolutionary medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1999:375-405.
415. St. John-Smith P, McQueen D, Edwards L et al. Classical and novel psychoactive substances: rethinking drug misuse from an evolutionary psychiatric perspective. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2013;28:394-401.
416. Troisi A. Harmful effects of substance abuse: a Darwinian perspective. *Funct Neurol* 2001;16(Suppl. 4):237-43.
417. Hagen EH, Tushingham S. The prehistory of psychoactive drug use. In: Henley TB, Rossano MJ, Kardas EP (eds). *Handbook of cognitive archaeology*, 1st ed. London: Routledge, 2019:471-98.
418. Sullivan RJ, Hagen EH. Psychotropic substance-seeking: evolutionary pathology or adaptation? *Addiction* 2002;97:389-400.
419. Roulette CJ, Mann H, Kemp BM et al. Tobacco use vs. helminths in Congo basin hunter-gatherers: self-medication in humans? *Evol Hum Behav* 2014;35:397-407.
420. Dominy NJ. Ferment in the family tree. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:308-9.
421. Dunbar RIM. The social function of alcohol from an evolutionary perspective. In: Abed RT, St. John-Smith P (eds). *Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press, 2022:202-13.
422. Dunbar RIM, Launay J, Wlodarski R et al. Functional benefits of (modest) alcohol consumption. *Adapt Hum Behav Physiol* 2017;3:118-33.
423. Slingerland E. *Drunk: how we sipped, danced, and stumbled our way to civilization*. Boston: Little, Brown Spark, 2021.
424. Dunbar RIM. Feasting and its role in human community formation. In: Hockings K, Dunbar R (eds). *Alcohol and humans*. Oxford: Oxford University Press, 2019:163-77.
425. Konner MJ. *Childhood: a multicultural view*, 1st ed. Boston: Little Brown, 1991.
426. Natterson-Horowitz B, Bowers K. *Wildhood: the epic journey from adolescence to adulthood in humans and other animals*. Melbourne: Scribe, 2019.
427. Weisfeld G. *Evolutionary principles of human adolescence*. New York: Basic Books, 1999.
428. Hatoum AS, Johnson EC, Colbert S et al. The addiction risk factor: a unitary genetic vulnerability characterizes substance use disorders and their associations with common correlates. *Neuropsychopharmacology* 2022;47:1739-45.
429. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev* 2019;99:2115-40.
430. Lopez-Leon S, Gonzalez-Giraldo Y, Wegman-Ostrosky T et al. Molecular genetics of substance use disorders: an umbrella review. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;124:358-69.
431. Barr PB, Ksinan A, Su J et al. Using polygenic scores for identifying individuals at increased risk of substance use disorders in clinical and population samples. *Transl Psychiatry* 2020;10:196.
432. St. John-Smith P, Abed RT. Substance abuse and evolution. In: Abed RT, St. John-Smith P (eds). *Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022: 186-201.
433. Zucker RA. Genes, brain, behavior, and context: the developmental matrix of addictive behavior. *Nebr Symp Motiv* 2014;61:51-69.
434. Nesse RM. An evolutionary perspective on substance abuse. *Ethol Sociobiol* 1994;15:339-48.
435. Weiss KM. Tilting at quixotic trait loci (QTL): an evolutionary perspective on genetic causation. *Genetics* 2008;179:1741-56.
436. Santomauro DF, Melen S, Mitchison D et al. The hidden burden of eating disorders: an extension of estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2021;8:320-8.
437. Bulik CM, Carroll IM, Mehler P. Reframing anorexia nervosa as a metabolic-psychiatric disorder. *Trends Endocrinol Metab* 2021;32:752-61.
438. Hilbert A, Pike KM, Goldschmidt AB et al. Risk factors across the eating disorders. *Psychiatry Res* 2014;220:500-6.
439. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabolic-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet* 2019;51:1207-14.
440. Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway JA et al. Genetics and neurobiology of eating disorders. *Nat Neurosci* 2022;25:543-54.
441. Surbey M. Anorexia nervosa, amenorrhea, and adaptation. *Ethol Sociobiol* 1987;8:47-61.
442. Voland E, Voland R. Evolutionary biology and psychiatry: the case of anorexia nervosa. *Ethol Sociobiol* 1989;10:223-40.
443. Myerson M, Gutin B, Warren MP et al. Resting metabolic rate and energy balance in amenorrheic and eumenorrheic runners. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:15-22.
444. Guisinger S. Adapted to flee famine: adding an evolutionary perspective on anorexia nervosa. *Psychol Rev* 2003;110:745-61.

445. Müller MJ, Enderle J, Pourhassan M et al. Metabolic adaptation to caloric restriction and subsequent refeeding: the Minnesota Starvation Experiment revisited. *Am J Clin Nutr* 2015;102:807-19.
446. Gatward N. Anorexia nervosa: an evolutionary puzzle. *Eur Eat Disord Rev* 2007;15:1-12.
447. Abed RT. The sexual competition hypothesis for eating disorders. *Br J Med Psychol* 1998;71:525-47.
448. Ayton A, Abed RT. Evolutionary perspectives on eating disorders. In: Abed RT, St. John-Smith P (eds). *Evolutionary psychiatry: current perspectives on evolution and mental health*. Cambridge: Cambridge University Press, 2022:169-85.
449. Nettle D, Andrews C, Bateson M. Food insecurity as a driver of obesity in humans: the insurance hypothesis. *Behav Brain Sci* 2017;40:e105.
450. Nesse RM. Anorexia: a perverse effect of attempting to control the starvation response. *Behav Brain Sci* 2017;40:e125.
451. van Dongen J, Boomsma DI. The evolutionary paradox and the missing heritability of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162:122-36.
452. Gratten J, Wray NR, Keller MC et al. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2014;17:782-90.
453. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
454. Singh T, Poterba T, Curtis D et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature* 2022;604:509-16.
455. Nesse RM. Cliffedged fitness functions and the persistence of schizophrenia. *Behav Brain Sci* 2004;27:862-3.
456. Nesse RM. The puzzle of the unbalanced mind. *Psychol Today*, March 4, 2019.
457. The Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:eaap 8757.
458. Border R, Athanasiadis G, Buil A et al. Cross-trait assortative mating is widespread and inflates genetic correlation estimates. *BioRxiv* 2022.03.21.485215.
459. Power RA, Steinberg S, Bjornsdottir G et al. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity. *Nat Neurosci* 2015;18:953-5.
460. Smeland OB, Bahrami S, Frei O et al. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry* 2020;25:844-53.
461. Crow TJ. A Darwinian approach to the origins of psychosis. *Br J Psychiatry* 1995;167:12-25.
462. Crow TJ. Is schizophrenia the price that *Homo sapiens* pays for language? *Schizophr Res* 1997;28:127-41.
463. Pennisi E. The burdens of being a biped. *Science* 2012;336:974.
464. Morgan TJH. Testing the cognitive and cultural niche theories of human evolution. *Curr Anthropol* 2016;57:370-7.
465. Pinker S. The cognitive niche: coevolution of intelligence, sociality, and language. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(Suppl. 2):8993-9.
466. Whiten A, Erdal D. The human socio-cognitive niche and its evolutionary origins. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2012;367:2119-29.
467. Liu C, Everall I, Pantelis C et al. Interrogating the evolutionary paradox of schizophrenia: a novel framework and evidence supporting recent negative selection of schizophrenia risk alleles. *Front Genet* 2019;10:389.
468. Akil H, Brenner S, Kandel E et al. The future of psychiatric research: genomes and neural circuits. *Science* 2010;327:1580-1.
469. Insel TR, Wang PS. Rethinking mental illness. *JAMA* 2010;303:1970-1.
470. Kitano H. Towards a theory of biological robustness. *Mol Syst Biol* 2007;3:137.
471. Masel J, Siegal ML. Robustness: mechanisms and consequences. *Trends Genet* 2009;25:395-403.
472. Nijhout HF, Best JA, Reed MC. Systems biology of robustness and homeostatic mechanisms. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2019;11:e1440.
473. Vespignani A. The fragility of interdependency. *Nature* 2010;464:984-5.
474. Rust NC, LeDoux JE. The tricky business of defining brain functions. *Trends Neurosci* 2022; doi: 10.1016/j.tins.2022.10.011.

DOI:10.1002/wps.21072

Trastornos por consumo de sustancias: una actualización completa de la clasificación, epidemiología, neurobiología, aspectos clínicos, tratamiento y prevención

Nora D. Volkow, Carlos Blanco

US National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD, USA

Los trastornos por consumo de sustancias (SUD, por sus siglas en inglés) son muy prevalentes y afectan gravemente a la salud, el bienestar y el funcionamiento social de las personas. Los cambios duraderos en las redes cerebrales involucradas en la recompensa, la función ejecutiva, la reactividad al estrés, el estado de ánimo y la autoconciencia subyacen al intenso impulso de consumir sustancias y a la incapacidad de controlar este impulso en una persona que sufre adicción (SUD moderado o grave). Los determinantes biológicos (como la genética y las etapas del desarrollo vital) y sociales (incluidas las experiencias infantiles adversas) de la salud son factores reconocidos que contribuyen a la vulnerabilidad o a la resiliencia frente al desarrollo de un SUD. Por consiguiente, las estrategias de prevención dirigidas a los factores sociales de riesgo pueden mejorar los resultados y, cuando se aplican en la infancia y la adolescencia, pueden reducir el riesgo de padecer estos trastornos. Los SUD son tratables, y existe evidencia de un beneficio clínicamente significativo para los medicamentos (en los trastornos por consumo de opiáceos, nicotina y alcohol), terapias conductuales (en todos los SUD) y neuromodulación (en el trastorno por consumo de nicotina). El tratamiento de los SUD debe considerarse en el contexto de un Modelo de Atención Crónica, con la intensidad de la intervención ajustada a la gravedad del trastorno y con el tratamiento concomitante de las afecciones psiquiátricas y físicas comórbidas. La implicación de los profesionales sanitarios en la detección y manejo de los SUD, incluida la derivación de los casos graves a atención especializada, ofrece modelos sostenibles de atención que pueden ampliarse aún más con el uso de la tele salud. A pesar de los avances en nuestra comprensión y manejo de los SUD, las personas que los padecen siguen siendo estigmatizadas y, en algunos países, encarceladas, lo que pone de relieve la necesidad de dismantelar las políticas que perpetúan su criminalización y, en su lugar, desarrollar políticas que garanticen el apoyo y el acceso a la prevención y tratamiento.

Palabras clave: Trastornos por consumo de sustancias, adicción, redes cerebrales, determinantes sociales de la salud, factores de riesgo, prevención, tratamiento, modelo de atención crónica, estigma.

(Volkow ND, Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. World Psychiatry 2023;22:203–229)

Durante la mayor parte de la historia, las personas que padecen un trastorno por consumo de sustancias (SUD) han sido consideradas como individuos con un defecto de carácter o una debilidad moral, y estigmatizadas con etiquetas como “adicto” o algo peor. Los avances en neurociencia han ampliado nuestra comprensión de los cambios cerebrales que intervienen en esta afección y han proporcionado la base para reconocer el SUD como un trastorno progresivo, crónico y recurrente que es susceptible de tratamiento y recuperación.

La prevalencia de los SUD es elevada y varía según los países y el tipo de drogas consumidas (más elevada en el caso de los trastornos por consumo de tabaco y alcohol), así como según las características demográficas y socioeconómicas de las poblaciones. Las tasas de SUD son más elevadas en hombres que en mujeres, y más alta en las personas más jóvenes, y disminuyen a medida que envejecen tanto en hombres como en mujeres¹.

El impacto de los SUD en las sociedades en lo que respecta a la salud y la mortalidad, la economía y la delincuencia es profundo, y parece estar empeorando. De hecho, entre todos los factores de riesgo asociados a la muerte prematura, el consumo de tabaco y alcohol ocupan el segundo y el séptimo lugar, respectivamente. La elevada contribución a la mortalidad prematura refleja los efectos directos de las drogas por sobredosis, así como sus efectos negativos más duraderos sobre la salud².

En 2019, el número de muertes prematuras atribuidas al tabaquismo se estimó en 7,7 millones³, al consumo de alcohol en 2,4 millones⁴, y al consumo de otras drogas en 550.700^{5,6}. Por desgracia, estas tendencias negativas se han acelerado en algunos países. Lo más notable es el aumento de las muertes por sobredosis relacionadas con las drogas en EE.UU., que se han disparado en la

última década y se han acelerado aún más durante la pandemia de COVID^{7,8}. Las muertes anuales en 2021 en EE.UU. se estimaron en más de 107.000, la mayoría por opioides y exacerbadas por la expansión del fentanilo en el mercado de drogas ilícitas⁹, con tendencias similares (aunque no tan graves) registradas en Canadá y Reino Unido^{10,11}.

Las drogas contribuyen a muchas enfermedades agudas y crónicas –incluidas enfermedades infecciosas, pulmonares, metabólicas, cardiovasculares, psiquiátricas y oncológicas– y agravan sus resultados. En el Estudio de Carga Global de Morbilidad, que además de las muertes tiene en cuenta los años vividos con discapacidad, se estima que había 30 millones de años vividos con discapacidad por SUD en 2017¹². La aparición temprana, el curso crónico o recidivante, la asociación con una menor calidad de vida y el largo tiempo transcurrido hasta la remisión contribuyen al gran impacto de los SUD.

La estigmatización, discriminación de personas con SUD, criminalización del consumo de sustancias y las respuestas altamente inadecuadas de los sistemas de atención sanitaria en todos los países, especialmente en los de ingresos bajos y medios (LMIC), agravan aún más las consecuencias adversas de estos trastornos¹³.

La producción, distribución y consumo de drogas ilícitas generan importantes costes económicos que afectan a familias, consumidores, industrias y gobiernos¹³. Por ejemplo, las personas con SUD tienen menos probabilidades de estar empleadas y más probabilidades de sufrir las consecuencias de una crisis económica¹⁴, mientras que los recursos dedicados a la producción o distribución de drogas, a la aplicación de la ley o al tratamiento de los SUD no pueden dedicarse a otros objetivos.

El consumo de sustancias y los SUD existen en un continuo de gravedad. En este documento, utilizamos el término “adicción” para

referirnos a los SUD moderados o graves, tal y como se describen en el DSM-5. En la fase inicial de un SUD (SUD leve), el impulso de consumir drogas puede regularse, y recientemente hemos propuesto que podría considerarse una fase de “pre-adicción” que podría ser objeto de intervenciones de prevención temprana¹⁵. A medida que avanza la enfermedad, se produce una pérdida progresiva del control sobre el consumo de drogas. Los individuos tienen cada vez más dificultades para resistir el impulso de consumir la droga, a pesar de sus consecuencias adversas para la salud y/o el funcionamiento social, una fase que requiere intervenciones terapéuticas.

Una confluencia de variables que interactúan entre sí, entre las que se incluyen factores sociales y biológicos y el tipo de drogas consumidas, determina la facilidad o rapidez con la que la experimentación con drogas evoluciona hacia una SUD leve y, posteriormente, grave. Los factores individuales que influyen en la vulnerabilidad al SUD comprenden la genética, la exposición a experiencias adversas en la infancia, la etapa del desarrollo vital en la que se produjo la primera exposición a las drogas, las características de la personalidad y los trastornos psiquiátricos concomitantes. Estos factores, a su vez, están modulados por factores sociales generales, como la cantidad de apoyo familiar y comunitario, el desorden y las desigualdades sociales, los comportamientos normativos en relación con las drogas, y la disponibilidad y estatus legal de las drogas, entre otros. La complejidad de las interacciones entre factores individuales y sociales explica por qué no todas las personas expuestas a las drogas desarrollan una adicción, y por qué algunos individuos se recuperan mientras que otros progresan hacia una mayor cronicidad y a los resultados negativos asociados. Las diferencias farmacológicas entre las drogas y su disponibilidad también desempeñan un papel importante en el riesgo de adicción, incluido el tiempo que se tarda en pasar del consumo de drogas a la adicción.

Por suerte, existen tratamientos e intervenciones preventivas eficaces para los SUD. Un reto para la investigación futura será profundizar en el conocimiento de los procesos neurobiológicos subyacentes a los SUD, aplicar ese conocimiento para desarrollar intervenciones terapéuticas y de prevención más eficaces y sostenibles, y desarrollar y escalar modelos de servicios que puedan llegar a una mayor proporción de personas con SUD. También son muy necesarias las intervenciones para poblaciones especiales.

CLASIFICACIÓN Y PREVALENCIA

Los SUD se definen como patrones de consumo de sustancias que causan daños a la salud física o mental¹⁶ o provocan un deterioro o malestar funcional clínicamente significativo¹⁷. Se asocian a una serie de problemas físicos, mentales, sociales y legales^{18,19}. Su diagnóstico clínico se basa en dos sistemas de clasificación principales: la CIE-11 elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el DSM-5 elaborado por la American Psychiatric Association (ver tablas 1 y 2).

La CIE-11 distingue tres trastornos distintos¹⁶: a) Episodio de Consumo de Sustancias Nocivas, definido como un episodio de consumo que ha causado un daño clínicamente significativo a la salud física o mental de una persona o a la salud de otras personas; b) Patrón Nocivo de Consumo de Sustancias, definido como un patrón de consumo repetido o continuo que ha causado un daño clínicamente significativo a la salud física o mental de una persona o a la salud de otras personas; y c) Dependencia de Sustancias,

Tabla 1 Requisitos diagnósticos de la CIE-11 para trastornos por consumo de sustancias psicoactivas¹⁶

Episodio de consumo de sustancias psicoactivas nocivas

1. Un episodio de consumo de una sustancia psicoactiva que ha causado daños clínicamente significativos a la salud física o mental de una persona, o ha dado lugar a un comportamiento que ha provocado daños a la salud de otros.
2. El daño a la salud del individuo se produce debido a uno o más de los siguientes factores: a) comportamiento relacionado con la intoxicación; b) efectos tóxicos directos o secundarios sobre los órganos y sistemas corporales; o c) vía de administración nociva.
3. Daño a la salud de otras personas que incluye cualquier forma de daño físico, incluidos traumas o trastornos mentales que sean directamente atribuibles al comportamiento debido a una intoxicación por sustancias por parte de la persona a la que se aplica el diagnóstico.
4. El daño a la salud no se explica mejor por otra afección médica u otro trastorno mental, incluido otro trastorno por consumo de sustancias.

Patrón nocivo de consumo de sustancias psicoactivas

1. Un patrón de consumo continuo, recurrente o esporádico de una sustancia psicoactiva que ha causado un daño clínicamente significativo a la salud física o mental de una persona, o que ha dado lugar a un comportamiento que daña la salud de otros.
2. El daño a la salud del individuo se produce debido a uno o más de los siguientes factores: a) comportamiento relacionado con la intoxicación; b) efectos tóxicos directos o secundarios sobre los órganos y sistemas corporales; o c) vía de administración nociva.
3. El daño a la salud de terceros incluye cualquier forma de daño físico, incluidos traumas o trastornos mentales que sean directamente atribuibles al comportamiento debido a una intoxicación por sustancias por parte de la persona a la que se aplica el diagnóstico.
4. El patrón de consumo de la sustancia relevante es evidente durante un periodo de al menos 12 meses si el consumo de la sustancia es episódico o de al menos 1 mes si el consumo es continuo.
5. El daño a la salud no se explica mejor por otra afección médica u otro trastorno mental, incluido otro trastorno por consumo de sustancias.

Dependencia de sustancias

1. Un patrón de consumo continuo o episódico recurrente de una sustancia psicoactiva con evidencia de alteración de la regulación del consumo de dicha sustancia que se manifiesta por dos o más de los siguientes factores:
 - a. Deterioro del control sobre el consumo de sustancias (es decir, inicio, frecuencia, intensidad, duración, finalización, contexto);
 - b. Prioridad creciente del consumo de sustancias sobre otros aspectos de la vida, incluido el mantenimiento de la salud y las actividades y responsabilidades cotidianas, de forma que el consumo de sustancias continúa o se intensifica a pesar de la aparición de daños o consecuencias negativas (p. ej., interrupción repetida de las relaciones, consecuencias laborales o escolares, repercusión negativa en la salud);
 - c. Características fisiológicas indicativas de neuroadaptación a la sustancia, como: a) tolerancia a los efectos de la sustancia o necesidad de utilizar cantidades cada vez mayores de la sustancia para conseguir el mismo efecto; b) síntomas de abstinencia tras dejar de consumir la sustancia o reducir el consumo de dicha sustancia; o c) consumo repetido de la sustancia o de sustancias farmacológicamente similares para prevenir o aliviar los síntomas de abstinencia. Las características fisiológicas solo son aplicables a determinadas sustancias.
2. Las características de la dependencia suelen ser evidentes durante un periodo de al menos 12 meses, pero el diagnóstico puede realizarse si el consumo es continuo (diario o casi diario) durante al menos 3 meses.

caracterizada por un deterioro del control sobre el consumo de sustancias, con una prioridad creciente del consumo de sustancias sobre otros aspectos de la vida de la persona, y la persistencia

Tabla 2 Criterios diagnósticos del DSM-5 para el trastorno por consumo de sustancias¹⁷

- A. Un patrón problemático de consumo de sustancias que conduce a un deterioro o malestar clínicamente significativo, manifestado por al menos dos de los siguientes factores, ocurridos en un periodo de 12 meses:
 1. La sustancia suele tomarse en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo previsto.
 2. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos para reducir o controlar el consumo de sustancias.
 3. Se dedica mucho tiempo a las actividades necesarias para obtener la sustancia, consumirla o recuperarse de sus efectos.
 4. Deseo vehemente o urgencia de consumir la sustancia.
 5. El consumo recurrente de la sustancia provoca el incumplimiento de las principales obligaciones en el trabajo, la escuela o el hogar.
 6. Consumo continuado de la sustancia a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.
 7. Se abandonan o reducen importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
 8. Uso recurrente de la sustancia en situaciones en las que es físicamente peligrosa.
 9. El consumo de la sustancia es continuado a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que es probable que haya sido causado o exacerbado por la sustancia.
 10. Tolerancia, tal como se define en uno de los siguientes casos:
 - a. Necesidad de cantidades marcadamente mayores de la sustancia para lograr la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Efecto marcadamente disminuido con el uso continuado de la misma cantidad de sustancia.
 11. Abstinencia, manifestada por uno de los siguientes síntomas:
 - a. Síndrome de abstinencia característico de la sustancia.
 - b. Se toma la sustancia (o una estrechamente relacionada) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Nota: Los síntomas y signos de abstinencia no están establecidos para algunas sustancias, por lo que este criterio no se aplica.

del consumo a pesar del daño o de las consecuencias negativas. La separación entre Patrón Nocivo de Consumo de Sustancias y Dependencia de Sustancias pretende facilitar el reconocimiento precoz del SUD, y distinguir entre patrones de consumo que pueden responder a intervenciones breves y aquellos que requieren un tratamiento más intensivo.

El DSM-5 fusiona los diagnósticos de abuso y dependencia del DSM-IV en una única categoría de SUD, con once criterios, subdivididos en cuatro grupos: deterioro del control, deterioro social, consumo de riesgo y criterios farmacológicos (es decir, tolerancia y abstinencia). Se distinguen tres niveles de gravedad, en función del número de criterios cumplidos: leve (dos o tres), moderado (cuatro o cinco) y grave (seis o más)^{17,20}. Las diferencias en los criterios diagnósticos entre la CIE y el DSM contribuyen a algunas de las discrepancias en la prevalencia estimada de los SUD²¹.

Las estimaciones de prevalencia del consumo de drogas y de los SUD son elevadas en la mayoría de los países. El alcohol es la sustancia más consumida, y se estima que 2.300 millones de personas en todo el mundo consumen alcohol actualmente (40% de la población adulta), con grandes diferencias entre países (del 80% a <1% de la población adulta)²². Las estimaciones mundiales sobre el consumo de tabaco indican que, aunque las tasas han ido disminuyendo desde 1990, el número de fumadores en todo el mundo era de 1.100 millones en 2019²³. El número de personas en todo el mundo que consumen drogas (distintas del alcohol y el tabaco) se estimó en unos 275 millones en 2019, con mayor

proporción entre adolescentes y adultos jóvenes²⁴. El cannabis era consumido por 200 millones de personas; siendo la droga ilícita más frecuentemente consumida y representó más de la mitad de todos los casos de infracción de la ley de drogas en todo el mundo^{25,26}. Por otro lado, los opioides fueron los que más muertes causaron, que en la última década han aumentado un 41%²⁵.

Entre los SUD, la prevalencia más alta corresponde al trastorno por consumo de nicotina (estimado en un 20% en el último año) y al trastorno por consumo de alcohol (estimado en un 5,1% en el último año), seguidos por el trastorno por consumo de opiáceos y el trastorno por consumo de cannabis²⁷. Las estimaciones de prevalencia de los SUD son de 2,3 a 1,5 veces más altas en hombres que en mujeres²⁷. Las encuestas globales de 2016 estimaron 100,4 millones de casos de trastorno por consumo de alcohol (70% eran hombres), 26,8 millones de casos de trastorno por consumo de opiáceos (60% eran hombres), 22,1 millones de casos de trastorno por consumo de cannabis (68% eran hombres), 5,8 millones de casos de trastorno por consumo de cocaína (68% eran hombres), 4,9 millones de casos de trastorno por consumo de anfetaminas (65% eran hombres) y 3,9 millones de casos de trastornos por consumo de otras drogas²⁷. Las estimaciones para el trastorno por consumo de nicotina en 2019 fueron de 1.100 millones e incluían a la mayoría de fumadores diarios activos (36,7% de todos los hombres y 7,8% de las mujeres del mundo)²⁸.

Los países con las tasas más elevadas de consumo excesivo de alcohol son Angola, Gabón, Congo y la República Democrática del Congo (tasas >77%), seguidos de Rusia y Papúa Nueva Guinea (60%); mientras que las tasas más elevadas de trastornos por consumo de drogas se dan en EE.UU. (3,7%), Canadá (2,7%), Australia (2,4%) y Reino Unido (2,2%)²⁹. Rusia (32%), Indonesia (30%) y Chile (29%) tenían las tasas más altas de fumadores diarios en 2012³⁰.

La prevalencia del abuso de opiáceos y de los trastornos por consumo de opiáceos en EE.UU. ha aumentado en las dos últimas décadas. Debido a la elevada letalidad de las sobredosis relacionadas con opiáceos (exacerbada por la ampliación del acceso al fentanilo de fabricación ilícita), el trastorno por consumo de opiáceos representa uno de los mayores retos de salud pública en EE.UU. y Canadá, y se está extendiendo a otros países. En 2021, la mortalidad anual por sobredosis de opiáceos en EE.UU. se estimó en 81.052³¹.

NEUROBIOLOGÍA

Recompensa y refuerzo en el consumo de drogas

Una estrategia neurobiológica evolutivamente conservada para la supervivencia es la motivación para buscar estímulos positivos gratificantes (p. ej., comida y sexo) y evitar los aversivos negativos (p. ej., dolor y amenazas ambientales)³². La dopamina es un neurotransmisor clave que subyace a la motivación para buscar estímulos positivos y evitar los negativos³³.

Las drogas aprovechan este mecanismo dopaminérgico básico tanto por sus efectos gratificantes como por las neuroadaptaciones que se producen con su consumo repetido. Específicamente, todas las drogas con potencial adictivo aumentan la dopamina en el núcleo accumbens, ya sea mediante la activación o desinhibición de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral o por la activación de mecanismos sinápticos que conducen a un aumento de la concentración de dopamina en las terminales de estas neuronas en el núcleo accumbens³⁴. El papel de la dopamina

Tabla 3 Clases de sustancias y sus principales mecanismos de acción

Clase de sustancia	Principales mecanismos de acción
Alcohol	El alcohol afecta a múltiples dianas (aumenta la señalización del GABA, del receptor opioide mu y de los cannabinoides), aumentando indirectamente la dopamina en el núcleo accumbens.
Nicotina	La nicotina es un agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). En particular, su unión al subtipo nAChR $\alpha 4\beta 2$ se asocia a sus efectos de recompensa y refuerzo, activando directamente las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (también activa las neuronas moduladoras de esta área).
Cannabinoides Cannabis, cannabinoides sintéticos	Las propiedades gratificantes y reforzantes del cannabis se deben al tetrahidrocannabinol, que es un agonista parcial en los receptores CB1R. El cannabidiol no es gratificante ni adictivo. El agonismo de los cannabinoides sintéticos en el CB1R también subyace a sus efectos gratificantes y reforzantes. La activación del CB1R modula la liberación presináptica de GABA y glutamato, activando las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral.
Estimulantes Anfetaminas, cocaína	Las anfetaminas, ya sean recetadas legalmente como medicamentos para el TDAH u obtenidas de fuentes ilícitas o clandestinas (p. ej., laboratorios de metanfetamina), liberan directamente dopamina de los terminales de las neuronas dopaminérgicas a través de la reversión del transportador de dopamina (DAT) y el agotamiento de las reservas vesiculares de dopamina. La cocaína aumenta la dopamina al inhibir el DAT, lo que impide la recaptación de dopamina y provoca su acumulación sináptica.
Opioides Morfina, heroína, fentanilo	Los efectos gratificantes de los opioides se deben a su acción agonista en los receptores opioides mu. En el área tegmental ventral, la unión de los opioides a estos receptores en las células GABA desinhibe las neuronas dopaminérgicas, aumentando la dopamina en el núcleo accumbens, lo que subyace a sus propiedades reforzantes. Los opioides difieren en potencia, siendo fentanilo >> heroína > morfina.
Inhalantes Disolventes volátiles, aerosoles, gases, nitritos	Los inhalantes tienen efectos sobre varios neurotransmisores y sus receptores (NMDA \downarrow , glicina \uparrow , GABAA \uparrow , nACh \downarrow , dopamina \uparrow), potenciando la liberación de dopamina.
Sedantes/Hipnóticos Benzodiazepinas, barbitúricos	Las benzodiazepinas y los barbitúricos, que se utilizan como terapéuticos para la ansiedad, el insomnio, las convulsiones y la sedación en anestesia, se utilizan indebidamente por sus efectos gratificantes. Potencian la función de los receptores GABAA, aumentando la activación de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral a través de la desinhibición, que subyace a sus propiedades reforzantes.
Alucinógenos clásicos Psilocibina, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), mezcalina, dimetiltryptamina (DMT)	Las drogas alucinógenas actúan como agonistas del receptor 5-HT2. Se utilizan principalmente para alterar los estados mentales y no desencadenan el consumo compulsivo de drogas. Son las únicas sustancias de esta tabla que no se consideran adictivas. También tienen efectos en otros receptores de serotonina.
Drogas disociativas Ketamina, fenciclidina (PCP)	El antagonismo del receptor NMDA disocia el control cortical y la activación del tálamo, facilitando la transmisión de estímulos perceptivos a las cortezas sensoriales. Estas sustancias tienen otras dianas, como los receptores opioides mu, que podrían explicar su aumento de dopamina en el núcleo accumbens.
Drogas mixtas 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)	MDMA es un bloqueador de los transportadores de monoamina. Sus efectos son similares a los de los estimulantes (potenciación la dopamina) y a los de los alucinógenos (potenciando la serotonina).

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; NMDA, N-metil-D-aspartato.

en la recompensa y el refuerzo del consumo de drogas está asociado con varios componentes, como la motivación, el aprendizaje asociativo (condicionamiento), la prominencia de incentivos y el error de predicción³⁵.

Las distintas clases de drogas aumentan la dopamina a través de distintas dianas y mecanismos moleculares (Tabla 3), con las consiguientes diferencias en la magnitud y velocidad del aumento de dopamina, que a su vez son factores que contribuyen a la susceptibilidad a la adicción de una droga³⁶. A este respecto, la droga estimulante metanfetamina desencadena los mayores aumentos de dopamina y se asocia con el mayor riesgo de desarrollar adicción (SUD moderado a grave) en las personas expuestas a ella (50% de riesgo en los 2 años siguientes a la exposición)³⁷. La contribución de la velocidad a la que se producen los aumentos de dopamina en el cerebro también se ve influida por la vía de administración³⁸. Esto explica por qué las drogas son más gratificantes y tienen mayor riesgo de provocar adicción cuando se inyectan o se fuman, ya que estas vías de administración hacen que la droga llegue más rápidamente al cerebro que si se esnifa o se consume por vía oral.³⁹

Además, los distintos tipos de drogas activan otros neurotransmisores en función de sus propiedades farmacológicas únicas, que también contribuyen a sus efectos gratificantes y de refuerzo. Específicamente, las drogas opioides y el cannabis activan directamente los sistemas opioides y cannabinoides endógenos, respectivamente, que por sí mismos se asocian a efectos hedónicos (sensaciones placenteras)⁴⁰. El alcohol potencia la neurotransmisión GABAérgica, que subyace a sus efectos ansiolíticos, al tiempo que estimula indirectamente la señalización opioide y cannabinoide endógena⁴¹. Al desensibilizar los receptores nicotínicos, la nicotina puede inhibir los estados aversivos negativos⁴². La participación de los neurotransmisores no dopaminérgicos en la recompensa por drogas queda patente en estudios con ratones deficientes en dopamina, que siguen mostrando una preferencia condicionada por la cocaína o la morfina⁴³.

Los aumentos de dopamina en el núcleo accumbens que resultan del consumo de dosis intoxicantes de una sustancia adictiva son mayores y más duraderos que los aumentos asociados a recompensas naturales. En el núcleo accumbens y otras regiones estriatales,

la dopamina se une a receptores D2 y D3 de alta afinidad. Cuando la dopamina está presente en niveles elevados, como ocurre durante la intoxicación por drogas, se une además a los receptores D1 de baja afinidad³⁹. La dopamina también se une a los receptores D4 y D5, pero su relevancia para los efectos conductuales de las drogas adictivas o para la recompensa se ha investigado mucho menos. Obsérvese que la activación de los receptores D1 es necesaria para el refuerzo de la droga, mientras que la activación de los receptores D2 y D3 no lo es⁴⁴, aunque el refuerzo máximo se produce con la estimulación concomitante de los receptores D1 y D2. El sistema de refuerzo dopaminérgico es dinámico, y sus respuestas a las recompensas, incluidas las drogas, cambian en función de la magnitud y duración del estímulo. La primera exposición a una recompensa (natural o de drogas) desencadena una fuerte activación de las neuronas dopaminérgicas (disparo fásico) que da lugar a aumentos pronunciados de dopamina en el núcleo accumbens a niveles que se unirán a los receptores D1 y D2. Sin embargo, la exposición repetida transforma la recompensa en una “recompensa esperada”, momento en el que las neuronas dopaminérgicas se disparan en respuesta a estímulos que predicen la entrega del estímulo originalmente gratificante⁴⁵. Sin embargo, si se espera una recompensa pero no se obtiene, se inhibe el disparo de las neuronas dopaminérgicas, lo que indica un “error de predicción de recompensa”⁴⁶.

El desplazamiento de la dopamina de la recompensa a los estímulos que predicen la recompensa se denomina condicionamiento, y los estímulos que predicen la droga (objetos, entornos, rutinas o emociones) se denominan señales de droga. El condicionamiento, impulsado por la estimulación de los receptores D1 en el núcleo accumbens, explica el potencial adictivo de las drogas^{47,48}. Una vez que la experiencia de la recompensa de la droga se ha convertido en un recuerdo condicionado, las señales impulsan por sí mismas el deseo de la droga y activan el circuito motivacional de la dopamina que impulsa los comportamientos para conseguirla³³. Con el consumo repetido de drogas, aumenta el número de estímulos que se vinculan (condicionan) a la droga, lo que incrementa la probabilidad de encontrar una señal que predisponga a su consumo. Una vez consumida, los efectos farmacológicos de la droga, que estimulan la dopamina, refuerzan aún más el condicionamiento, lo que perpetúa el ciclo de consumo de drogas³³. Esto ayuda a explicar por qué las personas con un SUD pueden adoptar comportamientos de riesgo, ilegales o poco saludables para obtener la recompensa de la droga, y por qué es tan probable que las personas con un SUD que están en abstinencia vuelvan a consumirla.

La estimulación de los receptores D1 que supuestamente facilita el condicionamiento desencadena posteriormente neuroadaptaciones en los sistemas glutamatérgicos y de otros neurotransmisores que refuerzan la excitabilidad neuronal en las vías de recompensa meso-cortico-límbicas. Estas neuroadaptaciones son similares a las que intervienen en los procesos de memoria, que implican cambios en los niveles sinápticos y en la composición de subunidades de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA), y aumentan el valor motivacional de los estímulos asociados a las drogas³³. Las neuroadaptaciones paralelas en otros sistemas de neurotransmisores –incluidos los sistemas GABAérgico, opioide, endocannabinoide, colinérgico, serotoninérgico y noradrenérgico– contribuyen a la alteración del estado de ánimo, la cognición, el sueño y la reactividad al estrés que se produce con el consumo repetido de drogas³⁹.

Neurocircuitos de la adicción

La transición del consumo controlado de drogas a la adicción se manifiesta en un ciclo repetitivo de intoxicación, abstinencia y ansia⁴⁹, que se produce junto con un deterioro del estado de ánimo que el individuo adicto experimenta como disforia/depresión, ansiedad, irritabilidad y anhedonia cuando no está intoxicado⁵⁰.

Las tres etapas del ciclo de la adicción surgen como consecuencia de la alteración de las redes cerebrales implicadas en la recompensa y la motivación (red de recompensa), la función ejecutiva (red de control ejecutivo), el estado de ánimo y la reactividad al estrés (redes de prominencia y emoción), y la autoconciencia (redes interoceptivas y de modo predeterminado)⁵¹.

La duración del ciclo y la prominencia de cada etapa varían en función de la gravedad del SUD y de las características farmacológicas de la(s) droga(s) consumida(s). Los componentes principales del neurocircuito de la adicción son diferentes para cada etapa del ciclo de adicción.

Red de recompensas

La red de recompensa involucra las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo, junto con sus proyecciones al núcleo accumbens, el cuerpo estriado dorsal, la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada anterior. Esta red se activa durante la intoxicación, cuando se estimula al máximo, mientras que durante la abstinencia se vuelve hipofuncional, lo que contribuye a la disminución de la motivación y la sensibilidad a las recompensas no relacionadas con las drogas (anhedonia).

La disforia y la anhedonia durante la fase de abstinencia, junto con la exposición a señales de drogas, pueden desencadenar la activación de la red, que inicia la etapa de deseo en el ciclo. El deseo involucra la corteza prefrontal ventral y la corteza cingulada anterior ventral, desencadenando el impulso de buscar la droga que culmina en la intoxicación y el consumo compulsivo.

En el estado de adicción, se produce una disminución de la sensibilidad a las propiedades gratificantes de la droga, de modo que se necesitan dosis cada vez mayores para producir el efecto deseado. Con el tiempo, esto lleva a buscar la droga no por sus efectos placenteros, sino para escapar del estado aversivo del síndrome de abstinencia. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción de la droga, que es especialmente grave en el caso de los opiáceos, el alcohol y la nicotina, contribuye a perpetuar el consumo de drogas.

La sensibilidad reducida del circuito de recompensa en individuos adictos se manifiesta como falta de interés en actividades no relacionadas con las drogas. Estudios de imagen cerebral en humanos con diversos SUD han documentado una disminución de la liberación de dopamina estriatal (tanto en el cuerpo estriado dorsal como en el ventral) durante la fase de abstinencia, que podría ser la base de estas manifestaciones⁴⁹. Los estudios clínicos de imágenes cerebrales también han revelado una disminución de la activación de regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de recompensas alimentarias, sexuales o monetarias en individuos con adicción³⁵. La reactividad de las regiones estriatal y prefrontal a los castigos (denominados reforzadores negativos) también se reduce en los individuos con adicción, y esta menor reactividad se asocia a peores resultados y se cree que contribuye a la falta de disuasión que confieren las amenazas de posibles consecuencias negativas (p. ej., encarcelamiento, pérdida de custodia de los hijos)⁵² de las conductas adictivas.

Las evaluaciones del neurocircuito dopaminérgico en individuos con diversos SUD han revelado sistemáticamente una reducción de los receptores D2 estriatales⁵⁹, y en controles sanos los niveles de estos receptores están inversamente asociados con la sensibilidad a la recompensa de drogas estimulantes⁵³. Se cree que un equilibrio alterado entre la señalización estriatal de los receptores D1 y D2 favorece la reactividad inducida por señales, mientras que reduce el control del comportamiento a través de una señalización debilitada de los receptores D2. En humanos, la mayor sensibilidad a las señales de drogas se asocia con la gravedad de la adicción y peores resultados clínicos⁵⁴. En modelos animales de adicción, se ha observado que el refuerzo de la señalización de los receptores D2 estriatales interfiere con el consumo compulsivo de drogas⁵⁵, lo que indica que las intervenciones para reforzar los receptores D2 estriatales podrían ser beneficiosas para el tratamiento de la adicción. Se han llevado a cabo pocos estudios para medir los receptores D1 estriatales en los SUD, y los resultados no han sido concluyentes^{56,57}.

Red de control ejecutivo

La red de control ejecutivo subyace a varios procesos cognitivos, como la toma de decisiones y la autorregulación. Las alteraciones inducidas por las drogas en el funcionamiento de esta red contribuyen a la incapacidad para evitar conductas de riesgo, resistir el ansia por consumir drogas y retrasar las recompensas.

Esta red incluye varias regiones de la corteza prefrontal, cuyas funciones están moduladas por la dopamina a través de receptores D1 y D2 en el cuerpo estriado y en la propia corteza prefrontal. El consumo repetido de drogas puede provocar alteraciones que debiliten el autocontrol y fomenten la impulsividad, en parte a través de efectos estriatales dopaminérgicos o por daño directo en la corteza prefrontal, incluyendo la corteza cingulada anterior, la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal dorsolateral⁵⁸. En humanos con SUD, la pérdida de receptores D2 estriatales se asocia con una actividad alterada de la corteza prefrontal^{58,59}.

La disfunción preexistente de la corteza prefrontal debida a factores genéticos, traumatismos craneoencefálicos o trastornos del neurodesarrollo, se considera un factor de riesgo de vulnerabilidad para los SUD⁶⁰. Curiosamente, se ha observado que los individuos con alto riesgo genético de padecer trastornos por consumo de alcohol (es decir, aquellos con antecedentes familiares de este trastorno), pero que no padecen ellos mismos trastorno por consumo de alcohol, tienen una mayor disponibilidad de receptores D2 estriatales, lo que se asoció con una actividad normal de la corteza prefrontal. En estos individuos de alto riesgo, el aumento del receptor D2 estriatal puede proteger contra el trastorno por consumo de alcohol reforzando los circuitos prefrontales implicados en la autorregulación⁶¹.

El papel de la corteza prefrontal parece cambiar a lo largo de las fases del ciclo de la adicción, de forma que la corteza prefrontal ventral y medial, incluyendo la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada anterior dorsal (regiones implicadas en la atribución de saliencia), se activan durante las fases de intoxicación y deseo. Por el contrario, la fase de abstinencia se asocia con una menor actividad en estas regiones prefrontales medial y ventral y en la corteza prefrontal dorsolateral (una región implicada en la toma de decisiones)⁶². Se ha demostrado consistentemente que la conectividad entre la corteza prefrontal y las regiones estriatales está alterada en las personas con SUD^{59,63,64}. En consecuencia, la corteza prefrontal

es un objetivo en las intervenciones de estimulación magnética transcraneal y estimulación eléctrica directa transcraneal para el tratamiento de los SUD, la mayoría de las cuales se han dirigido específicamente a la corteza prefrontal dorsolateral. La corteza cingulada anterior también se ha propuesto como una prometedora diana de neuromodulación en el tratamiento de la adicción⁶⁵.

Red de saliencia y emoción

La angustia y las emociones negativas de la abstinencia se asocian, por un lado, a una señalización reducida de la dopamina en respuesta a las recompensas (anhedonia) y, por otro, a una mayor sensibilidad del sistema cerebral del estrés, que incluye la amígdala extendida, la hipófisis y el hipotálamo⁶⁶. A su vez, estas neuroadaptaciones afectan negativamente a los componentes de las redes de saliencia y emoción (incluyendo la corteza cingulada anterior, la amígdala y el hipocampo). Es probable que la sensibilización de estas redes explique en parte la frecuente comorbilidad de los SUD con la depresión, la ansiedad y el suicidio⁶⁷.

Los mecanismos moleculares implicados en estas neuroadaptaciones incluyen la regulación positiva de la señalización de la dinorfina a través de los receptores opioides kappa, que se cree que contribuyen a los estados emocionales negativos, aunque estos efectos parecen ser específicos de las drogas^{68,69}. La exposición crónica a las drogas también induce adaptaciones en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, que regula la respuesta al cortisol en circunstancias estresantes, lo que ocasiona elevaciones de los niveles del factor liberador de corticotrofina (CRF) y del cortisol. La regulación positiva del CRF en la amígdala desempeña a su vez un papel en los estados emocionales negativos durante la abstinencia de drogas⁵¹.

Redes interoceptivas y de modo predeterminado

Las entradas interoceptivas influyen en el cambio de comportamientos flexibles y orientados a objetivos a comportamientos compulsivos y reflexivos. La ínsula, especialmente su porción más anterior, está muy implicada en la interocepción, al integrar información sobre estados fisiológicos internos y transmitirla a la corteza cingulada anterior, implicada en la toma de decisiones (también frente a alternativas conflictivas); al cuerpo estriado ventral, implicado en la recompensa; y a la corteza prefrontal medial, implicada en la atribución de saliencia, para que puedan iniciar respuestas adaptativas⁷⁰.

La comunicación bidireccional entre esas regiones límbicas y la ínsula sugiere que esta última puede desempeñar un papel en la percepción consciente de los impulsos internos. Los individuos que sufrieron un ictus que dañó su ínsula tenían más probabilidades de dejar de fumar que los que sufrieron un ictus en otras regiones cerebrales⁷¹, y la activación insular se ha asociado con el ansia de consumir diversas drogas, como nicotina, cocaína y alcohol (aunque no en todos los estudios)⁷². En consecuencia, la ínsula se ha convertido en objetivo de la estimulación magnética transcraneal en los tratamientos contra la adicción⁷³.

La red de modo predeterminado está implicada en la autoconciencia y la mente errante, y su mayor activación en la fase de deseo de la adicción podría redirigir la atención exagerada hacia el estado interno de ansia o malestar⁷⁴. Los estudios de imagen han revelado signos de deterioro en las regiones cerebrales de esta

red, incluida una actividad o conectividad alterada en la corteza cingulada anterior, la ínsula y el precúneo⁷⁴.

FACTORES DE RIESGO

Varios factores biológicos y sociales se han asociado con mayor riesgo de SUD⁷⁵, incluyendo el sexo masculino, la genética, la edad más temprana de inicio de consumo de sustancias, las experiencias adversas en la infancia y las comorbilidades psiquiátricas. La disponibilidad de drogas y las normas sociales en torno al consumo de sustancias también son factores de riesgo importantes.

Determinados factores de riesgo de SUD son más importantes en etapas específicas del desarrollo⁷⁶, y los factores de riesgo que aparecen a edades tempranas predisponen a la exposición a otros factores de riesgo más adelante en la vida del individuo, multiplicando a menudo su efecto. Por lo tanto, el efecto de los factores de riesgo no suele ser aditivo, sino sinérgico y en cascada. Las intervenciones en etapas tempranas de la cascada pueden tener más probabilidades de reducir el riesgo descendente de SUD. Además, en la medida en que los factores de riesgo de SUD son compartidos con otros trastornos psiquiátricos, las intervenciones sobre esos factores compartidos pueden tener efectos indirectos en la prevención de otros trastornos⁷⁷.

Desarrollo

El riesgo biológico de padecer un SUD surge al principio de la vida, cambia en las distintas etapas vitales y se ve influido de forma diferencial por factores y experiencias sociales durante esas distintas etapas y transiciones vitales⁷⁸. Esta conceptualización del desarrollo de los SUD⁷⁹ ayuda a explicar la diversidad de posibles vías que conducen de los diversos factores de riesgo a un SUD.

El desarrollo cerebral durante la infancia y la adolescencia experimenta cambios más amplios que durante la edad adulta. En particular, el ritmo más lento de desarrollo de la corteza prefrontal, que no madura completamente hasta mediados de la veintena⁸⁰, sitúa a los adolescentes en una situación de mayor riesgo de conductas de riesgo, ya que esta región es necesaria para la autorregulación. Es probable que esto contribuya a la mayor propensión a la experimentación con drogas durante esta etapa de la vida⁸¹.

Los retrasos en la maduración de la corteza prefrontal debidos a factores de estrés social durante la infancia aumentan el riesgo de consumo posterior de drogas^{82,83}. Asimismo, la exposición a drogas en la adolescencia temprana puede perturbar el desarrollo cortical, incluido el retraso en la maduración de la corteza prefrontal⁶⁰. La disfunción de la corteza prefrontal en adolescentes se ha asociado a mayor riesgo de SUD⁸⁴.

Entornos sociales

Los estudios epidemiológicos han demostrado repetidamente que los entornos con altos niveles de factores estresantes, escaso apoyo social, fácil acceso a drogas, y falta de oportunidades y refuerzos alternativos aumentan el consumo de drogas y el riesgo de adicción^{85,86}. Las exposiciones ambientales sociales adversas ejercen cierta influencia a lo largo de la vida, pero los efectos son más pronunciados cuando se producen en la infancia o adolescencia, cuando el cerebro se está desarrollando rápidamente⁸⁷. El

retraso en la maduración de la conectividad prefrontal-límbica y el menor volumen de la corteza prefrontal pueden ser consecuencias de entornos sociales adversos durante la primera infancia⁸⁸.

Los entornos sociales adversos también aumentan el riesgo de consumo de drogas y de SUD en la edad adulta. Por ejemplo, el desempleo, la inestabilidad de la vivienda y los efectos del racismo y la discriminación pueden aumentar el riesgo y gravedad de los SUD⁸⁹. El hacinamiento, las catástrofes naturales o provocadas por el hombre (conflictos y guerras) y factores sociales como los bajos ingresos, la urbanización descontrolada y mal planificada y la degradación del medio ambiente también pueden aumentar el riesgo de consumo de sustancias y SUD. Los estudios en primates que emulan el estrés social a través de sistemas jerárquicos de dominación y subordinación han demostrado que ser un macho adulto de rango subordinado se asocia con una reducción de los receptores D2 estriatales y está relacionado con una mayor impulsividad y consumo de drogas⁹⁰. En los seres humanos, tener sistemas de apoyo social deficientes también se ha asociado a disminución de los receptores D2 del cuerpo estriado inferior⁹¹.

Genética y epigenética

Se calcula que los factores genéticos representan alrededor del 50% del riesgo global de adicción. Existen múltiples variantes genéticas que pueden interactuar para influir en el riesgo de adicción a diferentes drogas, incluidos genes implicados en el metabolismo de las drogas, la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatergica, la neuroplasticidad y el desarrollo cerebral⁹². La genética de los SUD parece formar parte de una predisposición genética general a los trastornos de externalización, aunque también se ha descrito una predisposición genética común entre los SUD y los trastornos de internalización. Estas vulnerabilidades genéticas comunes ayudan a explicar la frecuente comorbilidad entre los SUD y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como los trastornos de ansiedad y depresión⁹³.

Los estudios genéticos, incluidos los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han identificado variantes genéticas asociadas a diversos SUD, así como variantes que parecen ser protectoras⁹⁴. Las variantes genéticas con mayores efectos son las asociadas al metabolismo del alcohol. Las variantes de los genes que codifican las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH), como ciertos alelos *ADH1B* y *ADH1C*, dan lugar a una conversión más rápida del alcohol en acetaldehído, cuya acumulación es aversiva, y por tanto tienen un efecto protector frente al riesgo de alcoholismo⁹⁵.

Las variantes genéticas también pueden influir en el riesgo de abuso y adicción a través de un impacto directo en una diana farmacológica. Algunos ejemplos son las variantes en el gen *OPRM1*, que codifica el receptor opioide mu, que se ha asociado con diferentes efectos clínicos de los opioides⁹⁶; y las variantes en el gen *CHRNA5*, que codifica el receptor de nicotina que contiene la subunidad alfa-5, que se ha descubierto que aumenta la vulnerabilidad a la dependencia del tabaco⁹⁷.

Las variantes genéticas también pueden ejercer sus efectos indirectamente, influyendo en el desarrollo cerebral, incluida la velocidad a la que maduran las conexiones frontales; los rasgos de personalidad que pueden predisponer a la búsqueda de drogas, como la búsqueda de sensaciones; las vías metabólicas de las drogas que dan lugar a una degradación más rápida o más lenta de las drogas; los neurotransmisores que están directa o indirectamente

implicados en la recompensa de las drogas y la neuroplasticidad, como los sistemas de dopamina y glutamato; los circuitos neuronales implicados en el ciclo de la adicción, o la fisiología celular que influye, por ejemplo, en los efectos secundarios de las drogas^{98,99}. Al igual que ocurre con otros trastornos mentales, los GWAS revelan que la adicción es una enfermedad poligénica en la que influyen múltiples genes y redes genéticas¹⁰⁰. En la actualidad, no es satisfactoria la capacidad de predecir el riesgo de SUD mediante puntuaciones poligénicas¹⁰¹.

Los estudios preclínicos en modelos animales de adicción han evaluado las modificaciones epigenéticas de la expresión y el silenciamiento de genes en regiones cerebrales relevantes para la recompensa y la adicción a las drogas, y asociados a los efectos a corto y largo plazo de las drogas¹⁰². Se cree que las modificaciones epigenéticas impulsan y mantienen los cambios duraderos asociados a la adicción¹⁰³. Entre los marcadores epigenéticos estudiados se encuentran las modificaciones de histonas, modificaciones de ADN y ARN no codificantes¹⁰⁴, junto con la expresión y función de enzimas implicadas en la lectura y silenciamiento de genes (es decir, histona acetilasas, HAT; histona desacetilasas, HDAC; y desmetilasas).

La mayoría de estudios epigenéticos preclínicos se han centrado en regiones del sistema de recompensa dopaminérgico del mesencéfalo, incluido el núcleo accumbens. Estos estudios han demostrado que las exposiciones agudas y crónicas a drogas (estimulantes, opioides, alcohol, nicotina) aumentan los niveles celulares totales de acetilación de histonas H3 y H4¹⁰⁵⁻¹¹⁰, aparentemente desequilibrando la función de HAT y HDAC. Además, la manipulación de enzimas que controlan la acetilación o desacetilación de histonas o la metilación del ADN en el núcleo accumbens modifica las respuestas conductuales a las drogas, lo que respalda su relevancia para la recompensa de las drogas y los SUD^{111,112}.

El momento de la exposición a la sustancia puede influir en la probabilidad de que se produzcan cambios epigenéticos, que a su vez modificarán la expresión génica y la función de las células y circuitos del cerebro (y otros órganos). Es probable que las modificaciones epigenéticas tengan consecuencias especialmente duraderas en el cerebro cuando se producen durante las etapas fetal o infantil temprana. Esto se debe a que las enzimas que intervienen en las modificaciones epigenéticas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo embrionario y postnatal del cerebro, de modo que su modificación con la exposición intrauterina o posnatal temprana a las drogas podría contribuir a una mayor vulnerabilidad a la adicción en una edad posterior¹¹³.

La frecuencia de consumo también es importante, ya que algunos cambios epigenéticos se producen con el consumo breve pero no con el consumo repetido de drogas, como es el caso de la hiperacetilación de la histona H4 en el promotor del gen *cFos* en el cuerpo estriado, mientras que la hiperacetilación de la histona H3 en los promotores del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) solo se observa tras la exposición repetida a la cocaína¹¹⁴.

Paralelamente, hay estudios que evalúan los efectos de la exposición a factores ambientales adversos, como el estrés y la negligencia, sobre las modificaciones epigenéticas. Esto es relevante para comprender los mecanismos que subyacen al impacto de tales exposiciones en el desarrollo cerebral y su potenciación de la susceptibilidad a la adicción¹¹³. Los estudios en humanos para evaluar las modificaciones epigenéticas se han limitado a medidas realizadas en células sanguíneas o en el cerebro post-mortem^{115,116}. Aunque se han obtenido resultados prometedores en estudios con imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) en huma-

nos que han medido la actividad de las HDAC en el cerebro de personas sanas, estas medidas aún no se han utilizado para estudiar los SUD¹¹⁷⁻¹¹⁹. Estudios clínicos basados en células sanguíneas han revelado que los individuos que consumen drogas muestran cambios epigenéticos que parecen relacionarse con la frecuencia de consumo de una manera dependiente de la dosis¹¹³. Sin embargo, los cambios independientes de las drogas en la vulnerabilidad a la adicción desencadenados por experiencias infantiles adversas u otros factores ambientales también podrían haber contribuido a las modificaciones epigenéticas notificadas en personas con SUD¹²⁰.

A medida que se conozcan mejor los distintos marcadores epigenéticos asociados a la exposición a drogas y su papel en la transición a la adicción o al riesgo de SUD, se pueden detectar posibles nuevos objetivos de medicamentos. También pueden ayudar a explicar las diferencias de género en el consumo de drogas y la vulnerabilidad a la adicción, así como cambios en la vulnerabilidad al consumo de drogas a lo largo de la vida.

Trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos –incluidos los trastornos del estado de ánimo, ansiedad, psicóticos y de personalidad, y el TDAH– se asocian a mayor riesgo de SUD. Por otra parte, los SUD también se asocian a mayor riesgo de padecer un trastorno mental. Es probable que estas asociaciones reflejen vínculos bidireccionales, de modo que padecer un trastorno mental aumenta el riesgo de uso inadecuado de drogas para automedicarse, y padecer un SUD aumenta el riesgo de desarrollar un trastorno mental, ya que las drogas afectan a neurocircuitos relevantes para otros trastornos mentales. Los factores de riesgo genéticos y ambientales comunes tanto para los SUD como para los trastornos mentales también contribuyen a su alto grado de comorbilidad¹²¹⁻¹²³.

El Estudio Epidemiológico del Área de Captación reveló que la prevalencia general en el curso de la vida de cualquier SUD en personas con algún trastorno psiquiátrico era casi el doble que en las personas sin trastorno psiquiátrico (29,8% vs. 16,7%, respectivamente)¹²⁴. Específicamente, la prevalencia de SUD en individuos con diagnóstico de trastorno bipolar en el curso de la vida fue de 56,1% (odds ratio, OR=6,6); en personas con esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme fue de 47,0% (OR=4,6); y en personas con trastorno de pánico fue de 35,8% (OR=2,9)¹²⁵. Por el contrario, entre personas con un trastorno por consumo de drogas en el curso de la vida, el 28,3% también presentaba trastorno de ansiedad, el 26,4% trastorno del estado de ánimo y el 6,8% esquizofrenia. Se han documentado hallazgos análogos en otros grandes estudios epidemiológicos de EEUU, incluyendo la Encuesta Nacional de Comorbilidad¹²⁶ y la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Trastornos Relacionados^{126,127}, así como en estudios de otros países¹²⁵⁻¹²⁸. La comorbilidad se asocia generalmente con mayor gravedad de la enfermedad y menor probabilidad de remisión¹²⁹.

De particular interés es la relación entre consumo de cannabis y psicosis. Es probable que se trate de una relación multidireccional, y sus mecanismos exactos siguen siendo objeto de debate¹³⁰. El riesgo de psicosis parece estar influido por la edad del individuo en el momento del primer consumo, la potencia del cannabis utilizado y la frecuencia con que se consume. Un metaanálisis de 2022 mostró una asociación del consumo semanal de cannabis (vs. el no consumo) con un aumento del 35% del riesgo de desarrollar psicosis; también encontró una asociación del consumo diario o casi diario con un aumento del 76% de dicho riesgo. Por el contrario,

no se observó un aumento significativo del riesgo entre individuos con consumo mensual y anual¹⁰³.

Otro aspecto preocupante del consumo de cannabis es su asociación con un mayor riesgo de depresión y suicidio, particularmente en jóvenes. De hecho, un metaanálisis reciente informó de una OR de 1,37 (IC 95%: 1,16-1,62) para desarrollar depresión, y de 3,46 (IC 95%: 1,53-7,84) para el intento de suicidio, en jóvenes consumidores de cannabis en comparación con los no consumidores¹³¹. También se ha notificado un mayor riesgo de conductas suicidas en consumidores de cannabis con y sin antecedentes de trastornos depresivos mayores¹³² y en hombres con trastornos psicóticos que consumen cannabis¹³³.

El tabaquismo está reconocido como uno de los principales factores que contribuyen a la menor esperanza de vida de las personas con trastornos mentales^{134,135}. Esto es especialmente problemático en personas con trastornos mentales graves, que presentan tasas de tabaquismo más elevadas y mayor gravedad del hábito de fumar¹³⁶. Aunque durante muchos años los psiquiatras han sido reacios a tratar el trastorno por consumo de nicotina comórbido en pacientes psiquiátricos, debido a la creencia de que estos pacientes no estaban interesados en dejar de fumar o que la preocupación por dejar de fumar afectaría negativamente a su estado mental¹³⁷, la evidencia indica lo contrario. Específicamente, muchos individuos con trastornos psiquiátricos que fuman están interesados en dejar de fumar¹³⁸ y responden a los tratamientos para dejar de fumar, aunque podrían necesitar apoyo adicional para ayudarles a dejarlo. Además, existe cierta evidencia de que dejar de fumar puede ayudar a reducir los síntomas de depresión, ansiedad y estrés, y podría mejorar la calidad de vida¹³⁹. De hecho, un metaanálisis reciente concluyó que hay evidencia sólida de que la salud mental no empeora como resultado de dejar de fumar, mientras que hay alguna evidencia de que dejar de fumar podría estar asociado con pequeñas a moderadas mejoras en la salud mental¹⁴⁰.

El tratamiento de los pacientes con comorbilidad debe incluir intervenciones tanto para el SUD como para el trastorno psiquiátrico, porque la falta de tratamiento de uno de los trastornos podría interferir en el éxito del tratamiento del otro. Cuando se utilicen medicamentos para el tratamiento del SUD en un paciente con un trastorno psiquiátrico comórbido, deben tenerse en cuenta las posibles interacciones farmacológicas indeseables. Por ejemplo, mientras que el uso de antidepresivos junto con buprenorfina en pacientes con trastorno por consumo de opioides y depresión redujo el riesgo de sobredosis¹⁴¹, el uso de benzodiacepinas lo aumentó, presumiblemente como reflejo de los efectos depresores respiratorios sinérgicos de ambos fármacos¹⁴².

Las comorbilidades entre los trastornos psiquiátricos y los SUD también son relevantes para las medidas de prevención. En concreto, dado que los trastornos psiquiátricos aumentan la vulnerabilidad a los SUD, su diagnóstico y tratamiento precoces podrían ayudar a prevenirlos. A la inversa, la identificación precoz del consumo de drogas en un adolescente podría ser un indicador de un trastorno psiquiátrico emergente subyacente, y su tratamiento podría prevenir una presentación más grave^{143,144}.

ASPECTOS CLÍNICOS

Identificación de los SUD

Solo una minoría de las personas con SUD busca tratamiento¹⁴⁵. Dado que es probable que estas personas busquen tratamiento para

otras afecciones, como infecciones o dolor, la detección del consumo de sustancias en entornos psiquiátricos y de médicos generales es una forma eficaz de identificar los SUD^{146,147}.

El objetivo de la detección es identificar el consumo de sustancias que aumenta el riesgo de consecuencias para la salud y desarrollar un plan de acción basado en la gravedad, las afecciones psiquiátricas y de medicina general concomitantes y la motivación del paciente. Si bien los SUD se asocian generalmente a consecuencias más graves que el abuso de sustancias, este último es mucho más prevalente¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Por lo tanto, a nivel poblacional, la mayoría de las consecuencias para la salud recaen sobre personas con mal uso de sustancias más que con SUD.

En consecuencia, recientemente propusimos el nuevo término “pre-adicción” para identificar las primeras fases de un SUD (SUD leve, según el DSM-5) como foco de atención en el tamizaje del consumo problemático de drogas¹⁵. El término y la estrategia se inspiraron en la introducción del término “pre-diabetes” para llamar la atención sobre las primeras fases de una afección susceptible de intervención, con el fin de detener la progresión hacia la enfermedad declarada. Esto dio lugar a políticas de asistencia sanitaria que ahora reembolsan la detección temprana y la intervención en la pre-diabetes y también incentivan la educación de los proveedores de servicios sanitarios en su reconocimiento y tratamiento.

La detección de la “pre-adicción” y la intervención por parte de los profesionales sanitarios podría prevenir muchos de los efectos adversos vinculados con el uso indebido de sustancias nocivas para la salud y detener la transición a SUD grave. También podría ayudar a cimentar la necesidad de educación y recursos para abordar esta fase temprana. Actualmente existen herramientas de detección que podrían utilizarse con este fin, mientras se sigue trabajando para validarlas aún más. Sin embargo, aunque se han propuesto algunas intervenciones para la etapa temprana del SUD (pre-adicción), se trata de un área que se beneficiaría de un mayor desarrollo de herramientas terapéuticas eficaces.

Los instrumentos de detección breves tienen más probabilidades de resultar útiles en entornos sanitarios en los que el personal clínico dispone de un tiempo limitado para cada paciente¹⁵¹. Existen instrumentos breves de autoinforme con alta sensibilidad y buena especificidad¹⁴⁶ disponibles para su uso en entornos de salud general. Se basan en preguntas individuales, como “¿Cuántas veces en el último año ha tomado cinco (cuatro para las mujeres) o más bebidas en un día?” en el caso del alcohol, y “¿Cuántas veces en el último año ha consumido una droga ilegal o ha utilizado un medicamento recetado por razones no médicas?” en el caso de las drogas^{152,153}.

Un popular instrumento de detección, basado en la evidencia, desarrollado y recomendado por la OMS para los entornos de atención primaria es la Prueba de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias (ASSIST)¹⁵⁴. Ocho preguntas sobre el consumo de alcohol, tabaco y drogas (incluido el consumo de drogas inyectables) ayudan a identificar el consumo de sustancias peligrosas, nocivas o dependientes de un individuo. La herramienta puede ser administrada por el entrevistador o auto-administrada. El TAPS (Tabaco, Alcohol, medicamentos Prescritos, y otras Sustancias) es otra herramienta de detección válida más reciente y más breve (4 ítems)¹⁵⁵.

Para obtener un diagnóstico formal de SUD puede utilizarse una lista de verificación de criterios diagnósticos o, en entornos de investigación, una entrevista estructurada o semiestructurada. La detección de sustancias en sangre, orina o saliva puede ser útil para detectar el consumo actual y ayudar a controlar la evolución. La detección de drogas también puede ser útil si un paciente no puede participar en una entrevista personal¹⁵¹.

SUD como trastornos crónicos: aparición, remisión y recaída

La tasa de transición del consumo de sustancias a SUD varía según el tipo de sustancia, en función de sus propiedades farmacológicas^{148,156,157}, disponibilidad, legalidad y aceptabilidad social^{156,157}. Se ha informado que la tasa acumulada de transición es de 16-67,5% para el trastorno por consumo de nicotina, de 14-22,7% para el trastorno por consumo de alcohol, de 17-20,9% para el trastorno por consumo de cocaína, de 23% para el trastorno por consumo de heroína y de 8,9% para el trastorno por consumo de cannabis^{148,158}. El riesgo tiende a ser mayor cuanto menor es la edad de iniciación¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Existe un consenso creciente de que los SUD, una vez desarrollados, tienden a ser trastornos crónicos¹⁶¹, lo que refleja cambios duraderos en la función cerebral^{50,51}, que se ven exacerbados por las consecuencias sociales y de salud mental acumulativas que desencadenan. Aunque la abstinencia puede conducir a una normalización de la estructura y función cerebrales con el tiempo, el nivel de recuperación varía en función de la cronicidad, tipo de drogas consumidas, tratamiento y apoyo a la recuperación recibidos y variabilidad intersujetos⁵¹. La mayoría de individuos con SUD alternan entre periodos de remisión y recaída⁷⁶.

Las tasas de remisión varían según la sustancia, con estimaciones acumuladas en el curso de la vida del 83,7% para la nicotina, 90,6% para el alcohol, 97,2% para el cannabis y 99,2% para la cocaína, según un estudio de EE.UU.¹⁴⁸. Las tasas de recaída también difieren según la sustancia: en un periodo de 3 años, para los que están en remisión, son alrededor del 20% para el trastorno por consumo de cocaína¹⁶² y de más del 50% para el trastorno por consumo de alcohol¹⁶³. Alrededor del 50% de personas con trastorno por consumo de nicotina recaen en el primer año tras dejar de fumar¹⁶⁴. Las tasas de recaída siguen una función hiperbólica, en la que el riesgo disminuye cuanto más tiempo permanece la persona en remisión, aunque nunca desaparece por completo¹⁶⁴. Esto es consistente con la experiencia clínica de que se necesitan intervenciones más intensivas en los primeros momentos del tratamiento que en los posteriores.

La atención a largo plazo de los SUD se asocia a mejores resultados clínicos¹⁶⁵. De hecho, el Modelo de Atención Crónica, que se desarrolló para mejorar la atención de enfermedades crónicas como la diabetes¹⁶⁶, ha sido propuesto como un marco útil para tratar los SUD^{161,167}. Este modelo hace hincapié en la continuidad de la atención, en contraposición a la atención discontinua episódica (p. ej., abandonos repetidos bajo supervisión médica), con una intensidad de la atención que depende de la evolución del trastorno. Por ejemplo, una persona que ha vuelto a consumir drogas recientemente puede necesitar consultas más frecuentes o dosis más altas de medicación que alguien que ha estado abstinente durante varios años.

Algunos ejemplos de cambios en el estilo de vida consistentes con el modelo de atención crónica son la reducción del consumo de sustancias (o abstinencia, si es posible) y el uso de ayudas para la recuperación, como los grupos de doce pasos. Este modelo facilita la integración con la práctica médica general, mejorando su alcance y disminuyendo los costes asociados a los SUD no tratados^{168,169}.

Como se describe en una sección posterior de este documento, el Modelo de Atención Crónica plantea la necesidad de desarrollar modelos de atención escalonados. En cada punto temporal, las personas con menos necesidades pueden ser tratadas en entornos que requieren menos recursos (recursos comunitarios o atención

primaria), mientras que el aumento de la gravedad se corresponde con la provisión de enfoques de tratamiento más intensivos, como el tratamiento ambulatorio especializado o la hospitalización. Este enfoque permite prestar la atención menos intrusiva posible a la persona, al tiempo que se optimiza el uso de los recursos a nivel comunitario.

Sobredosis

Una complicación especialmente peligrosa en personas con SUD es la sobredosis, que, si no se trata a tiempo, puede provocar la muerte. Aunque los opioides son responsables de la mayoría de las muertes por sobredosis, cada vez se reconoce más la implicación de otras drogas, incluido el alcohol, y combinaciones de drogas.

En EE.UU., la tasa de sobredosis relacionadas con drogas, predominantemente por opioides, ha aumentado a un ritmo casi exponencial en las dos últimas décadas¹⁷⁰. Aunque la mortalidad por sobredosis de opioides se debió inicialmente a la heroína y a los opioides sujetos a prescripción médica, las sobredosis de fentanilo han ido adquiriendo cada vez más importancia, debido a su creciente prevalencia, dificultad de reversión y letalidad global¹⁷¹. El tratamiento con naloxona –un antagonista opioide que puede administrarse por vía intramuscular, subcutánea, intravenosa o intranasal– es la intervención más importante a corto plazo para revertir las sobredosis. En el caso del fentanilo, pueden ser necesarias dosis más altas o administraciones repetidas de naloxona. La eficacia de la naloxona para revertir las sobredosis puede verse reducida cuando la sobredosis se debe a la combinación de opioides con otras drogas que producen depresión respiratoria, como el alcohol, las benzodiazepinas o los barbitúricos. La comunicación con los servicios de tratamiento es esencial para prevenir la repetición de las sobredosis.

Las sobredosis no letales son mucho más frecuentes que las letales. Aunque no se conoce su prevalencia exacta, se estima que por cada sobredosis letal hay al menos 10 no letales. La detección y el seguimiento de las sobredosis no letales es clínicamente relevante, ya que con frecuencia preceden a las letales, pero desgraciadamente no se hace de forma sistemática. El antecedente de una sobredosis no letal debería provocar una intervención, bien para reducir los opioides en pacientes con dolor, bien para iniciar un tratamiento para el SUD. La medicación para tratar el trastorno por consumo de opioides es la intervención preventiva más eficaz para las sobredosis debidas a opioides¹⁷².

TRATAMIENTO

Los tratamientos para los SUD consisten en medicación, neuromodulación e intervenciones conductuales.

Medicación

Los medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. para el tratamiento de los SUD se limitan a los trastornos por consumo de tabaco (nicotina), opioides y alcohol. Además, hay un medicamento aprobado por la FDA para revertir la sobredosis de opioides (naloxona) y otro para tratar la abstinencia aguda de opioides (lofexidina) (Tabla 4). No hay medicamentos aprobados para tratar el trastorno por consumo de estimulantes,

Tabla 4 Tratamientos farmacológicos aprobados para los trastornos por consumo de sustancias (SUD) por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU.

SUD	Indicación	Medicación
Tabaco (nicotina)	Dejar de fumar	Terapias de sustitución de nicotina
		Bupropión Bloqueador del transportador de dopamina
Opiáceos	Tratamiento del trastorno por consumo de opiodes	Vareniclina Agonista parcial del receptor de nicotina $\alpha 4\beta 2$
		Buprenorfina Agonista parcial del receptor opioide mu Agonista del receptor de nociceptina Antagonista del receptor opioide kappa
		Metadona Agonista del receptor opioide mu completo
	Tratamiento de la abstinencia	Naltrexona Antagonista del receptor opioide mu Antagonista del receptor opioide kappa
		Lofexidina Agonista alfa-adrenérgico
Reversión de la sobredosis	Naloxona Antagonista del receptor opioide mu	
Alcohol	Tratamiento del trastorno por consumo de alcohol	Disulfiram Inhibidor de la aldehído deshidrogenasa; bloquea la descomposición del alcohol, aumentando así los niveles de acetaldehído
		Acamprosato Antagonista del receptor de NMDA y modulador alostérico positivo de los receptores de GABA
		Naltrexona Antagonista del receptor opioide mu y opioide kappa

NMDA, N-metil-D-aspartato.

cannabis, benzodiacepinas, barbitúricos, inhalantes, ketamina o 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA).

Medicación para dejar de fumar

La FDA ha aprobado tres medicamentos para dejar de fumar: bupropión, vareniclina y tratamientos sustitutivos de la nicotina (parche, chicle, pastilla, inhalador oral y spray nasal). En el Reino Unido y Australia también existe un tratamiento sustitutivo de la nicotina en aerosol bucal. Estos medicamentos consiguen tasas significativamente más altas de abandono del tabaco (en comparación con el placebo) a los 6 meses o más¹⁷³. La duración típica del tratamiento es de 12 semanas, pero puede aumentarse a 6 meses o más.

Los tratamientos sustitutivos de la nicotina actúan reduciendo los síntomas de abstinencia. Los distintos tipos tienen una eficacia equivalente, con tasas de abandono del tabaco del 17% a los 6 meses, frente al 10% del placebo¹⁷⁴. La farmacocinética y biodisponibilidad de la nicotina difieren entre los distintos productos. Los

parches liberan lentamente el componente activo, necesitan más de una hora para que la nicotina alcance su concentración máxima, pero producen niveles plasmáticos de nicotina duraderos durante 24 horas. La nicotina alcanza su concentración plasmática máxima en 10 minutos cuando se administra mediante aerosol nasal, y en 20-30 minutos con los productos orales, pero los niveles plasmáticos de nicotina disminuyen rápidamente hacia el valor inicial en un lapso de 2 horas. Complementar el parche con un tratamiento sustitutivo de nicotina de acción rápida según sea necesario, cuando aparezcan las ansias, parece mejorar las tasas de cese del tabaquismo¹⁷⁵.

Se han propuesto sistemas electrónicos de administración de nicotina (cigarrillos electrónicos) como ayuda para dejar de fumar¹⁷⁶. Una reciente revisión Cochrane concluyó con certeza moderada que son más efectivos que los tratamientos de sustitución de nicotina¹⁷⁷, pero el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. concluyó que la evidencia es insuficiente para recomendarlos para dejar de fumar¹⁷⁸. En cambio, recomendó medicamentos aprobados por la FDA, en consonancia con otras organizaciones profesionales de EE.UU.^{179,180}. Esto difiere de lo que ocurre en el Reino Unido, donde se recomiendan los cigarrillos electrónicos como ayuda para dejar de fumar¹⁸¹.

Se cree que el bupropión reduce los síntomas de abstinencia de la nicotina al bloquear el transportador de dopamina (así como el de noradrenalina), mejorando los niveles de dopamina. También tiene propiedades antidepressivas a través de estos mismos mecanismos, lo que podría facilitar el abandono del hábito tabáquico. El bupropión produjo tasas de abandono del tabaco del 19% vs. 11% en controles¹⁸².

La vareniclina es un agonista parcial del receptor $\alpha 4\beta 2$ nicotínico de la acetilcolina, implicado en los efectos gratificantes de la nicotina. Este medicamento reduce los síntomas de abstinencia de la nicotina, al tiempo que bloquea los efectos gratificantes de los cigarrillos. A los 6 meses, se asoció con un 26% de probabilidades de dejar de fumar, frente al 11% del placebo¹⁸³.

La citisina, un alcaloide de origen vegetal, también es un agonista parcial del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ y tiene una eficacia equivalente a la de la vareniclina¹⁸⁴. Aunque no está aprobada por la FDA, se prescribe para dejar de fumar en Europa Central y del Este¹⁸⁵.

Aunque los medicamentos son efectivos por sí mismos, su eficacia puede mejorar si se combinan con tratamientos conductuales que modifiquen las conductas aprendidas asociadas al tabaquismo¹⁸⁶. Un metaanálisis de 65 ensayos controlados aleatorizados (ECA) registró tasas de cese del tabaquismo a los 6 meses del 20% cuando se añadía apoyo conductual a la medicación, en comparación con el 17% cuando se utilizaba la medicación por sí sola¹⁸⁶.

Medicamentos para el trastorno por consumo de opiodes

Los medicamentos son las intervenciones más efectivas para prevenir la mortalidad por sobredosis y mejorar los resultados en pacientes con trastorno por consumo de opiodes¹⁸⁷. Hay tres medicamentos utilizados en todo el mundo y aprobados por la FDA –metadona, buprenorfina y naltrexona–, pero no existen directrices basadas en la evidencia para orientar la selección, que en la mayoría de los casos está limitada por la disponibilidad¹⁸⁸.

La metadona es el medicamento más utilizado en Oriente Medio, Asia, Sudamérica, África y algunos países europeos. Se administra diariamente en forma oral. En muchos países, incluido EE.UU., tiene que dispensarse en clínicas ambulatorias autorizadas

(programas de tratamiento de opioides), lo que puede suponer un obstáculo para la atención, ya que no hay suficientes clínicas autorizadas disponibles para atender las necesidades de los pacientes con trastorno por consumo de opioides en muchos entornos urbanos y, sobre todo, rurales. Cuando las clínicas no están cerca, los pacientes deben recorrer largas distancias a diario¹⁸⁹.

La metadona actúa como un agonista completo de los receptores opioides mu, por lo que está indicada en pacientes con alta tolerancia, ya que el agonista parcial buprenorfina podría desencadenar síntomas de abstinencia en estos individuos. En general, la retención es mejor con metadona que con buprenorfina. Las dosis más altas (>80 mg/día) se asocian a mejores resultados que las dosis más bajas¹⁹⁰. Como agonista completo, la metadona no tiene efecto techo, lo que aumenta el riesgo de sobredosis cuando se utiliza a dosis superiores a la tolerancia del paciente o cuando se combina con alcohol, benzodiazepinas, heroína u otros opioides. La ampliación del acceso a la metadona a través de enfoques basados en el consultorio o la dispensación en farmacias es un tema de interés y debate.

La buprenorfina (agonista parcial del receptor opioide mu y antagonista del opioide kappa) recibió la aprobación de la FDA para el trastorno por consumo de opioides en 2002, y su uso se ha extendido por todo el mundo desde entonces. Los médicos pueden recetarla en la consulta. Requiere una dosificación diaria, y las dosis típicas oscilan entre 8 y 24 mg, con una dosis objetivo recomendada de 16 mg¹⁹¹. La FDA aprobó en 2017 una formulación de liberación prolongada que requiere una única inyección mensual¹⁹², y en algunos países europeos existe una formulación de una vez a la semana.

En pacientes con trastorno por consumo de opioides acostumbados a dosis elevadas de heroína o fentanilo o que se han mantenido con dosis elevadas de metadona, la buprenorfina puede precipitar un síndrome de abstinencia agudo, ya que es agonista parcial del receptor opioide mu¹⁹¹. El tratamiento de estos pacientes podría iniciarse con metadona y, tras una reducción gradual de la dosis, continuar con buprenorfina. La buprenorfina tiene menos probabilidades que la metadona de deprimir la respiración, pero aun así puede ser letal, sobre todo si se combina con otros depresores del sistema nervioso central. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides mu y kappa. La efectividad de su formulación de liberación inmediata como tratamiento del trastorno por consumo de opioides se ha visto limitada por su mala adherencia¹⁹³, pero su formulación de liberación prolongada (3-4 semanas), XR-NTX, mejora significativamente la retención del tratamiento¹⁹⁴. Los pacientes con trastornos por consumo de opioides deben someterse a una abstinencia médica supervisada antes de iniciar el tratamiento con naltrexona, ya que, de lo contrario, sus propiedades antagonistas del receptor opioide mu pueden precipitar una abstinencia aguda. Aunque esto supone un obstáculo para algunos pacientes, las recomendaciones actuales son que los pacientes estén en abstinencia durante una semana antes de la inducción con XR-NTX. Se han desarrollado algunos protocolos para una abstinencia médica supervisada más rápida (anteriormente conocida como desintoxicación), pero es necesario seguir investigando antes de que puedan adoptarse en la práctica clínica habitual.

Otra consideración al seleccionar una medicación para el trastorno por consumo de opioides es si existen trastornos concomitantes. Por ejemplo, la naltrexona también es eficaz para tratar el trastorno por consumo de alcohol¹²⁹, mientras que las propiedades antagonistas del receptor opioide kappa de la buprenorfina pueden ser beneficiosas para las personas con depresión comórbida. Se

recomiendan la metadona o la buprenorfina en mujeres embarazadas, ya que no hay datos suficientes sobre la seguridad de la naltrexona en esta población. La metadona podría estar contraindicada en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, debido a sus efectos de prolongación del intervalo QT, que no se producen con la buprenorfina o la naltrexona.

Medicación para el trastorno por consumo de alcohol

Hay tres medicamentos aprobados por la FDA para el trastorno por consumo de alcohol: disulfiram, acamprosato y naltrexona (oral y de liberación prolongada). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado un medicamento adicional, el nalmefeno.

El disulfiram es un inhibidor de la aldehído deshidrogenasa, que metaboliza el acetaldehído, metabolito del alcohol, aumentando así su concentración en plasma. La acumulación de acetaldehído desencadena náuseas, vómitos, sudoración, sofocos y palpitaciones, por lo que los individuos tratados con disulfiram dejan de beber para evitar la respuesta aversiva¹⁹⁵. El disulfiram redujo el consumo de alcohol en los ECA abiertos, pero no en los ciegos, lo que sugiere que el conocimiento de los posibles efectos negativos mejoró los resultados del placebo. La eficacia de la medicación está limitada por la mala adherencia, y el tratamiento supervisado da lugar a mejores tasas de éxito que el no supervisado¹⁹⁶. Además, la interacción disulfiram-etanol puede ser muy grave; como consecuencia, el disulfiram solo se recomienda para el mantenimiento de la abstinencia, pero no como tratamiento para reducir el consumo de alcohol¹⁹⁷.

No se ha dilucidado del todo el mecanismo de acción del acamprosato para reducir el consumo de alcohol. Se cree que este medicamento modula los receptores NMDA y GABA, ayudando a corregir el desequilibrio entre excitación e inhibición neuronal que se produce con la abstinencia aguda de alcohol y con la abstinencia prolongada¹⁹⁸. Mientras que los ECA sobre el tratamiento con acamprosato en el trastorno por consumo de alcohol no siempre han mostrado beneficios¹⁹⁷, un metaanálisis Cochrane de 24 ECA halló efectos positivos en la reducción del consumo de alcohol y el aumento de la duración de la abstinencia¹⁹⁹. El acamprosato está aprobado por la FDA para el mantenimiento de la abstinencia en el trastorno por consumo de alcohol, y su combinación con apoyo psicosocial se asocia a mejores resultados²⁰⁰. La naltrexona es un antagonista de los receptores opioides mu y kappa, así como de los receptores opioides delta, aunque con menor afinidad²⁰¹. Se cree que su bloqueo de los receptores mu en el circuito mesolímbico reduce los efectos gratificantes del alcohol, disminuyendo su consumo²⁰². Sus efectos antagonistas en los receptores kappa podrían ser beneficiosos para atenuar el estado emocional negativo asociado a la abstinencia del alcohol²⁰³. La naltrexona disminuye significativamente los días de consumo de alcohol y las tasas de recaída en pacientes con trastorno por consumo de alcohol²⁰⁴, y se ha demostrado que reduce los efectos gratificantes del alcohol^{205,206} y el número de copas por día de consumo²⁰⁷. Sin embargo, sus efectos son modestos²⁰⁸, y un metaanálisis de 53 ECA mostró reducciones significativas, pero moderadas, de las recaídas en el consumo de alcohol²⁰⁹. La naltrexona está disponible en forma oral e inyectable una vez al mes, con perfiles terapéuticos similares²¹⁰. Comporta un bajo riesgo de hepatotoxicidad y está contraindicada en pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática.

El nalmefeno, al igual que la naltrexona, es un antagonista de los receptores mu que también actúa como agonista parcial de los

receptores kappa²¹¹. Está aprobado por la EMA para la reducción del consumo de alcohol en el trastorno por consumo de alcohol en función de las necesidades²¹². Cuando se utiliza según las necesidades, el nalmefeno disminuye el consumo de alcohol y los días de consumo excesivo en comparación con el placebo²¹³. Este medicamento podría ser útil en pacientes interesados en reducir el consumo de alcohol pero reacios a la abstinencia²¹².

Neuromodulación

Los circuitos neuronales alterados en la adicción son objetivos potenciales para la neuromodulación. En concreto, el refuerzo de los circuitos fronto-corticales podría ayudar a prevenir las recaídas al mejorar el autocontrol, mientras que la inhibición de la ínsula (mediadora de la percepción interoceptiva) podría disminuir el ansia y el malestar, facilitando así la remisión.

Las técnicas no invasivas incluyen la estimulación magnética transcraneal, la estimulación transcraneal por corriente continua y los ultrasonidos focalizados de baja intensidad²¹⁴ dirigidos a la corteza prefrontal dorsolateral y a la ínsula⁷³. La neuromodulación de los nervios periféricos mediante estimulación percutánea del campo nervioso o estimulación del nervio trigémino representa otras intervenciones prometedoras en los SUD.

Las técnicas invasivas, como la estimulación cerebral profunda, requieren un procedimiento quirúrgico para implantar los electrodos, y se están estudiando actualmente para el tratamiento de SUD graves. Los informes de casos y pequeños estudios de casos dirigidos al núcleo accumbens para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol y el trastorno por consumo de opioides han mostrado resultados prometedores²¹⁵, pero se necesita mucha más investigación.

En la actualidad, las únicas indicaciones de neuromodulación relacionadas con SUD aprobadas por la FDA son la estimulación magnética transcraneal para dejar de fumar²¹⁶, y la estimulación percutánea del campo nervioso para el tratamiento de la abstinencia de opioides²¹⁵.

Intervenciones conductuales

Múltiples terapias conductuales han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de SUD, por sí solas o como complemento de la farmacoterapia. Las intervenciones más utilizadas son la entrevista motivacional, la terapia cognitivo-conductual (TCC), el manejo de contingencias y la facilitación en doce pasos (Tabla 5).

Entrevista motivacional

Alrededor del 40% de personas con SUD afirman no estar preparadas para dejar de consumir, lo que pone de relieve el papel de la motivación en el proceso de tratamiento²¹⁷. La entrevista motivacional cuenta con el mejor respaldo empírico entre los enfoques que transmiten empatía y minimizan la confrontación²¹⁸. Se define como “un estilo de conversación colaborativa para reforzar la motivación y el compromiso de una persona para cambiar”²¹⁹. Ayuda a los individuos a resolver la ambivalencia sobre el cambio²²⁰⁻²²². Es superior a la ausencia de tratamiento en la disminución del consumo de sustancias a corto plazo, pero sus efectos a largo plazo parecen menos sólidos²²¹. Otra limitación es que lograr una verdadera competencia en el uso de la técnica requiere un entrenamiento considerable²²³⁻²²⁵.

Terapia cognitivo-conductual (TCC)

La TCC es una de las intervenciones conductuales mejor estudiadas para SUD^{226,227}. Se basa en el supuesto de que el consumo de sustancias y los comportamientos relacionados son aprendidos, habiéndose asociado fuertemente con las propiedades gratificantes de las sustancias y las señales relacionadas a través de los procesos de refuerzo descritos anteriormente. La TCC trata de interrumpir estas asociaciones aprendidas promoviendo la toma de conciencia de los patrones de conducta y enseñando al paciente una serie de habilidades de afrontamiento para reducir la probabilidad de consumo de sustancias, abordar sus consecuencias e intervenir rápidamente en caso de recaída²²⁸. La TCC ayuda a los pacientes a tomar conciencia e interrumpir la cadena pensamiento-emoción-conducta y a producir respuestas de afrontamiento más adaptativas²²⁹.

La eficacia de la TCC ha sido documentada mediante ECAs en varios SUD²³⁰⁻²³⁴. Un metaanálisis mostró que tenía efectos moderadamente significativos en comparación con el tratamiento mínimo. La TCC redujo significativamente la frecuencia y cantidad de consumo en el seguimiento temprano, pero no en el tardío, cuando se comparó con una terapia inespecífica o con el tratamiento habitual. Sin embargo, cuando se comparó con cualquier terapia específica, los efectos de la TCC no fueron consistentemente significativos en todos los resultados y momentos del seguimiento²³⁵.

Manejo de contingencias

El manejo de contingencias se basa en la hipótesis de que, dado que el trastorno por consumo de drogas se mantiene gracias

Tabla 5 Intervenciones conductuales más comunes para los trastornos por consumo de sustancias, sus hipotéticos mecanismos de acción y neurocircuitos objetivo

Intervención conductual	Mecanismos de acción	Red objetivo potencial
Entrevista motivacional	Reforzar la motivación y el compromiso con el cambio	Red de motivación
Terapia cognitivo-conductual	Comprender e interrumpir las asociaciones aprendidas Mejorar el control de los impulsos	Red de control ejecutivo
Manejo de contingencias	Reforzar las consecuencias positivas de la abstinencia de drogas	Red de recompensas
Facilitación de los doce pasos	Apoyo entre pares, modelos de conducta y tutoría Desarrollo de habilidades de afrontamiento	Red de saliencia

a la recompensa de la intoxicación por drogas y al refuerzo negativo de la abstinencia, enfatizar los resultados positivos asociados con la reducción del consumo o la abstinencia puede alterar este equilibrio. Dado que muchas de las consecuencias positivas de la abstinencia solo se manifiestan tras largos periodos sin consumo, esta técnica trata de proporcionar refuerzos positivos para la abstinencia de drogas que sean más inmediatos y predecibles, como los basados en dinero (incluidos vales o bienes)^{236,237}.

El manejo de contingencias se ha utilizado con éxito en el tratamiento de diversos SUD²³⁷. También es eficaz para reforzar conductas no relacionadas con las drogas, como la adherencia a la medicación para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el mantenimiento de una carga viral baja de VIH²³⁸. Puede utilizarse en distintos momentos de la secuencia del tratamiento, como al inicio¹⁶⁷, durante la asistencia^{237,239} y la abstinencia^{237,239,240}.

Para reforzar eficazmente los comportamientos objetivo, los incentivos deben ser lo suficientemente grandes y proporcionarse de forma fiable y rápida²⁴¹. Las intervenciones de mayor duración (p. ej., seis meses o más) se asocian a mejores resultados²⁴². La interrupción brusca de la intervención se ha asociado con recaídas; los programas de retirada gradual con reforzadores de menor valor disminuyen este riesgo^{229,240}.

Facilitación de doce pasos

Los grupos de ayuda mutua de doce pasos, como Alcohólicos Anónimos y Narcóticos Anónimos, pueden ayudar a promover la abstinencia por sí solos o como parte de un plan más integral^{243,244}. Los mecanismos que sustentan la eficacia de estos programas²⁴⁵ incluyen el apoyo entre pares, el ejemplo de una recuperación satisfactoria y la tutoría y supervisión de los patrocinadores. El sentimiento de pertenencia a una comunidad de iguales parece ayudar a disminuir la vergüenza, la soledad y la culpa, mientras que la exposición a los éxitos de otros puede inspirar e infundir esperanza. Estos programas también facilitan cambios adaptativos en las redes sociales, aumentando la autoeficacia y reduciendo la impulsividad y el ansia.

Un metaanálisis reciente²⁴⁵ concluyó que, para el trastorno por consumo de alcohol, había evidencia de alta calidad de que las intervenciones manualizadas de doce pasos son tan efectivas o incluso más que otros tratamientos como la TCC para aumentar la abstinencia. Sin embargo, la evidencia de la superioridad de estas intervenciones para otros SUD es más débil²⁴⁵.

Intervenciones breves

Las intervenciones breves están destinadas a personas cuyo consumo de sustancias provoca interferencias leves o moderadas, pero que no cumplen los criterios de SUD moderado o grave (pre-adicción). La evidencia de su eficacia es más sólida en el caso de consumo excesivo de alcohol²⁴⁶. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. considera que la evidencia es insuficiente para otras sustancias²⁴⁷. Por lo general, estas intervenciones están pensadas para entornos en los que el objetivo principal de la visita no es el consumo de sustancias, como las visitas a atención primaria o al servicio de urgencias²⁴⁸.

La mayoría de las intervenciones breves consisten en información, asesoramiento y establecimiento de objetivos para ayudar

al paciente a abstenerse o reducir el consumo de sustancias o el riesgo de consumo²⁴⁹. Por lo general, se realizan de 1 a 4 sesiones que pueden durar entre 5 y 45 minutos²¹⁸.

Intervenciones digitales

Las tecnologías digitales pueden aumentar el acceso a tratamientos basados en la evidencia. La brecha digital sigue siendo un obstáculo para muchas comunidades desatendidas. Sin embargo, para aquellos con acceso a teléfonos inteligentes o internet, la entrega digital puede ayudar a superar las barreras geográficas y temporales y puede aumentar el compromiso, así como la privacidad²⁵⁰. También puede mejorar la fidelidad de las intervenciones conductuales. Los resultados pueden incorporarse automáticamente a los registros de salud electrónicos, lo que permite a las personas participar más activamente en su propio cuidado.

Las intervenciones digitales para SUD han demostrado su eficacia para el cribado y la evaluación²⁵¹⁻²⁵³, el tratamiento^{254,255} y la recuperación^{250,256}, como herramientas independientes o como complemento de las intervenciones clínicas. Pueden ser igual o incluso más efectivas que las intervenciones clínicas²⁵³. Un metaanálisis de intervenciones digitales para el trastorno por consumo de cannabis encontró que el consumo de cannabis se reducía significativamente tras las intervenciones de prevención y tratamiento en comparación con los controles. Sin embargo, mientras que los efectos de las intervenciones de prevención siguieron siendo significativos en el seguimiento de hasta 12 meses, no lo fueron los efectos de las intervenciones de tratamiento²⁵⁷.

Tal vez la intervención de tratamiento digital mejor estudiada hasta la fecha sea el entrenamiento por ordenador para la terapia cognitivo-conductual (CBT4CBT), una intervención de TCC auto-guiada por internet de seis sesiones para el SUD²⁵⁴. CBT4CBT ayuda a los usuarios a identificar patrones de consumo de sustancias y a desarrollar habilidades de afrontamiento mediante vídeos y otros contenidos multimedia. Algunos ejemplos de intervenciones digitales de prevención de recaídas y apoyo a la recuperación tras un tratamiento intensivo son el *Addiction Comprehensive Health Enhancement Support System (A-CHESS)*²⁵⁸ para el trastorno por consumo de alcohol, y el *Educating and Supporting Inquisitive Youth in Recovery (ESQYIR)*²⁵⁹ para jóvenes con abuso de sustancias.

Los avances en las tecnologías de detección móviles y portátiles y las complejas estrategias de aprendizaje automático están creando nuevas oportunidades para la identificación pasiva de conductas de consumo de sustancias y los riesgos asociados, permitiendo potencialmente realizar intervenciones en momentos en los que el paciente corre un alto riesgo de volver a consumir²⁶⁰. Es necesario desarrollar en el futuro marcos regulatorios para evaluar la seguridad y eficacia de estas tecnologías.

Reducción de daños

Las intervenciones de reducción de daños tratan de minimizar los efectos adversos del consumo continuado de sustancias. Consisten en un conjunto diverso de estrategias, como los programas de servicios de jeringuillas, acceso a la naloxona, centros de prevención de sobredosis y control de drogas.

La distribución de equipos de inyección estériles a través de programas de servicios de jeringuillas es una intervención efectiva

para prevenir las infecciones por VIH y el virus de la hepatitis C (VHC)²⁶¹. Estos programas también pueden servir como lugares para el tratamiento del abuso de sustancias con mínimos obstáculos²⁶². La naloxona, cuando se administra rápidamente y en dosis adecuadas, es muy eficaz para revertir las sobredosis de opioides, incluidas las de fentanilo. La amplia distribución y el acceso a la naloxona en la comunidad es una de las intervenciones más efectivas para prevenir las muertes por sobredosis²⁶³.

Los centros de prevención de sobredosis ofrecen un espacio seguro para que las personas se inyecten drogas bajo supervisión. Algunos centros solo proporcionan consumo supervisado, mientras que otros ofrecen servicios integrados que incluyen tratamiento para SUD, derivaciones médicas y alojamiento, entre otros²⁶⁴. Las unidades móviles garantizan un despliegue más flexible de los servicios, pero su capacidad es limitada. Las investigaciones sobre los centros de prevención de sobredosis, aunque limitadas, han demostrado que son efectivas para prevenir las muertes por sobredosis en quienes los utilizan²⁶⁴. También facilitan la participación en el tratamiento de los SUD y ayudan a prevenir las infecciones por VIH y VHC²⁶⁵.

En EE.UU., el fentanilo es el adulterante más común de la heroína, las pastillas de prescripción falsificadas y las drogas estimulantes, y es causa de más de la mitad de las muertes por sobredosis²⁶⁶. El control de drogas, incluido el uso de tiras reactivas de fentanilo, permite a las personas comprobar si una droga que planean consumir contiene fentanilo o alguno de los análogos comunes del fentanilo²⁶⁶.

Organización de los servicios de tratamiento

La organización de los servicios para dispensar los tratamientos de SUD varía según los países y, dentro de estos, según las organizaciones responsables de la atención a los SUD. Además, depende de los fondos, la infraestructura clínica y la gravedad de los casos tratados.

Las Normas Internacionales para el Tratamiento de los Trastornos por Consumo de Drogas de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen (UNDOC) de la OMS han establecido una serie de principios para el sistema de tratamiento. Específicamente, recomiendan que los servicios de tratamiento sean accesibles, asequibles, basados en la evidencia, diversificados y centrados en mejorar el funcionamiento y el bienestar. La prestación de servicios debe centrarse en la persona, ser equitativa y basarse en datos.

En consonancia con el Modelo de Atención Crónica y con la evidencia de que la gravedad de los trastornos varía en la población y en el individuo a lo largo del tiempo, es necesario organizar la prestación de servicios a través de un proceso continuo de intensidad de intervención¹⁵¹. Una forma de concebir esto es imaginarse una pirámide en la que, en un momento dado, los niveles inferiores requieren la mayor parte de las intervenciones, mientras que las más intensivas (p. ej., el tratamiento hospitalario) solo son necesarias para una proporción muy baja de casos. Los sistemas de tratamiento diseñados teniendo esto en cuenta tienden a ser más rentables, porque ajustan mejor las necesidades a la intensidad de utilización de los recursos.

Este tipo de modelo lleva implícita la integración de los servicios para el consumo de sustancias con los servicios para otros trastornos mentales, así como con la atención primaria. Este enfoque es rentable y centrado en la persona, y facilita la atención integrada de los trastornos mentales y médicos generales concu-

rentes en personas con SUD. En los niveles de necesidad más bajos, las personas pueden recibir atención comunitaria informal a través del apoyo de amigos y familiares o grupos de autoayuda. En el siguiente nivel, los servicios sanitarios de atención primaria pueden ofrecer detección e intervenciones breves, derivación a un especialista (cuando sea necesario) y seguimiento de las personas que ya no necesiten intervenciones de mayor intensidad. Los niveles de mayor necesidad pueden beneficiarse de servicios de tratamiento especializado ambulatorio u hospitalario. En todos los niveles deben abordarse los determinantes sociales de la salud y las necesidades sociales. Estos modelos de servicios pueden estructurarse como ventanillas únicas, redes comunitarias de proveedores de tratamiento o una combinación de ambos^{151,267}.

Existen varios modelos de atención que se han propuesto para ampliar la prestación de tratamiento del SUD en entornos sanitarios²⁶⁸. Un ejemplo es el modelo centro-y-radios (hub-and-spoke), que se ha utilizado eficazmente para ampliar el acceso al tratamiento del trastorno por consumo de opioides. Los servicios se organizan en torno a un centro principal con experiencia en el uso de medicamentos para el trastorno por consumo de opioides; el centro se asocia con entornos de tratamiento (radios) que proporcionan atención continua y tratamiento de mantenimiento²⁶⁹.

A pesar del atractivo conceptual de estos modelos, la evidencia de su eficacia es aún limitada²⁷⁰. Además, su aplicación puede resultar complicada, debido a la estigmatización y discriminación de personas con SUD, la asignación subóptima de recursos en el sistema de tratamiento, la escasez de personal formado en los distintos niveles de la pirámide de servicios de tratamiento, y la falta de mecanismos de financiación o pago para algunas de las intervenciones^{271,272}. Por ejemplo, si a los médicos de atención primaria no se les reembolsa lo suficiente como para ofrecer intervenciones para los SUD, es poco probable que las ofrezcan a la mayoría de los pacientes que podrían necesitarlas.

PREVENCIÓN

El consumo de sustancias y los SUD están multideterminados, y los distintos factores de riesgo desempeñan papeles diversos en las distintas etapas de la vida, desde el periodo prenatal y la infancia hasta la edad adulta temprana y tardía^{78,79,164}. El objetivo de la prevención de los SUD es evitar el consumo de sustancias psicoactivas, con el fin de fomentar un desarrollo saludable y garantizar que los jóvenes estén en las mejores condiciones para desarrollar su potencial y comprometerse positivamente con sus familias, escuelas y comunidades²⁷³.

La mayoría de los esfuerzos de prevención se han dirigido a la infancia y adolescencia²⁷⁴, porque son periodos caracterizados por importantes cambios de comportamiento y, en el caso de la adolescencia, por una mayor exposición a sustancias psicoactivas y a la presión de grupo^{275,276}. Sin embargo, los riesgos también están presentes durante otras etapas de la vida, y es necesario desarrollar intervenciones preventivas para otros grupos de edad¹⁴⁶.

Las intervenciones preventivas actúan mitigando los factores de riesgo (p. ej., conducta desviada, compañeros que consumen drogas, abandono social) y potenciando los factores de protección (p. ej., apoyo de los padres, educación), y pueden aplicarse en contextos familiares, escolares o sanitarios, así como en otros entornos comunitarios (Tabla 6). En función del nivel de riesgo de la población objetivo, se clasifican en universales, selectivas o indicadas.

Tabla 6 Estrategias de prevención de los trastornos por consumo de sustancias

Factor de riesgo modificable	Intervenciones
Impulsividad	Entrenamiento en autorregulación
Habilidades sociales deficientes	Entrenamiento en habilidades sociales
Exposición al estrés	Entrenamiento en resiliencia al estrés
Supervisión parental insuficiente	Capacitación de habilidades para padres
Poca confianza en sí mismo	Intervenciones educativas; tutoría
Consumo precoz de sustancias	Intervenciones de prevención precoz
Alta disponibilidad de drogas	Políticas de reducción de la oferta; política comunitaria
Percepciones erróneas de las normas de consumo de drogas	Formación en normas
Consumo de sustancias entre iguales	Entrenamiento en técnicas de rechazo
Cultura de droga permisiva	Intervenciones a nivel comunitario
Pobreza	Formación para el empleo; intervenciones de desarrollo comunitario

Las intervenciones universales se dirigen a toda una población (p. ej., una franja de edad o una comunidad); por ejemplo, todos los alumnos de una escuela pueden recibir formación para mejorar el control de los impulsos y la autorregulación. Las intervenciones preventivas selectivas se dirigen a subpoblaciones con mayor riesgo de SUD, como aquellas con rasgos de personalidad de alto riesgo o que viven en comunidades con pocos recursos. La prevención indicada, también conocida como intervención precoz, se dirige a personas con signos o síntomas tempranos de problemas de consumo de sustancias pero que aún no cumplen todos los criterios de SUD.

La estrategia de prevención más común es la educación universal sobre drogas en la escuela^{277,278}. Los programas más efectivos adoptan un enfoque integral de influencia social con cuatro componentes: suministro de información, educación sobre la prevalencia del consumo de sustancias entre pares, formación en habilidades de rechazo y competencia social o habilidades para la vida. Los efectos de los programas universales de prevención escolar suelen ser modestos²⁷⁹. Además, la escasez de recursos impide a menudo una aplicación sostenible²⁸⁰.

También existe alguna evidencia de que las visitas en el periodo prenatal o durante la infancia para proporcionar a las madres habilidades de crianza²⁸¹, o la oferta de servicios educativos a los niños que crecen en comunidades desfavorecidas²⁸², pueden ayudar a prevenir el consumo de sustancias en etapas posteriores de la vida, pero se necesitan estudios adicionales antes de que estas intervenciones puedan considerarse basadas en la evidencia.

Communities That Care (CTC, Comunidades que se Preocupan) es probablemente el enfoque comunitario más conocido para la prevención del consumo de sustancias en adolescentes. Su objetivo es prevenir múltiples comportamientos problemáticos de los jóvenes, como la violencia, los comportamientos sexuales de riesgo y el abandono escolar, además del consumo de sustancias. El CTC forma a los miembros de la comunidad local sobre cómo seleccionar las actividades basadas en la evidencia que deben aplicarse, en función de las necesidades específicas de la comunidad²⁸³. Las comunidades que reciben CTC tienden a experimentar reducciones

en los factores de riesgo de consumo de sustancias y retrasos en el inicio de comportamientos delictivos.

Un ejemplo de intervención preventiva selectiva basada en la escuela es *Preventure*²⁸⁴. Está diseñada para jóvenes de alto riesgo con rasgos de personalidad asociados al consumo de sustancias y a la psicopatología: desesperanza, ansiedad elevada, impulsividad elevada y búsqueda de sensaciones. *Preventure* utiliza enfoques basados en la TCC y la entrevista motivacional para enseñar a los jóvenes habilidades de afrontamiento específicas de su personalidad con el fin de prevenir el consumo de sustancias.

Las intervenciones preventivas basadas en los padres o la familia se centran en los factores de riesgo relativos a las relaciones familiares, así como en las influencias de los compañeros y otras influencias sociales. Incluyen programas centrados en proporcionar habilidades a los padres (p. ej., comunicación, establecimiento de normas, supervisión), estrategias para mejorar la dinámica familiar e intervenciones combinadas entre alumnos y padres²⁸⁵. Se ha demostrado que las intervenciones basadas en los padres (es decir, centradas únicamente en los padres) y los programas combinados de prevención basados en alumnos y padres producen efectos beneficiosos sobre los resultados del consumo de sustancias en adolescentes²⁸⁶. Los estudios de resultados primarios han revelado que los programas familiares pueden prevenir el consumo de alcohol, tabaco y drogas en los jóvenes, y que sus efectos persisten durante más de 12 meses. Los programas intensivos impartidos por un facilitador formado son más consistentemente efectivos que las intervenciones de una sola sesión o por ordenador. También existen intervenciones efectivas de género dirigidas específicamente a madres e hijas²⁷³.

La base de evidencia para la prevención del consumo de sustancias fuera del entorno escolar es limitada. Sin embargo, las personas pueden empezar a consumir o abusar de sustancias, como los opioides, después de sus años escolares²⁸⁷. Sigue habiendo necesidad de investigación para desarrollar y probar intervenciones preventivas para personas con mayor riesgo de desarrollar SUD, especialmente adultos jóvenes²⁸⁸. También es necesario estudiar la eficacia de las actividades extraescolares (p. ej., deportes) y las intervenciones dirigidas a los jóvenes de mayor riesgo²⁷³. También es necesario conocer mejor la influencia de los medios de comunicación en el desarrollo psicosocial de los jóvenes y su riesgo de consumo de sustancias.

Las intervenciones de prevención también pueden realizarse a través de medios digitales, como los videojuegos desarrollados principalmente con fines educativos²⁸⁹. Las intervenciones digitales tienen la ventaja de no requerir especialistas en prevención formados *in situ*. Esta flexibilidad les permite superar algunas de las barreras que dificultan la aplicación de los programas escolares tradicionales, que requieren profesores formados. La portabilidad de las intervenciones digitales también permite su aplicación en otros entornos, como el hogar o la comunidad. Las intervenciones móviles de salud, como las aplicaciones para teléfonos inteligentes y los mensajes de texto, se utilizan habitualmente para abordar una amplia gama de conductas relacionadas con la salud en adultos y representan un área de rápido crecimiento entre los jóvenes²⁹⁰. La limitada evidencia existente sugiere que las intervenciones digitales son bien aceptadas en este último grupo de edad, pero se necesita un conocimiento más sistemático para evaluar su seguridad y eficacia²⁹¹. También es necesario desarrollar medidas de calidad para estas intervenciones y desarrollar modelos de pago y reembolso que garanticen su viabilidad y estabilidad financiera.

Además de las lagunas existentes en la investigación, un obstáculo común es la falta de fondos dedicados a intervenciones

preventivas fuera de los entornos de investigación. Sin una financiación continua, las intervenciones de prevención son difíciles de aplicar y evaluar, lo que genera una presión descendente sobre el sistema de tratamiento.

POBLACIONES ESPECIALES

Trastorno por consumo de opioides y dolor

El dolor crónico es significativamente más frecuente en personas con SUD que en la población general, y este es un factor que puede contribuir al consumo de drogas^{292,293}. El tratamiento de pacientes con dolor crónico y SUD concurrentes –en particular el trastorno por consumo de opioides– plantea dificultades únicas^{294,295}, incluida a veces la falta de confianza entre pacientes y médicos respecto a los síntomas de dolor y los patrones de consumo de opioides. Los pacientes pueden temer que los médicos no estén dispuestos a seguir recetando opioides o que vayan a reducir la cantidad prescrita. A los médicos les puede preocupar que los pacientes nieguen o minimicen patrones aberrantes de consumo de opioides u otros síntomas del trastorno por consumo de opioides, o que puedan obtener la medicación a través de la compra a un médico o en el mercado negro. Además, puede resultar difícil establecer si el deterioro funcional o el consumo de opioides en cantidades superiores a las prescritas son el resultado de un dolor subtratado o representan síntomas de un trastorno por consumo de opioides^{171,294}.

La dependencia física, una adaptación neurobiológica que se produce en cualquier individuo que tome opioides, debe distinguirse del trastorno por consumo de opioides, que es una afección psiquiátrica con síntomas y criterios diagnósticos específicos²⁹⁶. El tratamiento inadecuado del dolor puede provocar hiperalgesia, pero el dolor no tratado es un factor de riesgo para el trastorno por consumo de opioides y para la recaída. Dado que la mayoría de los clínicos especializados en adicciones reciben poca formación en el tratamiento del dolor, y la mayoría de los expertos en dolor reciben una formación limitada sobre los SUD²⁹⁷, un enfoque de equipo ayuda a garantizar que los pacientes reciban un tratamiento adecuado del dolor a la vez que se minimiza el riesgo de trastorno por consumo de opioides.

Un primer paso para prevenir el trastorno por consumo de opioides es limitar su uso en pacientes que aún no los reciben, a menos que no existan alternativas para el tratamiento del dolor²⁹⁸. Sin embargo, es importante reconocer que los analgésicos no opioides suelen tener efectos pequeños o moderados a corto plazo sobre el dolor crónico²⁹⁹, mientras que los tratamientos no farmacológicos para el dolor crónico necesitan mucho tiempo y son costosos. Los cannabinoides pueden proporcionar algún alivio del dolor neuropático y relacionado con el cáncer, pero sus efectos son pequeños y tienden a disminuir con el tiempo, y pueden tener efectos secundarios significativos³⁰⁰.

Si se necesitan opioides para controlar el dolor, los médicos deben realizar una evaluación de riesgos que incluya una historia clínica completa^{301,302}. Deben abordarse los factores de riesgo modificables, como los trastornos concurrentes. Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente para evaluar posibles cambios en su régimen de tratamiento con opioides. Los médicos también deben tener en cuenta las consecuencias no deseadas de la reducción gradual de opioides, como la abstinencia aguda de opioides, el dolor incontrolado e incluso el suicidio, y sopesar los riesgos y

beneficios del consumo continuado de opioides³⁰³. Si la reducción progresiva no es adecuada, una alternativa es utilizar opioides que traten tanto el dolor crónico como el trastorno por consumo de opioides, como la buprenorfina y la metadona.

El tratamiento del dolor agudo en pacientes que toman medicación para el trastorno por consumo de opioides es otro problema clínico frecuente. Es necesaria una buena comunicación y coordinación de la atención para reducir el riesgo de infratratamiento del dolor. Los pacientes que toman metadona deben seguir tomando su dosis diaria verificada, y pueden añadirse opioides de acción corta para aliviar el dolor agudo³⁰⁴. Algunos pacientes pueden necesitar dosis más altas de opioides (hasta 1,5 veces superiores a lo habitual), debido a una mayor sensibilidad al dolor y a la tolerancia cruzada a los opioides, y pueden requerir analgésicos a intervalos más cortos.

Todavía no hay consenso sobre cómo tratar el dolor agudo en pacientes que toman buprenorfina. Algunas opciones propuestas son: a) añadir opioides de acción corta mientras se continúa con la buprenorfina; b) dividir las dosis de buprenorfina y administrar una dosis cada 6-8 horas, o utilizar buprenorfina suplementaria si es necesario para aliviar el dolor; c) suspender la buprenorfina y utilizar opioides agonistas completos, y reanudar posteriormente la administración de buprenorfina cuando ya no sea necesaria la analgesia con opioides agonistas de respuesta completa; y d) convertir la buprenorfina en metadona, 30-40 mg/día, para evitar el síndrome de abstinencia y añadir opioides de acción corta, y reanudar la administración de buprenorfina antes del alta³⁰⁴.

Infecciones por VIH y VHC

El consumo de sustancias y los SUD aumentan el riesgo de infecciones por VIH y VHC, siendo la causa de aproximadamente el 10% de las primeras³⁰⁵ y 38-79% de las segundas³⁰⁶ a nivel mundial. La inyección de drogas también aumenta el riesgo de endocarditis bacteriana, celulitis y abscesos, y embolias de corazón, cerebro y bazo, entre otras infecciones³⁰⁷. Compartir agujas y otros accesorios aumenta el riesgo. Además, la intoxicación con drogas o alcohol aumenta los comportamientos de alto riesgo, como mantener relaciones sexuales sin protección y no seguir las prácticas preventivas³⁰⁸. El consumo de sustancias y los SUD también pueden afectar negativamente a la adherencia a la medicación para las infecciones por VIH y VHC³⁰⁹.

Se pueden utilizar varias estrategias para disminuir el riesgo de infección por VIH en personas con SUD³¹⁰, incluida la profilaxis previa a la exposición y los programas de servicios de jeringas para usuarios de drogas inyectables.

La profilaxis pre-exposición se refiere a la práctica de tomar tenofovir (un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleótidos) a diario para reducir el riesgo de infección por VIH. Aunque puede reducir el riesgo cerca de un 80%, esta profilaxis ha tenido una aceptación limitada, probablemente debido a su costo, a la necesidad de estabilidad en la vivienda y de acceso a un prescriptor habitual, y a la dificultad de adherencia a un plan de medicación diario³¹¹.

Los programas de servicios de jeringas reducen un 34-58% la transmisión del VIH³¹². Como ya se ha señalado, no es solo la distribución de material de inyección estéril lo que confiere efectos positivos a estos programas. También son lugares para la educación sobre las sobredosis y la distribución de naloxona, la vinculación al tratamiento de los SUD y las pruebas del VIH³¹³.

A pesar de estas estrategias, el tratamiento de SUD en personas con VIH sigue siendo un reto. Las estrategias de atención integral que ofrecen en la misma clínica el tratamiento del USD, la atención y prevención del VIH, y la atención primaria están reconocidas como las mejores prácticas, pero no se han adoptado de forma generalizada¹⁵¹. Es necesaria la investigación sobre la aplicación para desarrollar, probar y ampliar las intervenciones basadas en la evidencia y determinar los enfoques óptimos para cada población y entorno.

Adolescentes

El consumo de sustancias en la adolescencia es frecuente. Monitorizando el Futuro, una encuesta nacional anual de estudiantes de secundaria y bachillerato en EE.UU., estima que cuando los adolescentes terminan el bachillerato, cerca del 60% ha consumido alcohol y el 50% ha probado alguna droga ilegal³¹⁴. La aparición del vapeo es una novedad importante y evolutiva. Los dispositivos de vapeo pueden suministrar nicotina, cannabinoides u otros productos, y a menudo se suministran con sabores y envases atractivos para los jóvenes.

Aunque la mayoría de adolescentes que consumen una sustancia no desarrollan un SUD, cualquier nivel de consumo durante este periodo es preocupante, debido a la mayor vulnerabilidad de los jóvenes a los SUD y al potencial de cambios cerebrales duraderos. Además, la investigación sugiere que muchos SUD en adolescentes persisten en la edad adulta, incluso hasta la mediana edad³¹⁵.

Entre las intervenciones eficaces para adolescentes con abuso de sustancias o SUD se incluyen los tratamientos basados en la familia, la entrevista motivacional y la TCC. Algunas organizaciones profesionales recomiendan el cribado del consumo de sustancias en las consultas clínicas de forma sistemática^{316,317}, aunque el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU considera que actualmente no hay evidencia suficiente que respalde su eficacia³¹⁸.

También es escasa la evidencia sobre farmacoterapias para SUD en adolescentes. En EE.UU., la combinación buprenorfina-naloxona está aprobada por la FDA para tratar el trastorno por consumo de opioides en personas de 16 años y mayores. Hasta la fecha, no se han aprobado otras farmacoterapias para adolescentes con SUD, aunque se han obtenido resultados positivos en ECAs para algunos medicamentos, incluidos el bupropión de liberación sostenida y el parche de nicotina para dejar de fumar³¹⁹, la N-acetilcisteína para el trastorno por consumo de cocaína^{320,321}, y la naltrexona para el trastorno por consumo de alcohol³²². En general, las farmacoterapias deben reservarse para adolescentes con SUD moderado o grave que no hayan respondido a tratamientos psicosociales.

Adultos mayores

Los adultos mayores son más propensos que los jóvenes a no declarar su consumo de sustancias³²³. Además, reconocer los SUD en pacientes de edad avanzada puede ser difícil, porque los indicadores clínicos (p. ej., marcha inestable, deterioro cognitivo, insomnio) pueden reflejar otros problemas físicos o psiquiátricos comunes en esta población.

La mayoría de los médicos de atención primaria no realizan pruebas sistemáticas de detección de SUD en los adultos mayores, incluso en caso de factores de riesgo bien conocidos, como síntomas de ansiedad o depresión, mayor aislamiento social y mala

salud física³²⁴. Además, incluso en personas con un consumo de sustancias conocido, incluido el consumo de tabaco o alcohol, los médicos no suelen hablar sobre las opciones de tratamiento, porque a menudo asumen que las personas mayores tendrán poca motivación para cambiar.

Aunque las enfermedades derivadas del consumo de tabaco siguen siendo las principales causas de muerte prematura en adultos mayores, el alcohol y los fármacos psicoactivos de venta con receta, especialmente los opioides y las benzodiacepinas, son sustancias de uso frecuente en este grupo de edad que se asocian a consecuencias adversas³²⁵⁻³²⁷. Por ejemplo, las personas mayores que toman opioides pueden experimentar estreñimiento, fatiga, prurito, anorexia, somnolencia, cambios en el estado mental y náuseas. La apnea del sueño también es un riesgo grave en los adultos mayores, sobre todo en los que tienen dificultades respiratorias o toman otros medicamentos, como las benzodiacepinas, con propiedades de depresión respiratoria. Cuando es necesaria una abstinencia supervisada médicamente, esta debe adaptarse a las personas mayores, que pueden haber estado expuestas durante más tiempo (es decir, décadas de consumo) y pueden tener más dificultades para dejar de consumir. Deben considerarse reducciones más lentas y prolongadas (p. ej., durante varios meses) para minimizar los síntomas de rebote, el síndrome de abstinencia y las recaídas.

Mujeres

Aunque los SUD siguen siendo más frecuentes en hombres que en mujeres, la brecha de género se ha ido reduciendo^{150,328-330}, posiblemente en parte debido a los cambios en los roles de género³³¹. Aunque tradicionalmente las mujeres se han iniciado en el consumo de sustancias a una edad más tardía, esta diferencia también puede estar desapareciendo. Esto es especialmente preocupante porque, en el caso de muchas sustancias (aunque no todas), las mujeres progresan más rápidamente del consumo al SUD^{332,333}. Los patrones de comorbilidad también varían entre hombres y mujeres: los hombres son más propensos a tener múltiples SUD, mientras que las mujeres tienden a presentar mayores tasas de trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de la conducta alimentaria, además de SUD^{330,333}.

Los factores biológicos suelen hacer que los efectos de las sustancias sean más nocivos en mujeres que en hombres. Por ejemplo, las mujeres tienen concentraciones más bajas de alcohol deshidrogenasa gástrica, la enzima principal para el metabolismo del alcohol, y un menor porcentaje total de agua corporal, lo que conduce a niveles más altos de alcohol en sangre y mayores niveles de intoxicación tras consumir cantidades equivalentes de alcohol que los hombres³³⁴. Del mismo modo, las mujeres fumadoras corren mayor riesgo que los hombres de padecer cardiopatías, neumo-patías y otros problemas de salud relacionados con el tabaco³³⁵. También hay diferencias de género en la probabilidad de búsqueda de tratamiento. Los hombres son más propensos que las mujeres a buscar tratamiento para el trastorno por consumo de alcohol, pero menos propensos a buscar tratamiento para los trastornos por consumo de drogas, incluso después de ajustar por características sociodemográficas y trastornos coexistentes³³⁶. En cambio, no hay evidencia de que existan diferencias de género en los resultados del tratamiento³³⁷. Algunos estudios han señalado que las pacientes metabolizan los medicamentos a tasas más bajas, lo que sugiere la necesidad de tener en cuenta estas diferencias para minimizar los efectos secundarios³³⁸.

Se sabe relativamente poco sobre el tratamiento con medicamentos en mujeres embarazadas con SUD, probablemente debido en parte al efecto disuasorio de las consecuencias legales del consumo perinatal de sustancias en algunos países, así como a la normativa para la participación de mujeres embarazadas en ensayos clínicos. La atención estándar para el trastorno por consumo de opioides en esta población comprende la farmacoterapia con metadona o buprenorfina, como parte de un programa de tratamiento integral que proporciona atención perinatal e intervenciones conductuales. No se recomienda la abstinencia supervisada médicamente o el uso de naltrexona durante el embarazo³³⁹.

La evidencia sobre el tratamiento para dejar de fumar en mujeres embarazadas también es muy limitada. No hay estudios publicados sobre la eficacia de la vareniclina o de los sistemas electrónicos de suministro de nicotina. Los estudios sobre tratamientos de reemplazo de nicotina no han demostrado más eficacia que el placebo³⁴⁰. Solo en un pequeño estudio se ha evaluado el bupropión. No conocemos ningún ensayo controlado de medicamentos para el trastorno por consumo de alcohol en mujeres embarazadas.

Minorías sexuales y de género

Las personas pertenecientes a minorías sexuales y de género sufren a menudo discriminación y se enfrentan a múltiples problemas de salud, entre ellos mayores tasas de consumo de sustancias que otras personas. Estas tasas más elevadas se deben a una combinación de marketing dirigido a esta población (p. ej., tabaco); el refuerzo que supone el aumento de energía, deseo sexual y autoestima que se experimenta durante la intoxicación con estimulantes y drogas recreativas; y el alivio temporal del estrés debido al estigma y la discriminación. Además, el consumo de drogas aumenta el riesgo de relaciones sexuales sin protección y de infección por VIH³⁰⁸.

Los médicos pueden ayudar a estas personas reconociendo sus factores de riesgo y necesidades asistenciales particulares, incluido el miedo a la discriminación que les lleva a retrasar la atención sanitaria³⁴¹. Los fundamentos de los tratamientos psicofarmacológicos y psicosociales de los SUD son los mismos para los pacientes de minorías sexuales y de género que para otros pacientes. No obstante, la consulta o supervisión de colegas con mayor experiencia en el tratamiento de estas personas puede ayudar a los clínicos cuyo conocimiento de esta población es limitado.

Poblaciones afectadas por el sistema judicial

Las personas con SUD tienen más probabilidades que otras de entrar en contacto con el sistema judicial³⁴². Más de la mitad de las personas que se encuentran en prisiones y cárceles estatales de EE.UU. padecen SUD, y el consumo de drogas –incluido el consumo de drogas inyectables– está muy extendido en las cárceles. Se calcula que uno de cada tres presos en todo el mundo ha consumido alguna sustancia ilícita durante su encarcelamiento. El uso de agujas y jeringas contaminadas por parte de los reclusos aumenta el riesgo de infección por VIH. En poblaciones implicadas con la justicia, el tratamiento de los SUD basado en la evidencia es eficaz para reducir el consumo de sustancias, así como la reincidencia y el encarcelamiento, y para facilitar la recuperación³⁴³⁻³⁴⁶. Estos enfoques conducen a mejores resultados que los basados en la penalización y el castigo del consumo de sustancias, y son renta-

bles^{347,348}. Por lo tanto, es importante intervenir en todas las etapas posibles del ciclo de consumo de drogas y de implicación con el sistema judicial. Aunque muchas actividades relacionadas con el consumo de sustancias siguen siendo ilegales en la mayoría de países, los fracasos de los enfoques basados en la penalización de los SUD han dado lugar a un creciente interés en la vinculación de las personas con estos trastornos al tratamiento en vez de al castigo³⁴⁹, y a un movimiento hacia el desmantelamiento de las políticas que perpetúan la penalización. Entre los factores que han influido en el alejamiento de la penalización de las conductas relacionadas con el consumo de sustancias se incluyen la ausencia de aumento en el consumo de sustancias en las jurisdicciones en las que este consumo se ha despenalizado, el mayor reconocimiento del consumo de sustancias como un problema médico y el riesgo de violación de los derechos humanos propugnado por las Naciones Unidas³⁵⁰. No obstante, siguen existiendo obstáculos a la despenalización³⁵¹. Por ejemplo, la idea de que el consumo de drogas es un comportamiento desviado en el que participan elementos indeseables de la sociedad y, en términos más generales, la estigmatización y discriminación de personas que consumen sustancias, crean resistencia contra las políticas que promueven la despenalización.

Existe una amplia gama de medidas alternativas, aplicables en distintos puntos del proceso, desde la fase previa al juicio hasta las fases de juicio y posterior. Por ejemplo, las personas pueden ser desviadas del sistema judicial antes de la detención y vinculadas a servicios clínicos y sociales, incluida la reducción de daños o la gestión de casos. Las personas también pueden ser remitidas al sistema de tratamiento a través de tribunales de drogas³⁵².

Los tribunales de drogas se basan en el reconocimiento de que los cargos y castigos tradicionales por posesión de drogas rara vez cambian los comportamientos adictivos y a menudo conducen a recaídas tras la puesta en libertad y a nuevas detenciones. Los tribunales de drogas hacen hincapié en la rehabilitación, y el juez es considerado parte del equipo de tratamiento³⁵³. El contacto con el juez y las pruebas aleatorias de drogas parecen ser dos de las intervenciones más efectivas de los tribunales de drogas, mientras que la supervisión continua tras la participación en los tribunales de drogas puede ser la medida más eficaz para prolongar la abstinencia y prevenir la actividad delictiva.

El enfoque óptimo para los individuos con SUD involucrados en la justicia debe depender de la gravedad de su trastorno y de cualquier comorbilidad. Según las Reglas Míminas de las Naciones Unidas sobre las Medidas No Privativas de Libertad³⁵⁴, el encarcelamiento debe ser siempre el último recurso. También deben tenerse en cuenta las circunstancias especiales de las mujeres implicadas en la justicia³⁵⁵.

Las personas en contacto con el sistema de justicia deben ser examinadas y evaluadas sistemáticamente, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, para facilitar la entrada en el sistema de tratamiento en el nivel adecuado. La vinculación a los servicios podría producirse durante los contactos con los agentes del orden, las primeras audiencias de detención o judiciales, en las cárceles, los tribunales, la reincorporación al sistema de justicia penal y los programas correccionales comunitarios, que incluyen la libertad condicional y la libertad vigilada.

Como regla general, la atención prestada a las personas en el sistema de justicia debe cumplir las mismas normas que los servicios de salud en la comunidad, basándose en el principio de equidad. Así, la evaluación diagnóstica debe incluir todos los problemas médicos, de salud mental o sociales del individuo, así como cualquier factor que afecte al riesgo de reincidencia del individuo.

Sin embargo, las limitaciones de recursos, las actitudes sociales y otros factores pueden interferir con este enfoque.

La gran mayoría de personas encarceladas acaban eventualmente regresando a la comunidad. Sin embargo, la mayoría de presos con SUD no reciben tratamiento durante su encarcelamiento y, cuando son liberados de los centros penitenciarios, se enfrentan a numerosas dificultades para ponerse en contacto con el tratamiento comunitario, los servicios sociales, de alojamiento y otros apoyos esenciales³⁵⁶. Esto hace que la reinserción en la comunidad sea un periodo de alto riesgo de recaída en el consumo de sustancias y también de sobredosis. Por consiguiente, la mejora de las conexiones entre los sistemas de justicia y de atención sanitaria es esencial para ofrecer a esta población una detección, un tratamiento y una planificación del alta eficaces, incluida la derivación a los servicios.

CONCLUSIONES

Los SUD son reconocidos como trastornos crónicos que tienen diferentes presentaciones y desenlaces y que con frecuencia coexisten con otros trastornos psiquiátricos y físicos. Las intervenciones preventivas, sobre todo si se llevan a cabo en la infancia y adolescencia, disminuyen el riesgo de SUD y también pueden reducir el riesgo de otras enfermedades mentales. Las intervenciones terapéuticas deben adaptarse a la gravedad del SUD y a la presencia de enfermedades comórbidas, y deben aplicarse en el contexto de un modelo de atención crónica, ajustando la intensidad de la intervención en función del tiempo de tratamiento y del historial de recaídas. Cambiar las políticas punitivas, como el encarcelamiento, por otras terapéuticas no solo es rentable, sino que también produce mejores resultados en relación con el consumo de drogas y la mortalidad.

Mientras tanto, es necesaria más investigación para generar conocimientos con los que desarrollar intervenciones preventivas y terapéuticas más eficaces, personalizadas a las características del individuo pero también sostenibles. Esta amplia perspectiva puede conceptualizarse en cinco dominios distintos:

- a) *Investigación básica sobre las interacciones entre genética, exposiciones adversas en la infancia y otras experiencias sociales (incluidos los determinantes sociales de la salud), y el desarrollo cerebral.* Los grandes conjuntos de datos longitudinales exhaustivos, como el estudio *Desarrollo Cognitivo del Cerebro Adolescente (ABCD)*³⁵⁷ y el recientemente lanzado *Cerebro Saludable y Desarrollo Infantil (HBCD)*³⁵⁸, están empezando a generar los datos necesarios para construir ese conocimiento. Asimismo, los análisis de grandes bases de datos genéticas vinculadas con información epigenética podrían ayudar a descubrir los mecanismos subyacentes al riesgo y la resiliencia al consumo de drogas y SUD. También son necesarias investigaciones que identifiquen nuevos objetivos moleculares o basados en circuitos para el tratamiento, así como investigaciones que relacionen los hallazgos epidemiológicos con sus sustratos neurobiológicos subyacentes.
- b) *Investigación epidemiológica, incluida la epidemiología de las aguas residuales, unida a registros de salud electrónicos y sistemas de vigilancia médica.* Este tipo de investigación podría ayudar a obtener mediciones más oportunas de la naturaleza y el tipo de problemas relacionados con las drogas, lo que resulta esencial para adaptar mejor las intervenciones, asignar recursos y supervisar los resultados. La investigación epidemiológica también puede ayudar a generar hipótesis sobre las causas de los

SUD y a identificar objetivos para su prevención y tratamiento. Puede proporcionar información para probar o simular los efectos de las políticas y estimar los efectos de las intervenciones cuando no puedan probarse mediante diseños aleatorizados.

- c) *Desarrollo terapéutico.* Otra área de oportunidad es la investigación traslacional para ampliar la medicación disponible para ayudar a tratar los SUD, así como la investigación sobre diversas intervenciones de neuromodulación central y periférica (incluyendo estudios para determinar qué áreas cerebrales estimular, la frecuencia y duración óptimas de la estimulación y el valor de estas intervenciones como complementos para mejorar la retención en el tratamiento cuando se combinan con medicación). Es importante destacar que la investigación sobre resultados alternativos a la abstinencia en el caso de la medicación contra los SUD –como mejoras en el sueño, depresión, ansiedad y ansia de consumo– ampliará el abanico de tratamientos que pueden beneficiar a los pacientes, aunque no produzcan abstinencia. La expansión de la tele salud y otras tecnologías digitales (así como modelos híbridos) debe ir acompañada de una mejor comprensión de cómo optimizar su uso y para quién. Del mismo modo, es necesario seguir investigando sobre el uso de tecnologías virtuales para el tratamiento de los SUD. Por último, el desarrollo de biomarcadores que puedan ayudar a guiar la selección del tratamiento más allá de la información proporcionada por las variables clínicas ayudaría a avanzar en la atención personalizada del SUD.
- d) *Investigación sobre implementación, servicios y aspectos económicos del tratamiento y prevención del consumo de sustancias.* Esta investigación es necesaria para ayudar a desarrollar modelos asistenciales óptimos basados en la evidencia que sean eficaces, equitativos y sostenibles, y puedan adaptarse a las necesidades y preferencias de diversas comunidades.
- e) *Investigación sobre políticas.* Comprender las consecuencias para la comunidad y los individuos, incluidos los de grupos marginados, de las políticas relativas a la legalización de las drogas, la despenalización, el reembolso del tratamiento y la regulación de las drogas catalogadas orientará sobre las estrategias para minimizar los riesgos para las poblaciones y evitar la estigmatización y discriminación de los individuos que consumen drogas, a fin de garantizar la equidad entre grupos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a E.M. Wargo, R. Baler y E.B. Einstein su valiosa revisión editorial y sus comentarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vasilenko SA, Evans-Polce RJ, Lanza ST. Age trends in rates of substance use disorders across ages 18-90: differences by gender and race/ethnicity. *Drug Alcohol Depend* 2017;180:260-4.
2. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1223-49.
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Smoking – Level 3 risk. *Lancet* 2020;396:S258-9.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation. Alcohol use – Level 2 risk. *Lancet* 2020;396:S264-5.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. Drug use – Level 2 risk. www.thelancet.com.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. Drug use disorders – Level 3 cause. www.thelancet.com.

7. Imtiaz S, Nafeh F, Russell C et al. The impact of the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic on drug overdose-related deaths in the United States and Canada: a systematic review of observational studies and analysis of public health surveillance data. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2021;16:87.
8. Volkow ND. The epidemic of fentanyl misuse and overdoses: challenges and strategies. *World Psychiatry* 2021;20:195-6.
9. Palamar JJ, Ciccarone D, Rutherford C et al. Trends in seizures of powders and pills containing illicit fentanyl in the United States, 2018 through 2021. *Drug Alcohol Depend* 2022;234:109398.
10. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. Opioid- and stimulant-related harms in Canada. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2022.
11. UK Office for National Statistics. Deaths related to drug poisoning in England and Wales: 2021 registrations. London: UK Office for National Statistics, 2021.
12. James SL, Abate D, Abate KH et al. 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.
13. Patel V, Chisholm D, Dua T et al. Mental, neurological, and substance use disorders: disease control priorities. Washington: International Bank for Reconstruction and Development/World Bank, 2016.
14. Franco S, Olfson M, Wall MM et al. Shared and specific associations of substance use disorders on adverse outcomes: a national prospective study. *Drug Alcohol Depend* 2019;1:212-9.
15. McLellan AT, Koob GF, Volkow ND. Preaddiction – a missing concept for treating substance use disorders. *JAMA Psychiatry* 2022;79:749-51.
16. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization, 2021.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
18. Blanco C, Wall MM, Hoertel N et al. Psychiatric disorders and risk for multiple adverse outcomes: a national prospective study. *Mol Psychiatry* 2021;26:907-16.
19. Olfson M, Crystal S, Wall MM et al. Causes of death after nonfatal opioid overdose. *JAMA Psychiatry* 2018;75:820-7.
20. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013;170:834-51.
21. Degenhardt L, Bharat C, Bruno R et al. Concordance between the diagnostic guidelines for alcohol and cannabis use disorders in the draft ICD-11 and other classification systems: analysis of data from the WHO's World Mental Health Surveys. *Addiction* 2019;114:534-52.
22. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
23. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2021;397:2337-60.
24. United Nations. World drug report 2021. New York: United Nations, 2021.
25. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report – drug market trends: cannabis and opioids. New York: United Nations, 2021.
26. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report – other drug policy issues. New York: United Nations, 2020.
27. Degenhardt L, Charlson F, Ferrari A et al. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018;5:987-1012.
28. World Health Organization. Tobacco. Geneva: World Health Organization, 2022.
29. Ritchie H, Roser M. Opioids, cocaine, cannabis and illicit drugs. ourworldindata.org.
30. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global smoking prevalence and cigarette consumption 1980-2012. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation, 2022.
31. National Center for Health Statistics. Provisional drug overdose death counts. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 2022.
32. Volkow ND, Baler RD. Now vs later brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci* 2015;38:345-52.
33. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:741-52.
34. Wise RA. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res* 2008;14:169-83.
35. Maiorov VI. The functions of dopamine in operant conditioned reflexes. *Neurosci Behav Physiol* 2019;49:887-93.
36. Schenk S, Highgate Q. Methylendioxyamfetamine (MDMA): serotonergic and dopaminergic mechanisms related to its use and misuse. *J Neurochem* 2021;157:1714-24.
37. Han B, Compton WM, Jones CM et al. Methamphetamine use, methamphetamine use disorder, and associated overdose deaths among US adults. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1329-42.
38. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:456-63.
39. Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell* 2015;162:712-25.
40. Mitchell MR, Berridge KC, Mahler SV. Endocannabinoid-enhanced "liking" in nucleus accumbens shell hedonic hotspot requires endogenous opioid signals. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018;3:166-70.
41. Cruz MT, Bajo M, Schweitzer P et al. Shared mechanisms of alcohol and other drugs. *Alcohol Res Health* 2008;31:137-47.
42. Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure. *J Neurochem* 2021;157:1652-73.
43. Hnasko TS, Sotak BN, Palmiter RD. Cocaine-conditioned place preference by dopamine-deficient mice is mediated by serotonin. *J Neurosci* 2007;27:12484-8.
44. Caine SB, Negus SS, Mello NK et al. Role of dopamine D2-like receptors in cocaine self-administration: studies with D2 receptor mutant mice and novel D2 receptor antagonists. *J Neurosci* 2002;22:2977-88.
45. Pecina S, Berridge KC. Dopamine or opioid stimulation of nucleus accumbens similarly amplify cue-triggered "wanting" for reward: entire core and medial shell mapped as substrates for PIT enhancement. *Eur J Neurosci* 2013;37:1529-40.
46. Langdon AJ, Sharpe MJ, Schoenbaum G et al. Model-based predictions for dopamine. *Curr Opin Neurobiol* 2018;49:1-7.
47. Dalley JW, Laane K, Theobald DEH et al. Time-limited modulation of appetitive Pavlovian memory by D1 and NMDA receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:6189-94.
48. Acquas E, Di Chiara G. D1 receptor blockade stereospecifically impairs the acquisition of drug-conditioned place preference and place aversion. *Behav Pharmacol* 1994;5:555-69.
49. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev* 2019;99:2115-40.
50. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med* 2016;374:363-71.
51. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016;3:760-73.
52. Blair MA, Stewart JL, May AC et al. Blunted frontostriatal blood oxygen level-dependent signals predict stimulant and marijuana use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:947-58.
53. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse* 2002;46:79-82.
54. Sinha R. The clinical neurobiology of drug craving. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:649-54.
55. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS et al. Addiction circuitry in the human brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:321-36.
56. Okita K, Morales AM, Dean AC et al. Striatal dopamine D1-type receptor availability: no difference from control but association with cortical thickness in methamphetamine users. *Mol Psychiatry* 2018;23:1320-7.
57. Worsley JN, Moszczynska A, Falardeau P et al. Dopamine D1 receptor protein is elevated in nucleus accumbens of human, chronic methamphetamine users. *Mol Psychiatry* 2000;5:664-72.
58. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:652-69.
59. Ceceli AO, Bradberry CW, Goldstein RZ. The neurobiology of drug addiction: cross-species insights into the dysfunction and recovery of the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2021;47:276-91.
60. Perry JL, Joseph JE, Jiang Y et al. Prefrontal cortex and drug abuse vulnerability: translation to prevention and treatment interventions. *Brain Res Rev* 2011;65:124-49.
61. Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H et al. High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:999-1008.
62. Gold JI, Shadlen MN. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:535-74.
63. Zhang R, Wiers CE, Manza P et al. Severity of alcohol use disorder influences sex differences in sleep, mood, and brain functional connectivity impairments. *Brain Commun* 2022;4:fcac127.

64. Feil J, Sheppard D, Fitzgerald PB et al. Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:248-75.
65. Zhao Y, Sallie SN, Cui H et al. Anterior cingulate cortex in addiction: new insights for neuromodulation. *Neuromodulation* 2020; doi: 10.1111/ner.13291.
66. Koob GF. Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain Res* 2009;1293:61-75.
67. Sikora M, Heffernan J, Avery ET et al. Salience network functional connectivity predicts placebo effects in major depression. *Neuroimaging* 2016;1:68-76.
68. Anderson RI, Becker HC. Role of the dynorphin/kappa opioid receptor system in the motivational effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:1402-18.
69. Wee S, Koob GF. The role of the dynorphin-kappa opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology* 2010;210:121-35.
70. Wang X, Wu Q, Egan L et al. Anterior insular cortex plays a critical role in interoceptive attention. *eLife* 2019;8:e42265.
71. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H et al. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2010;315:531-4.
72. Garavan H. Insula and drug cravings. *Brain Struct Funct* 2010;214:593-601.
73. Ibrahim C, Rubin-Kahana DS, Pushparaj A et al. The insula: a brain stimulation target for the treatment of addiction. *Front Pharmacol* 2019;10:720.
74. Zhang R, Volkow ND. Brain default-mode network dysfunction in addiction. *Neuroimage* 2019;200:313-31.
75. Stone AL, Becker LG, Huber AM et al. Review of risk and protective factors of substance use and problem use in emerging adulthood. *Addict Behav* 2012; 37:747-75.
76. Blanco C, Okuda M, Wang S et al. Testing the drug substitution switching-addictions hypothesis. A prospective study in a nationally representative sample. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1246-53.
77. Blanco C, Wall MM, Hoertel N et al. Toward a generalized developmental model of psychopathological liabilities and psychiatric disorders. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291721005468.
78. Blanco C, Rafful C, Wall MM et al. Towards a comprehensive developmental model of cannabis use disorders. *Addiction* 2014;109:284-94.
79. Blanco C, Wall MM, Liu SM et al. Toward a comprehensive developmental model of prescription opioid use disorder. *J Clin Psychiatry* 2019;81:19m12775.
80. Gotay N, Giedd JN, Lusk L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8174-9.
81. Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A et al. Experience and the developing pre-frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:17186-93.
82. Sahani V, Hurd YL, Bachi K. Neural underpinnings of social stress in substance use disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2022;54:483-515.
83. McLaughlin KA, Weissman D, Bitran D. Childhood adversity and neural development: a systematic review. *Annu Rev Dev Psychol* 2019;1:277-312.
84. Mahmood OM, Goldenberg D, Thayer R et al. Adolescents' fMRI activation to a response inhibition task predicts future substance use. *Addict Behav* 2014;38:1435-41.
85. Campbell-Sills L, Ursano RJ, Kessler RC et al. Prospective risk factors for post-deployment heavy drinking and alcohol or substance use disorder among US Army soldiers. *Psychol Med* 2018;48:1624-33.
86. Calcaterra SL, Beaty B, Mueller SR et al. The association between social stressors and drug use/hazardous drinking among former prison inmates. *J Subst Abuse Treat* 2014;47:41-9.
87. Khoddam R, Cho J, Jackson NJ et al. Diminished alternative reinforcement as a mechanism linking conduct problems and substance use in adolescence: a longitudinal examination. *Addiction* 2018;113:1139-48.
88. Govindan RM, Behen ME, Helder E et al. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). *Cereb Cortex* 2010;20:561-9.
89. Galea S, Vlahov D. Social determinants and the health of drug users: socioeconomic status, homelessness, and incarceration. *Public Health Rep* 2002;117:135-45.
90. Morgan D, Grant KA, Gage HD et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2016;5:169-74.
91. Wiers CE, Shokri-Kojori E, Cabrera E et al. Socioeconomic status is associated with striatal dopamine D2/D3 receptors in healthy volunteers but not in cocaine abusers. *Neurosci Lett* 2016; 617:27-31.
92. Vink JM. Genetics of addiction: future focus on gene x environment interaction? *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:684-7.
93. Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA et al. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003;160:687-95.
94. 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.
95. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63:49-63.
96. Crist RC, Doyle GA, Nelson EC et al. A polymorphism in the OPRM1 3'-untranslated region is associated with methadone efficacy in treating opioid dependence. *Pharmacogenomics J* 2018;18:173-9.
97. Bierut LJ. Convergence of genetic findings for nicotine dependence and smoking related diseases with chromosome 15q24-25. *Trends Pharmacol Sci* 2010;31:46-51.
98. Muskiewicz DE, Uhl GR, Scott-Hall F. The role of cell adhesion molecule genes regulating neuroplasticity in addiction. *Neural Plast* 2018;2018:9803764.
99. Jordan CJ, Xi ZX. Identification of the risk genes associated with vulnerability to addiction: major findings from transgenic animals. *Front Neurosci* 2022;15:811192.
100. Merikangas KR, Avenevoli S. Implications of genetic epidemiology for the prevention of substance use disorders. *Addict Behav* 2000;25:807-20.
101. Barr PB, Ksinan A, Su J. Using polygenic scores for identifying individuals at increased risk of substance use disorders in clinical and population samples. *Transl Psychiatry* 2020;10:196.
102. Hamilton PJ, Nestler EJ. Epigenetics and addiction. *Curr Opin Neurobiol* 2019;59:128-36.
103. Robinson T, Ali MU, Easterbrook B et al. Risk-thresholds for the association between frequency of cannabis use and the development of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722000502.
104. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016;17:487-500.
105. Kumar A, Choi KH, Renthal W et al. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron* 2005;48:303-14.
106. Shen HY, Kalda A, Yu L et al. Additive effects of histone deacetylase inhibitors and amphetamine on histone H4 acetylation, cAMP responsive element binding protein phosphorylation and DeltaFosB expression in the striatum and locomotor sensitization in mice. *Neuroscience* 2008;157:644-55.
107. Schroeder FA, Penta KL, Matevossian A et al. Drug-induced activation of dopamine D(1) receptor signaling and inhibition of class I/II histone deacetylase induce chromatin remodeling in reward circuitry and modulate cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:2981-92.
108. Renthal W, Kumar A, Xiao G et al. Genome-wide analysis of chromatin regulation by cocaine reveals a role for sirtuins. *Neuron* 2009;62:335-48.
109. Levine A, Huang Y, Drisaldi B et al. Molecular mechanism for a gateway drug: epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med* 2011;3:107ra109.
110. Botia B, Legastelois R, Alaux-Cantin S et al. Expression of ethanol-induced behavioral sensitization is associated with alteration of chromatin remodeling in mice. *PLoS One* 2012;7:e47527.
111. Maze I, Covington HE, Dietz DM et al. Essential role of the histone methyltransferase G9a in cocaine-induced plasticity. *Science* 2010;327:213-6.
112. LaPlant Q, Vialou V, Covington HE et al. Dnmt3a regulates emotional behavior and spine plasticity in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci* 2010;13:1137-43.
113. Kaplan G, Xu H, Abreu K et al. DNA epigenetics in addiction susceptibility. *Front Genet* 2022;13:806685.
114. LaPlant Q, Nestler EJ. CRACKING the histone code: cocaine's effects on chromatin structure and function. *Horm Behav* 2011;59:321-30.
115. Zillich L, Frank J, Streit F et al. Epigenome-wide association study of alcohol use disorder in five brain regions. *Neuropsychopharmacology* 2021;47:832-9.
116. Bakulski KM, Halladay A, Hu VW et al. Epigenetic research in neuropsychiatric disorders: the "Tissue Issue". *Curr Behav Neurosci Rep* 2017;3:264-74.
117. Wang C, Schroeder FA, Hooker JM. Visualizing epigenetics: current advances and advantages in HDAC PET imaging techniques. *Neuroscience* 2014;4:186-97.
118. Tago T, Toyohara J. Advances in the development of PET ligands targeting histone deacetylases for the assessment of neurodegenerative diseases. *Molecules* 2018;23:300.
119. Couto PJ, Millis RM. PET imaging of epigenetic influences on Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2015;2015:575078.

120. Vaher K, Anier K, Jurgenson M et al. Cocaine-induced changes in behaviour and DNA methylation in rats are influenced by inter-individual differences in spontaneous exploratory activity. *J Psychopharmacol* 2020;34:680-92.
121. Agrawal A, Edenberg HJ, Gelernter J. Meta-analyses of genome-wide association data hold new promise for addiction genetics. *J Stud Alcohol Drugs* 2016;77:676-80.
122. Polimanti R, Agrawal A, Gelernter J. Schizophrenia and substance use comorbidity: a genome-wide perspective. *Genome Med* 2017;9:25.
123. Reginsson GW, Ingason A, Euesden J et al. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder associate with addiction. *Addict Biol* 2018;23:485-92.
124. Regier DA, Farmer ME, Rae DS et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:2511-8.
125. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. 12-month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109(Suppl. 420):28-37.
126. Farrell M, Howes S, Bebbington P et al. Nicotine, alcohol and drug dependence, and psychiatric comorbidity – results of a national household survey. *Int Rev Psychiatry* 2003;15:50-6.
127. Jacobi F, Wittchen HU, Holting C et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med* 2004;34:597-611.
128. Teesson M, Slade T, Mills K. Comorbidity in Australia: findings of the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43:606-14.
129. Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.
130. Wright A, Cather C, Gilman J et al. The changing legal landscape of cannabis use and its role in youth-onset psychosis. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2020;29:145-56.
131. Gobbi G, Atkin T, Zytynski T et al. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:426-34.
132. Han B, Compton WM, Einstein EB et al. Associations of suicidality trends with cannabis use as a function of sex and depression status. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2113025.
133. Waterreus A, Prinzie PD, Badcock JC et al. Is cannabis a risk factor for suicide attempts in men and women with psychotic illness? *Psychopharmacology* 2018;235:2275-85.
134. Brown RA, Minami H, Hecht J et al. Sustained care smoking cessation intervention for individuals hospitalized for psychiatric disorders: the Helping HAND 3 randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021;78:839-47.
135. Dregan A, McNeill A, Gaughran F et al. Potential gains in life expectancy from reducing amenable mortality among people diagnosed with serious mental illness in the United Kingdom. *PLoS One* 2020;15:e0230674.
136. Le Cook B, Wayne GF, Kafali EN et al. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation. *JAMA* 2014;311:172-82.
137. Sheals K, Tombor I, McNeill A et al. A mixed-method systematic review and meta-analysis of mental health professionals' attitudes toward smoking and smoking cessation among people with mental illnesses. *Addiction* 2016;111:1536-53.
138. Prochaska JJ, Fletcher L, Hall SE et al. Return to smoking following a smoke-free psychiatric hospitalization. *Am J Addict* 2006;15:15-22.
139. Taylor G, McNeill A, Girling A et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g1151.
140. Taylor GM, Lindson N, Farley A et al. Smoking cessation for improving mental health. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD013522.
141. Zhang K, Jones CM, Compton WM et al. Association between receipt of antidepressants and retention in buprenorphine treatment for opioid use disorder: a population-based retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2022;83:21m14001.
142. Park TW, Larochelle MR, Saitz R et al. Associations between prescribed benzodiazepines, overdose death and buprenorphine discontinuation among people receiving buprenorphine. *Addiction* 2020;115:924-32.
143. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. *Lancet* 2004;363:1579-88.
144. England LJ, Aagaard K, Bloch M et al. Developmental toxicity of nicotine: a transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;72:176-89.
145. Blanco C, Iza M, Schwartz RP et al. Probability and predictors of treatment-seeking for prescription opioid use disorders: a national study. *Drug Alcohol Depend* 2013;131:143-8.
146. Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet* 2019;393:1760-2.
147. Saitz R. Unhealthy alcohol use. *N Engl J Med* 2005;352:596-607.
148. Lopez-Quintero C, Hasin DS, de Los Cobos JP et al. Probability and predictors of remission from life-time nicotine, alcohol, cannabis or cocaine dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Addiction* 2011;106:657-69.
149. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD et al. Epidemiology of DSM-5 alcohol use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* 2015;72:757-66.
150. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ et al. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 2016;73:39-47.
151. World Health Organization. International standards for the treatment of drug use disorders: revised edition incorporating results of field-testing. Geneva: World Health Organization, 2020.
152. National Institute on Drug Abuse. NIDA Drug Screening Tool: clinician's screening tool for drug use in general medical settings. Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 2022.
153. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol screening and brief intervention for youth: a practitioner's guide. Bethesda: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2011.
154. Humeniuk R, Henry-Edwards S, Ali R et al. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): manual for use in primary care. Geneva: World Health Organization, 2010.
155. McNeely J, Wu LT, Subramaniam G et al. Performance of the Tobacco, Alcohol, Prescription medication, and other Substance Use (TAPS) tool for substance use screening in primary care patients. *Ann Intern Med* 2016;165:690-9.
156. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:217-38.
157. Ridenour TA, Maldonado-Molina M, Compton WM et al. Factors associated with the transition from abuse to dependence among substance abusers: implications for a measure of addictive liability. *Drug Alcohol Depend* 2005;80:1-14.
158. Ali FRM, Agaku IT, Sharapova SR et al. Onset of regular smoking before age 21 and subsequent nicotine dependence and cessation behavior among US adult smokers. *Prev Chronic Dis* 2020;17:E06.
159. Repp KK, Raich AL. Marijuana and health: a comprehensive review of 20 years of research. Washington: Department of Health and Human Services, 2014.
160. Volkow ND, Han B, Einstein EB et al. Prevalence of substance use disorders by time since first substance use among young people in the US. *JAMA Pediatr* 2021;175:640-3.
161. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP et al. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 2000;284:1689-95.
162. Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R, Budney AJ et al. Probability and predictors of cannabis use disorders relapse: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2013;132:127-33.
163. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Rates and correlates of relapse among individuals in remission from DSM-IV alcohol dependence: a 3-year follow-up. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:2036-45.
164. García-Rodríguez O, Blanco C, Wall MM et al. Toward a comprehensive developmental model of smoking initiation and nicotine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2014;144:160-9.
165. Proctor SL, Herschman PL. The continuing care model of substance use treatment: what works, and when is "enough", "enough"? *Psychiatry J* 2014;2014:692423.
166. Stelfox M, Dipnarine K, Stopka C. The Chronic Care Model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26.
167. Goodman RA, Posner SF, Huang ES et al. Defining and measuring chronic conditions: imperatives for research, policy, program, and practice. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E66.
168. Brooklyn JR, Sigmon SC. Vermont hub-and-spoke model of care for opioid use disorder: development, implementation, and impact. *J Addict Med* 2017;11:286-92.
169. LaBelle CT, Han SC, Bergeron A et al. Office-based opioid treatment with buprenorphine (OBOT-B): statewide implementation of the Massachusetts Collaborative Care Model in community health centers. *J Subst Abuse Treat* 2016;60:6-13.

170. Jalal H, Buchanich JM, Roberts MS et al. Changing dynamics of the drug overdose epidemic in the United States from 1979 through 2016. *Science* 2018;361:6408.
171. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry* 2021;26:218-33.
172. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Medications for opioid use disorder save lives. Washington: National Academies Press, 2019.
173. Rigotti NA, Kruse GR, Livingstone-Banks J et al. Treatment of tobacco smoking: a review. *JAMA* 2022;327:566-77.
174. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD000146.
175. Lindson N, Chepkin SC, Ye W et al. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD013308.
176. Fiore MC, Schroeder SA, Baker TB. Smoke, the chief killer – strategies for targeting combustible tobacco use. *N Engl J Med* 2014;370:297-99.
177. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Lindson N et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;10:CD010216.
178. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM et al. Interventions for tobacco smoking cessation in adults, including pregnant persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:265-79.
179. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:3332-65.
180. Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e5-31.
181. McNeill A, Brose LS, Calder R et al. Vaping in England: an evidence update including vaping for smoking cessation. London: Public Health England, 2021.
182. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD000031.
183. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD006103.
184. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P et al. Effect of varenicline vs bupropion on smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;326:56-64.
185. Walker N, Howe C, Glover M et al. Varenicline versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014;371:2353-62.
186. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J et al. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD009670.
187. Toce MS, Chai PR, Burns MM et al. Pharmacologic treatment of opioid use disorder: a review of pharmacotherapy, adjuncts, and toxicity. *J Med Toxicol* 2018;14:322.
188. Koehl JL, Zimmerman DE, Bridgeman PJ. Medications for management of opioid use disorder. *Am J Health Syst Pharm* 2019;76:1097-103.
189. McBournie A, Duncan A, Connolly E et al. Methadone barriers persist, despite decades of evidence. *Health Affairs Blog*, September 23, 2019.
190. Kreek MJ, Borg L, Ducat E et al. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: methadone. *J Addict Dis* 2010;29:200-16.
191. Spadaro A, Sarker A, Hogg-Bremer W et al. Reddit discussions about buprenorphine associated precipitated withdrawal in the era of fentanyl. *Clin Toxicol* 2022; 60:694-701.
192. Haight BR, Learned SM, Laffont CM et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:778-90.
193. Kirchmayer U, Davoli M, Verster AD et al. A systematic review on the efficacy of naltrexone maintenance treatment in opioid dependence. *Addiction* 2002;97:1241-9.
194. Syed YY, Keating GM. Extended-release intramuscular naltrexone (VIVITROL®): a review of its use in the prevention of relapse to opioid dependence in detoxified patients. *CNS Drugs* 2013;27:851-61.
195. Vallari RC, Pietruszko R. Human aldehyde dehydrogenase: mechanism of inhibition of disulfiram. *Science* 1982;216:637-9.
196. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004;99:21-4.
197. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-17.
198. Plosker GL. Acamprosate: a review of its use in alcohol dependence. *Drugs* 2015;75:1255-68.
199. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S et al. Acamprosate for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004332.
200. Nutt DJ, Rehm J. Doing it by numbers: a simple approach to reducing the harms of alcohol. *J Psychopharmacol* 2014; 28:3-7.
201. Littleton J, Zieglgänsberger W. Pharmacological mechanisms of naltrexone and acamprosate in the prevention of relapse in alcohol dependence. *Am J Addict* 2003;12:s3-11.
202. Mitchell JM, O'Neil JP, Janabi M et al. Alcohol consumption induces endogenous opioid release in the human orbitofrontal cortex and nucleus accumbens. *Sci Transl Med* 2012;4:116ra6.
203. de Laat B, Goldberg A, Shi J et al. The kappa opioid receptor is associated with naltrexone-induced reduction of drinking and craving. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;86:864-71.
204. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-80.
205. Drobos DJ, Anton RF, Thomas SE et al. Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1362-70.
206. Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1069-77.
207. O'Malley SS, Corbin WR, Leeman RF et al. Reduction of alcohol drinking in young adults by naltrexone: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2015;76:207-13.
208. Streeton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol* 2001;36:544-52.
209. Jonas DE, Amick HR, Feltner C et al. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1889-900.
210. Busch AC, Denduluri M, Glass J et al. Pre-discharge injectable versus oral naltrexone to improve postdischarge treatment engagement among hospitalized veterans with alcohol use disorder: a randomized pilot proof-of-concept study. *Alcohol Clin Exp Res* 2017;41:1352-60.
211. Bart G, Schluger JH, Borg L et al. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? *Neuropsychopharmacology* 2005;30:2254-62.
212. Burnette EM, Nieto SJ, Grodin EN et al. Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use disorder. *Drugs* 2022;82:251-74.
213. Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R et al. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLoS Med* 2015;12:e1001924.
214. Mahoney JJ, Hanlon CA, Marshalek PJ et al. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: review of modalities and implications for treatment. *J Neurol Sci* 2020;418:117149.
215. Cheron J, d'Exaerde AK. Drug addiction: from bench to bedside. *Transl Psychiatry* 2021;11:424.
216. Zangen A, Moshe H, Martinez D et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2021;20:397-404.
217. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2021.
218. Miller WR, Benefield RG, Tonigan JS. Enhancing motivation for change in problem drinking: a controlled comparison of two therapist styles. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:455-61.
219. Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: helping people change. New York: Guilford, 2012.
220. Moyers TB, Martin T, Houck JM et al. From in-session behaviors to drinking outcomes: a causal chain for motivational interviewing. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:1113-24.
221. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;64:527-37.
222. Magill M, Apodaca TR, Borsari B et al. A meta-analysis of motivational interviewing process: technical, relational, and conditional process models of change. *J Consult Clin Psychol* 2018;86:140-57.
223. Miller WR, Yahne CE, Moyers TB et al. A randomized trial of methods to help clinicians learn motivational interviewing. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1050-62.
224. Carpenter KM, Cheng WY, Smith JL et al. "Old dogs" and new skills: how clinician characteristics relate to motivational interviewing skills before, during, and after training. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:560-73.

225. Smith JL, Carpenter KM, Amrhein PC et al. Training substance abuse clinicians in motivational interviewing using live supervision via teleconferencing. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:450-64.
226. Carroll KM, Onken LS. Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatry* 2005;162:1452-60.
227. Magill M, Ray LA. Cognitive-behavioral treatment with adult alcohol and illicit drug users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stud Alcohol Drugs* 2009;70:516-27.
228. Marlatt GA, Donovan DM. Relapse prevention: maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. New York: Guilford, 2005.
229. Carroll KM. Therapy manuals for drug addiction. Manual 1: A cognitive-behavioral approach: treating cocaine addiction. Rockville: National Institute on Drug Abuse, 1998.
230. Moore BA, Fiellin DA, Cutter CJ et al. Cognitive behavioral therapy improves treatment outcomes for prescription opioid users in primary care buprenorphine treatment. *J Subst Abuse Treat* 2016;71:54-7.
231. Pan S, Jiang H, Du J et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy on opiate use and retention in methadone maintenance treatment in China: a randomised trial. *PLoS One* 2015;10:e0127598.
232. Covi L, Hess JM, Schroeder JR et al. A dose response study of cognitive behavioral therapy in cocaine abusers. *J Subst Abuse Treat* 2002;23:191-7.
233. Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL et al. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:832-7.
234. Rawson RA, McCann MJ, Flammino F et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. *Addiction* 2006;101:267-74.
235. Magill M, Ray L, Kiluk B et al. A meta-analysis of cognitive-behavioral therapy for alcohol or other drug use disorders: treatment efficacy by contrast condition. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:1093-105.
236. Benishek LA, Dugosh KL, Kirby KC et al. Prize-based contingency management for the treatment of substance abusers: a meta-analysis. *Addiction* 2014;109:1426-36.
237. Petry NM, Rash CJ, Byrne S et al. Financial reinforcers for improving medication adherence: findings from a meta-analysis. *Am J Med* 2012;125:888-96.
238. El-Sadr WM, Donnell D, Beauchamp G et al. Financial incentives for linkage to care and viral suppression among HIV-positive patients: a randomized clinical trial (HPTN 065). *JAMA Intern Med* 2017;177:1083-92.
239. Kidorf M, King VL, Neufeld K et al. Improving substance abuse treatment enrollment in community syringe exchangers. *Addiction* 2009;104:786-95.
240. Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK et al. Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:568-76.
241. Petry NM. Contingency management for substance abuse treatment: a guide to implementing this evidence-based practice. London: Routledge, 2013.
242. Kirby KC, Carpenedo CM, Dugosh KL et al. Randomized clinical trial examining duration of voucher-based reinforcement therapy for cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2013;132:639-45.
243. Nowinski J, Baker S, Carroll C. Twelve step facilitation therapy manual: a clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence. Rockville: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1995.
244. Humphreys K. Professional interventions that facilitate 12-step self-help group involvement. *Alcohol Res Health* 1999;23:98.
245. Kelly JF, Humphreys K, Ferri M. Alcoholics Anonymous and other 12-step programs for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD012880.
246. Kaner EF, Beyer FR, Muirhead C et al. Effectiveness of brief alcohol interventions in primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004148.
247. US Preventive Services Task Force. Unhealthy drug use: screening. Rockville: US Preventive Services Task Force, 2020.
248. Bogenschutz MP, Donovan DM, Mandler RN et al. Brief intervention for patients with problematic drug use presenting in emergency departments: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1736-45.
249. Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR et al. Behavioral counseling after screening for alcohol misuse in primary care: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2012;157:645-54.
250. Gonzales R, Ang A, Murphy DA et al. Substance use recovery outcomes among a cohort of youth participating in a mobile-based texting aftercare pilot program. *J Subst Abuse Treat* 2014;47:20-6.
251. Butler SF, Budman SH, Goldman RJ et al. Initial validation of a computer-administered Addiction Severity Index: the ASI-MV. *Psychol Addict Behav* 2001;15:4-12.
252. Lord SE, Trudeau KJ, Black RA et al. CHAT: development and validation of a computer-delivered, self-report, substance use assessment for adolescents. *Subst Use Misuse* 2011;46:781-94.
253. Marsch L, Lord S, Dallery J. Behavioral healthcare and technology: using science-based innovations to transform practice. Oxford: Oxford University Press, 2014.
254. Carroll KM, Kiluk BD, Nich C et al. Computer-assisted delivery of cognitive-behavioral therapy: efficacy and durability of CBT4CBT among cocaine-dependent individuals maintained on methadone. *Am J Psychiatry* 2014;171:436-44.
255. Marsch LA, Guarino H, Acosta M et al. Web-based behavioral treatment for substance use disorders as a partial replacement of standard methadone maintenance treatment. *J Subst Abuse Treat* 2014;46:43-51.
256. Gustafson DH, McTavish FM, Chih MY et al. A smartphone application to support recovery from alcoholism: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:566-72.
257. Boumparis N, Loheide-Niesmann L, Blankers M et al. Short- and long-term effects of digital prevention and treatment interventions for cannabis use reduction: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2019;200:82-94.
258. Ford JH II, Alagoz E, Dinauer S et al. Successful organizational strategies to sustain use of A-CHESS: a mobile intervention for individuals with alcohol use disorders. *J Med Internet Res* 2015;17:e201.
259. Gonzales R, Hernandez M, Murphy DA et al. Youth recovery outcomes at 6 and 9 months following participation in a mobile texting recovery support aftercare pilot study. *Am J Addict* 2016;25:62-8.
260. Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ et al. Just-in-Time Adaptive Interventions (JITAs) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446-62.
261. Kudrina I, Puzhko S, Filion KB et al. Effectiveness of interventions for prevention of common infections in people who use opioids: a protocol for a systematic review of systematic reviews. *Syst Rev* 2021;10:298.
262. Hood JE, Banta-Green CJ, Duchin JS et al. Engaging an unstably housed population with low-barrier buprenorphine treatment at a syringe services program: lessons learned from Seattle, Washington. *Subst Abuse* 2020;41:356-64.
263. Irvine MA, Oller D, Boggis J et al. Estimating naloxone need in the USA across fentanyl, heroin, and prescription opioid epidemics: a modelling study. *Lancet Public Health* 2022;7:e210-8.
264. Tran V, Reid SE, Roxburgh A et al. Assessing drug consumption rooms and longer term (5 year) impacts on community and clients. *Risk Manag Healthc Policy* 2021;14:4639-47.
265. Ng J, Sutherland C, Kolber MR. Does evidence support supervised injection sites? *Can Fam Physician* 2017;63:866.
266. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Drug overdose. Understanding the epidemic. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2021.
267. Brousselle A, Lamothe L, Sylvain C et al. Integrating services for patients with mental and substance use disorders: what matters? *Health Care Manage Rev* 2010;35:212-23.
268. Korthuis PT, McCarty D, Weimer M et al. Primary care-based models for the treatment of opioid use disorder: a scoping review. *Ann Intern Med* 2017;166: 268-78.
269. Reif S, Brolin MF, Stewart MT et al. The Washington State Hub and Spoke Model to increase access to medication treatment for opioid use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2020;108:33-9.
270. Karapareddy V. A review of integrated care for concurrent disorders: cost effectiveness and clinical outcomes. *J Dual Diagn* 2019;15:56-66.
271. Druss BD, Goldman HH. Integrating health and mental health services: a past and future history. *Am J Psychiatry* 2018;175:1199-204.
272. McGinty EE, Daumit GL. Integrating mental health and addiction treatment into general medical care: the role of policy. *Psychiatr Serv* 2020;71: 1163-9.
273. United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization. International standards on drug use prevention, second updated edition. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization, 2018.
274. US Substance Abuse and Mental Health Services Administration; Office of the Surgeon General. Facing addiction in America: the Surgeon General's report on alcohol, drugs, and health. Washington: US Department of Health and Human Services, 2016.
275. Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN. Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *Am J Psychiatry* 2003;160:1041-52.
276. Casey BJ. Beyond simple models of self-control to circuit-based accounts of adolescent behavior. *Annu Rev Psychol* 2015;66:295-319.

277. Faggiano F, Minozzi S, Versino E et al. Universal school-based prevention for illicit drug use. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD003020.
278. Sussman S, Earleywine M, Wills T et al. The motivation, skills, and decision-making model of “drug abuse” prevention. *Subst Use Misuse* 2004;39:1971-2016.
279. Foxcroft DR, Tsertsvadze A. Universal school-based prevention programs for alcohol misuse in young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD009113.
280. Hawkins JD, Jenson JM, Catalano R et al. Unleashing the power of prevention. *Am J Med Res* 2016;3:39.
281. Turnbull C, Osborn DA. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004456.
282. D’Onise K, McDermott RA, Lynch JW. Does attendance at preschool affect adult health? A systematic review. *Public Health* 2010;124:500-11.
283. Hawkins JD, Oesterle S, Brown EC et al. Youth problem behaviors 8 years after implementing the Communities That Care prevention system: a community-randomized trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:122-9.
284. Conrod PJ. Personality-targeted interventions for substance use and misuse. *Curr Addict Rep* 2016;3:426-36.
285. Yap MBH, Cheong TWK, Zaravinos-Tsakos F et al. Modifiable parenting factors associated with adolescent alcohol misuse: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Addiction* 2017;112:1142-62.
286. Newton NC, Champion KE, Slade T et al. A systematic review of combined student- and parent-based programs to prevent alcohol and other drug use among adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2017;36:337-51.
287. Blanco C, Flórez-Salamanca L, Secades-Villa R et al. Predictors of initiation of nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine use: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Am J Addict* 2018;27:477-84.
288. Blanco C, Wiley TRA, Lloyd JJ et al. America’s opioid crisis: the need for an integrated public health approach. *Transl Psychiatry* 2020;10:167.
289. Rodriguez DM, Teesson M, Newton NC. A systematic review of computerised serious educational games about alcohol and other drugs for adolescents. *Drug Alcohol Rev* 2014;33:129-35.
290. Torous J, Bucci S, Bell LH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
291. Badawy SM, Kuhns LM. Texting and mobile phone app interventions for improving adherence to preventive behavior in adolescents: a systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017;5:e50.
292. John WS, Wu LT. Chronic non-cancer pain among adults with substance use disorders: prevalence, characteristics, and association with opioid overdose and healthcare utilization. *Drug Alcohol Depend* 2020;209:107902.
293. Rosenblum A, Joseph H, Fong C et al. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* 2003;289:2370-8.
294. Blanco C, Wall MM, Okuda M et al. Pain as a predictor of opioid use disorder in a nationally representative sample. *Am J Psychiatry* 2016;173:1189-95.
295. Olfson M, Wang S, Wall MM et al. Trends in opioid prescribing and self-reported pain among US adults. *Health Aff* 2020;39:146-54.
296. Volkow ND, Blanco C. Medications for opioid use disorders: clinical and pharmacological considerations. *J Clin Invest* 2020;130:10-3.
297. Volkow ND, McLellan T, Blanco C. How academic medicine can help confront the opioid crisis. *Acad Med* 2022;97:171-4.
298. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-45.
299. Chou R, Deyo R, Friedly J et al. Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2017;166:493-505.
300. Stockings E, Campbell G, Hall WD et al. Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic noncancer pain conditions: a systematic review and meta-analysis of controlled and observational studies. *Pain* 2018;159:1932-54.
301. Butler SF, Fernandez K, Benoit C et al. Validation of the revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008;9:360-72.
302. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6:432-42.
303. Dowell D, Haegerich T, Chou R. No shortcuts to safer opioid prescribing. *N Engl J Med* 2019;380:2285-7.
304. Alford DP, Compton P, Smeets JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144:127-34.
305. World Health Organization. HIV/AIDS: people who inject drugs. Geneva: World Health Organization, 2018.
306. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R et al. Evolving epidemiology of hepatitis C virus in the United States. *Clin Infect Dis* 2012;55:3-9.
307. Saitz R. Medical and surgical complications of addiction. In: Ries RK, Fieblin DA, Miller SC et al (eds). *The ASAM principles of addiction medicine*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014:1027-52.
308. O’Cleirigh C, Magidson JF, Skeer MR et al. Prevalence of psychiatric and substance abuse symptomatology among HIV-infected gay and bisexual men in HIV primary care. *Psychosomatics* 2015;56:470-8.
309. Turan B, Hatcher AM, Weiser SD et al. Framing mechanisms linking HIV-related stigma, adherence to treatment, and health outcomes. *Am J Public Health* 2017;107:863-9.
310. Hodder SL, Feinberg J, Strathdee SA et al. HIV and overdoses: diversifying therapies for opioid use disorder – Authors’ reply. *Lancet* 2021;398:742.
311. Page K, Tsui J, Maher L et al. Biomedical HIV prevention including pre-exposure prophylaxis and opiate agonist therapy for women who inject drugs: state of research and future directions. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:169-75.
312. Aspinall EJ, Nambiar D, Goldberg DJ et al. Are needle and syringe programmes associated with a reduction in HIV transmission among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43:235-48.
313. Bennett AS, Bell A, Tomedi L et al. Characteristics of an overdose prevention, response, and naloxone distribution program in Pittsburgh and Allegheny County, Pennsylvania. *J Urban Health* 2011;88:1020-30.
314. Patrick ME, Couper MP, Laetz VB et al. A sequential mixed-mode experiment in the U.S. national Monitoring the Future study. *J Surv Stat Methodol* 2018;6:72-97.
315. Volkow ND, Wargo EM. Association of severity of adolescent substance use disorders and long-term outcomes. *JAMA Netw Open* 2022;5:e225656.
316. Borus J, Parhami I, Levy S. Screening, brief intervention, and referral to treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2016;25:579-601.
317. Levy S, Williams JF. Committee on Substance Use and Prevention. Substance use screening, brief intervention, and referral to treatment. *Pediatrics* 2016;138:e20161211.
318. O’Connor E, Thomas R, Robalino S et al. Interventions to prevent illicit and nonmedical drug use in children, adolescents, and young adults: updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2020.
319. George TP, O’Malley SS. Current pharmacological treatments for nicotine dependence. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:42-8.
320. Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S et al. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:389-94.
321. Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A et al. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized cross-over magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2143-52.
322. Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol* 2008;75:34-56.
323. Rockett IR, Putnam SL, Jia H et al. Declared and undeclared substance use among emergency department patients: a population-based study. *Addiction* 2006;101:706-12.
324. Rothrauff TC, Abraham AJ, Bride BE et al. Substance abuse treatment for older adults in private centers. *Subst Abuse* 2011;32:7-15.
325. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015;72:136-42.
326. Han B, Compton WM, Blanco C et al. Prescription opioid use, misuse, and use disorders in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2018;168:383-4.
327. Blanco C, Han B, Jones CM et al. Prevalence and correlates of benzodiazepine use, misuse, and use disorders among adults in the United States. *J Clin Psychiatry* 2018;79:18m12174.
328. Grant BF, Chou SP, Saha TD et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry* 2017;74: 911-23.
329. Chou SP, Goldstein RB, Smith SM et al. The epidemiology of DSM-5 nicotine use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III. *J Clin Psychiatry* 2016;77:1404-12.
330. Khan S, Okuda M, Hasin DS et al. Gender differences in lifetime alcohol dependence: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:1696-705.
331. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC et al. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:785-95.

332. Keyes KM, Martins SS, Blanco C et al. Telescoping and gender differences in alcohol dependence: new evidence from two national surveys. *Am J Psychiatry* 2010;167:969-76.
333. Khan SS, Secades-Villa R, Okuda M et al. Gender differences in cannabis use disorders: results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend* 2013;130:101-8.
334. McHugh RK, Votaw VR, Sugarman DE et al. Sex and gender differences in substance use disorders. *Clin Psychol Rev* 2018;66:12-23.
335. Agabio R, Campesi I, Pisanu C et al. Sex differences in substance use disorders: focus on side effects. *Addict Biol* 2016;21:1030-42.
336. Blanco C, Iza M, Rodríguez-Fernández JM et al. Probability and predictors of treatment-seeking for substance use disorders in the U.S. *Drug Alcohol Depend* 2015;149:136-44.
337. Greenfield SF, Back SE, Lawson K et al. Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:339-55.
338. Moody DE, Fang WB, Morrison J et al. Gender differences in pharmacokinetics of maintenance dosed buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2011;118:479-83.
339. US Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Medications for opioid use disorder: Treatment Improvement Protocol 63. Rockville: US Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2018.
340. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD010078.
341. Glick JL, Theall KP, Andrinopoulos KM et al. The role of discrimination in care postponement among trans-feminine individuals in the U.S. *National Transgender Discrimination Survey*. *LGBT Health* 2018;5:171-9.
342. Belenko S, Hiller M, Hamilton L. Treating substance use disorders in the criminal justice system. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:414.
343. Warner T, Kramer JH. Closing the revolving door? *Crim Just Behav* 2009;36:89-109.
344. Justice Policy Institute. Substance abuse treatment and public safety: policy brief. Washington: Justice Policy Institute, 2008.
345. Sun HM, Li XY, Chow EPF et al. Methadone maintenance treatment programme reduces criminal activity and improves social well-being of drug users in China: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5:e005997.
346. Zhang HH, Tan LX, Hao W et al. Evaluation of a community-based integrated heroin addiction treatment model in Chinese patients. *Oncotarget* 2017;8:54046-53.
347. Hayhurst KP, Leitner M, Davies L et al. The effectiveness and cost-effectiveness of diversion and aftercare programmes for offenders using class A drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19:1-168.
348. Bernard CL, Rao IJ, Robinson KK et al. Health outcomes and cost-effectiveness of diversion programs for low-level drug offenders: a model-based analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003239.
349. Brinkley-Rubinstein L, Zaller N, Martino S et al. Criminal justice continuum for opioid users at risk of overdose. *Addict Behav* 2018;86:104-10.
350. Volkow ND, Maua S, Campello G et al. Prevention, treatment and care of substance use disorders in times of COVID-19. *World Psychiatry* 2022;21:323-4.
351. Vicknasingam B, Narayanan S, Singh D et al. Decriminalization of drug use. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:300-5.
352. United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization. Treatment and care for people with drug use disorders in contact with the criminal justice system: alternatives to conviction or punishment. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organization, 2018.
353. Winick BJ, Wexler DB. Judging in a therapeutic key: therapeutic jurisprudence and the courts. Durham: Carolina Academic Press, 2003.
354. United Nations. United Nations standard minimum rules for non-custodial measures (The Tokyo Rules). New York: United Nations, 1990.
355. United Nations. United Nations rules for the treatment of women prisoners and non-custodial measures for women offenders (the Bangkok Rules). New York: United Nations, 2011.
356. Joudrey PJ, Khan MR, Wang EA et al. A conceptual model for understanding post-release opioid-related overdose risk. *Addict Sci Clin Pract* 2019;14:17.
357. Karcher NR, Barch DM. The ABCD study: understanding the development of risk for mental and physical health outcomes. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:131-42.
358. National Institutes of Health. Healthy Brain and Child Development Study. <https://heal.nih.gov>.

DOI:10.1002/wps.21073

Violencia y esquizofrenia: el papel de los determinantes sociales de la salud y la necesidad de una intervención temprana

En noviembre de 2022, el alcalde de la ciudad de Nueva York emitió una nueva directiva que ordenaba a la policía trasladar al hospital psiquiátrico a las personas sin hogar con aparentes trastornos mentales graves, como esquizofrenia, si parecían incapaces de satisfacer sus necesidades básicas, apartándose de la norma anterior que exigía que alguien fuera un peligro para sí mismo o para los demás para ser hospitalizado. Esta directiva supone un importante revés para décadas de esfuerzos de activistas de derechos humanos y profesionales de la salud mental por limitar el tratamiento involuntario de la esquizofrenia mediante la atención comunitaria, las intervenciones sociales y la toma de decisiones apoyada por pares.

Lamentablemente, esta política del alcalde coincide con la percepción pública errónea de que las personas con esquizofrenia son peligrosas o violentas, reforzada por la información rencorosa y mal informada de los medios de comunicación sobre raros episodios de violencia con armas de fuego y apuñalamientos por parte de personas con psicosis. Esta percepción pública errónea parece ser validada aún más por las recientes publicaciones científicas² que sugieren una asociación entre esquizofrenia y violencia. Aquí evaluamos críticamente la evidencia disponible al respecto y argumentamos que las interpretaciones comunes de esta evidencia son profundamente erróneas.

En primer lugar, muchas muestras incluidas en estas publicaciones² se basan en criterios diagnósticos obsoletos y/o diagnósticos distintos de la esquizofrenia, y la operacionalización de la violencia suele ser vaga (p. ej., “perpetración generalizada de violencia interpersonal” o “problemas graves con la ley”).

En segundo lugar, estos análisis² no se ajustan por completo a los factores de riesgo de confusión vinculados a los determinantes sociales y correlacionados tanto con el comportamiento violento como con la esquizofrenia. Entre estos factores de riesgo compartidos se encuentran el género masculino, edad adulta joven, raza no caucásica, subgrupos marginados o minorías étnicas, y adversidad social o pobreza³. Los determinantes sociales asociados a la esquizofrenia desencadenan “sesgos sociales” que conducen a una mayor probabilidad de ser percibido como violento o amenazador, y a una escalada de encuentros con la policía o procesos forenses.

Tal vez los ejemplos más importantes de este tipo de sesgos sociales sean los que tienen una motivación racial. La Auditoría de Disparidad Racial de 2017 del gobierno del Reino Unido (www.gov.uk/government/publications/race-disparity-audit) indicó que las personas no caucásicas tienen más probabilidades de entrar en contacto con los servicios de salud mental a través de la policía y de ser derivadas a instancias forenses. La auditoría también estableció que los hombres afroamericanos tienen más de diez veces más probabilidades de ser internados obligatoriamente en hospitales psiquiátricos que los blancos. En EE.UU., el racismo estructural sigue afectando a todos los aspectos de la sociedad, en particular a la ley y su aplicación, así como a la práctica en los sistemas de atención sanitaria, lo que agrava las históricas disparidades socioeconómicas asociadas con la violencia y los traumas que sufren las personas afroamericanas con esquizofrenia.

En tercer lugar, la investigación anterior² ignora las fases clínicas del trastorno. El comportamiento violento de las personas con

esquizofrenia es relativamente infrecuente, y la mayoría de personas con esquizofrenia no son peligrosas⁴. Sin embargo, un pequeño número puede volverse agresivo, sobre todo durante la fase aguda o de primer episodio, cuando sus alucinaciones y delirios aún no se han detectado ni tratado adecuadamente (es decir, durante la psicosis no tratada)⁴. La comorbilidad con el consumo de sustancias y el trastorno antisocial de la personalidad o los antecedentes forenses, que son factores de riesgo importantes para la violencia, suelen estar presentes en las fases psicóticas agudas, lo que complica aún más la asociación entre esquizofrenia y violencia. Generalizar la aparición de conductas agresivas, que predominan en estos estadios agudos, es una tergiversación de la experiencia vivida de la esquizofrenia.

En cuarto lugar, es difícil disociar la violencia no provocada, como la que resulta de responder a una alucinación de órdenes, de reaccionar antagonicamente ante una persona que se comporta de forma amenazadora. Esto no es algo infrecuente en personas con esquizofrenia, especialmente en indigentes. De hecho, la experiencia vivida de personas con esquizofrenia indica que estos individuos son víctimas de violencia por parte de otros en la comunidad con más frecuencia que la población general⁵, por ejemplo, informando de tasas más altas de traumas infantiles (odds ratio: 2,87)³. Las personas con una experiencia vivida de esquizofrenia también refieren altas tasas de victimización por parte de profesionales de la salud mental y familiares, incluyendo violencia física, violencia verbal, restricción, desatención de las necesidades y derechos humanos básicos, engaño y falta de consentimiento informado. Los estudios del registro nacional han confirmado que la aparición de esquizofrenia se asocia a un mayor riesgo de ser objeto de delincuencia, y de delitos violentos en particular⁶.

En quinto lugar, la investigación anterior² ignora que la forma más común de violencia asociada a esquizofrenia no se dirige a los demás, sino a uno mismo, lo que muy a menudo es consecuencia de la exclusión social, el acoso y la estigmatización. Un reciente metaanálisis de 135 estudios de cohortes demostró un aumento de nueve veces el riesgo de suicidio en comparación con la población general (riesgo relativo: 9,76)⁷, habiéndose notificado la mayoría de actos autolesivos durante un primer episodio agudo y en pacientes más jóvenes⁸.

Por todas estas razones, existe un alto riesgo de causalidad inversa y confusión en la asociación observada entre esquizofrenia y violencia², que no se tiene plenamente en cuenta en los estudios epidemiológicos. Hay que interpretar estos estudios en el contexto más amplio de la experiencia vivida por personas con psicosis, especialmente en el caso de personas que pertenecen a grupos históricamente marginados o discriminados, como las personas afroamericanas e indígenas en países de mayoría blanca. Si nos limitamos a comunicar los resultados epidemiológicos sin tener en cuenta estos factores contextuales, corremos el riesgo de perpetuar el miedo público a las personas con esquizofrenia, estigmatizando a las personas afectadas por esta enfermedad, y exponerlas a una mayor discriminación y violencia, que a su vez puede desencadenar respuestas agresivas.

Los futuros estudios epidemiológicos no solo deben controlar todos los determinantes sociales conocidos y el consumo de sustancias, sino también el estadio clínico de la psicosis. Dichos

estudios deben triangular los datos de series de casos en profundidad de personas consideradas violentas para desentrañar las complejas relaciones causa-efecto entre esquizofrenia y violencia. Los hallazgos deben analizarse de forma crítica y cautelosa, incluyendo activamente las opiniones de personas con experiencia vivida de esquizofrenia⁵ y de activistas de derechos humanos, como en el presente documento, para equilibrar mejor el poder entre los pacientes y los proveedores de asistencia sanitaria y para que los pacientes estén plenamente incluidos en todos los procesos políticos⁹.

En conclusión, argumentamos que la investigación que informa de una asociación entre violencia y esquizofrenia ha estado viciada con demasiada frecuencia por limitaciones metodológicas, y sus conclusiones corren el riesgo de exponer a las personas con esquizofrenia a mayor discriminación, violencia y pérdida de libertades fundamentales y derechos humanos. Las políticas que pretenden reducir la asociación entre esquizofrenia y violencia, incluidos los daños autoinfligidos, no deben centrarse en la hospitalización involuntaria y el tratamiento coercitivo de personas con esquizofrenia. En su lugar, deberían priorizar una formación más eficaz de la policía y los servicios de emergencia para evitar estos resultados y abordar los determinantes sociales asociados a la esquizofrenia, incluido el acceso insuficiente a la vivienda y la atención sanitaria comunitaria. Es importante destacar que las políticas deben financiar y apoyar los servicios de prevención e intervención temprana en toda la comunidad, para reducir la duración de la psicosis no tratada y aplicar oportunamente tratamientos basados en la evidencia⁵.

Estas últimas políticas respetan la dignidad y autonomía de las personas con psicosis y están en consonancia con la protección de los derechos humanos establecida en la Convención sobre los Derechos de Personas con Discapacidad y las cartas elaboradas por organizaciones de pacientes y familiares (www.gamian.eu/patient-charter-schizophrenia).

Cannabis, cannabinoides y psicosis: una visión equilibrada

Las leyes que legalizan el consumo recreativo de cannabis, el aumento de la potencia del cannabis y sus derivados, y la creciente disponibilidad y comercialización del cannabis llaman la atención sobre las posibles implicaciones para la salud mental y, específicamente, para la incidencia de la psicosis.

Varias líneas de evidencia sugieren que la exposición al cannabis y a los cannabinoides sintéticos puede contribuir al riesgo de psicosis¹. El espectro de resultados de psicosis relacionados con el cannabis y los cannabinoides abarca desde estados psicóticos de corta duración hasta trastornos psicóticos crónicos. Además de los datos observacionales, los estudios experimentales de laboratorio aportan pruebas convincentes de que el cannabis, su principal componente psicoactivo, el delta-9-tetrahidrocannabinol, y los cannabinoides sintéticos inducen estados psicóticos agudos breves caracterizados por síntomas positivos, negativos y cognitivos que se asemejan a los síntomas de la esquizofrenia².

El cannabis puede inducir un trastorno psicótico (trastorno psicótico inducido por cannabis, CIPD) que dura de días a semanas, que a menudo requiere intervención clínica, se resuelve con el cese del consumo y reaparece con la reexposición. En Dinamarca, la creciente potencia del cannabis se ha asociado a una mayor incidencia de CIPD³. Curiosamente, hasta el 50% de los pacientes con diagnóstico de CIPD son re-diagnosticados años más tarde de esquizofrenia o trastorno bipolar, lo que indica que el CIPD puede ser el presagio de un trastorno psicótico crónico⁴.

Paolo Fusar-Poli¹⁻⁴, Charlene Sunkel⁵, Carlos A. Larrauri⁶, Peter Keri⁷, Patrick D. McGorry^{8,9}, Graham Thornicroft¹⁰, Vikram Patel¹¹

¹Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²OASIS service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ³Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁴National Institute for Health Research, Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley, London, UK; ⁵Global Mental Health Peer Network, South Africa; ⁶National Alliance on Mental Illness, Arlington, VA, USA; ⁷Global Alliance of Mental Illness Advocacy Networks-Europe (GAMIAN-Europe), Brussels, Belgium; ⁸Orygen, Melbourne, VIC, Australia; ⁹Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ¹⁰Centre for Global Mental Health and Centre for Implementation Science, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ¹¹Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. Newman A, Fitzsimmons EG. New York City to involuntarily remove mentally ill people from streets. *New York Times*, November 29, 2022.
2. Whiting D, Gulati G, Geddes JR et al. *JAMA Psychiatry* 2022;79:120-32.
3. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. *World Psychiatry* 2018; 17:49-66.
4. Thornicroft G. *Lancet Public Health* 2020;5:e72-3.
5. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. *World Psychiatry* 2022;21:168-88.
6. Dean K, Laursen TM, Pedersen CB et al. *JAMA Psychiatry* 2018;75:689-96.
7. Correll CU, Solmi M, Croatto G et al. *World Psychiatry* 2022;21:248-71.
8. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
9. Thornicroft G. *World Psychiatry* 2022;21:334-5.

DOI:10.1002/wps.21074

(Fusar-Poli P, Sunkel C, Larrauri CA, Keri P, McGorry PD, Thornicroft G, et al. Violence and schizophrenia: the role of social determinants of health and the need for early intervention. World Psychiatry 2023;22:230-231)

Además, la tasa de “conversión” a esquizofrenia parece ser mayor en el caso de CIPD que en otras psicosis inducidas por sustancias. Sin embargo, sigue sin estar claro si el CIPD evoluciona hacia la esquizofrenia, o si el CIPD y la esquizofrenia están relacionados, pero son distintos.

Más allá de los síndromes breves mencionados, los estudios epidemiológicos relacionan la exposición al cannabis con mayor riesgo (de 2 a 4 veces) de padecer esquizofrenia. La relación dosis-respuesta es lineal, de forma que un consumo más frecuente y más intenso, así como el consumo de cannabis de mayor potencia, conllevan un mayor riesgo. Otros factores moderadores son la edad más temprana de exposición, los traumas infantiles y la exposición a otras drogas.

Si la relación entre cannabis y psicosis es causal debe considerarse por separado para los resultados de la psicosis en cuestión. La estrecha relación temporal entre la exposición a los cannabinoides y la aparición de estados psicóticos observada en estudios experimentales proporciona una evidencia sólida para apoyar una relación causal. Del mismo modo, en el caso de CIPD, la aparición de psicosis con la exposición al cannabis, su resolución con la abstinencia y su recurrencia con la reanudación también constituyen un argumento convincente a favor de la causalidad. Por el contrario, la evidencia que vincula cannabis y esquizofrenia procede principalmente de estudios epidemiológicos, que no están exentos de limitaciones. Aunque estos estudios intentan ajustar

los factores de confusión, incluido el consumo de otras drogas, la psicosis latente, la exposición preexistente al cannabis y otros trastornos psiquiátricos, cualquier estimación precisa de la causalidad es limitada, y depende de la captación y medición de todos los factores de confusión relevantes, conocidos y desconocidos.

La relación entre cannabis y esquizofrenia cumple, en diversos grados, varios de los criterios de causalidad clásicos de Hill, como fuerza, consistencia, especificidad, características temporales, dirección, gradiente biológico, coherencia y plausibilidad de la asociación, y evidencia experimental de apoyo.

En cuanto a la solidez de la evidencia, existe una relación dosis-respuesta lineal (de 2 a 9 veces) en función de la frecuencia, cantidad de consumo y potencia del cannabis⁵. Por ejemplo, los fumadores de cigarrillos tienen de 15 a 30 veces más probabilidades de contraer o morir de cáncer de pulmón que los no fumadores, y el 85% aproximadamente de los casos de cáncer de pulmón están relacionados con el tabaquismo. En términos de especificidad, mientras que el consumo de cannabis aumenta el riesgo de depresión, la evidencia es más sólida en el caso de psicosis. Además, aunque otras drogas (p. ej., anfetaminas) están asociadas a la psicosis, el riesgo de psicosis parece mayor con el cannabis.

El hecho de que el sistema endocannabinoide esté implicado en los procesos de neurodesarrollo apoya la plausibilidad biológica de que la exposición al cannabis durante la adolescencia altere los procesos de desarrollo neurológico y, al hacerlo, aumente el riesgo de esquizofrenia. Sin embargo, en lo que respecta a la temporalidad, se ha propuesto la hipótesis de causalidad inversa, según la cual el riesgo de esquizofrenia confiere riesgo de consumo de cannabis en lugar de que el riesgo de consumo de cannabis confiera riesgo de esquizofrenia. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) aportan evidencia de una relación causal bidireccional entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia, pero indican una mayor contribución de los mecanismos de causalidad inversa y un riesgo genético común tanto para la esquizofrenia como para el consumo de cannabis (confusión genética)⁶.

Los criterios clásicos de causalidad tienen limitaciones, especialmente cuando se aplican a trastornos multifactoriales. Es probable que la esquizofrenia, o el “grupo de esquizofrenias” como lo denominó Bleuler, tenga una etiopatogenia heterogénea. Tal vez la exposición al cannabis podría estar vinculada a un subtipo específico de psicosis que está enterrado dentro del grupo de las esquizofrenias. Además, de acuerdo con una etiopatogenia multifactorial, el cannabis no es necesario ni suficiente para causar esquizofrenia. Es más probable que el cannabis sea parcialmente causal, interactuando con otros factores como la susceptibilidad genética para conferir mayor riesgo de esquizofrenia.

Si el cannabis confiere mayor riesgo de desarrollar psicosis, entonces los cambios en el panorama del cannabis deberían ir acompañados de aumento de las tasas de psicosis. De hecho, algunos estudios señalan tasas crecientes de psicosis vinculadas al cannabis⁷. Sin embargo, puede que sea demasiado pronto para que el impacto de los cambios en la salud pública se perciba plenamente. En este sentido, la historia de los cigarrillos y el cáncer de pulmón puede ser instructiva. Aunque se sospechaba, se tardó medio siglo en reconocer que los cigarrillos causan cáncer de pulmón. A pesar de los convincentes datos epidemiológicos, fueron necesarias evidencias procedentes de estudios en animales, patología celular y análisis químicos para establecer que los cigarrillos *causan* cáncer de pulmón. En cambio, la esquizofrenia no tiene una patología característica y es probablemente heterogénea, y el riesgo de psi-

cosis con el cannabis es menor que el de cáncer de pulmón con el tabaco. Por lo tanto, en la actualidad puede ser poco realista esperar el mismo nivel de evidencia y/o certeza de que el cannabis causa esquizofrenia. Lo más probable es que se acumule evidencia que relacione el cannabis con un subtipo de esquizofrenia.

Aunque se ha centrado la atención en si el cannabis *provoca* nuevos casos de psicosis, corremos el riesgo de pasar por alto el impacto del cannabis en personas con trastornos psicóticos establecidos. Las altas tasas de consumo de cannabis por parte de individuos con esquizofrenia se han atribuido a la “automedicación”, pero hay poca evidencia que apoye esa hipótesis⁸. Por el contrario, hay evidencia clara de que el cannabis tiene un impacto negativo en el curso de la esquizofrenia, con mayores síntomas positivos, tasas de recaída, visitas a urgencias, hospitalizaciones, personas sin hogar y problemas legales. La esquizofrenia figura entre las quince principales causas de discapacidad y supone una carga económica. Por lo tanto, los costes adicionales derivados de las consecuencias del consumo comórbido de cannabis pueden ser sustanciales.

Para concluir, resulta tentador especular sobre el impacto que podría tener la reducción o eliminación de la exposición al cannabis en los adolescentes sobre las tasas de psicosis. Por ejemplo, el estudio EU-GEI observó que, si el cannabis de alta potencia dejara de estar disponible, dependiendo de la región, podría evitarse una proporción sustancial (12-50%) de los casos de primer episodio de psicosis⁵.

Reducir las tasas de psicosis en tan solo un 10% vale la pena. Para ello, es necesario identificar los factores que confieren a las personas un mayor riesgo de desarrollar psicosis en el contexto de la exposición al cannabis. Además, es necesario educar a la población sobre la contribución del consumo de cannabis al riesgo de psicosis. Asimismo, son necesarios mayores esfuerzos para educar a los pacientes con psicosis sobre el impacto negativo del cannabis en el curso de la enfermedad, para desalentar su consumo de cannabis y desarrollar tratamientos efectivos.

En lo que puede ser un desarrollo ominoso, a medida que las ventas de cigarrillos disminuyen en todo el mundo, la industria del tabaco, con su vasta experiencia en la producción en masa, publicidad, marketing, grupos de presión y defensa legal, ¡está invirtiendo en la industria del cannabis! Dado que el panorama del cannabis sigue evolucionando, debemos seguir preocupados por el riesgo de que se produzcan psicosis relacionadas con el cannabis.

Deepak Cyril D'Souza

Department of Psychiatry, Yale University, and Psychiatry Service, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA

1. D'Souza DC, DiForti M, Ganesh S et al. *World J Biol Psychiatry* 2022;23:719-42.
2. D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558-72.
3. Hjorthøj C, Larsen MO, Starzer MSK et al. *Psychol Med* 2021;51:617-22.
4. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. *Am J Psychiatry* 2018;175:343-50.
5. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:427-36.
6. Gillespie NA, Kendler KS. *JAMA Psychiatry* 2021;78:467-8.
7. Hjorthøj C, Posselt CM, Nordentoft M. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1013-9.
8. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S et al. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.

DOI:10.1002/wps.21075

(D'Souza DC. *Cannabis, cannabinoids and psychosis: a balanced view. World Psychiatry* 2023;22:231-232)

Controlar al Dr. Google: cómo prevenir y abordar la cibercondría

Internet se ha convertido en la principal fuente de información sanitaria, que suele obtenerse a través de la búsqueda sanitaria online mediante motores relevantes, un patrón de comportamiento también conocido como “Dr. Google”. La búsqueda sanitaria online ha tenido un efecto potenciador, al permitir un acceso fácil a información sanitaria hasta ahora difícil de encontrar. Sin embargo, también puede resultar problemática y conducir a la cibercondría. La cibercondría es una búsqueda sobre salud online excesiva y/o repetida que se asocia a un aumento de la angustia o ansiedad por la salud y persiste a pesar de interferir en el funcionamiento y tener consecuencias negativas¹. Estas últimas pueden incluir alteraciones en las relaciones con los médicos y en las pautas habituales de búsqueda y recepción de asistencia médica².

Se ha sugerido que la cibercondría representa una forma compulsiva de “uso problemático de internet”³, siendo la cuestión clave un control precario sobre la búsqueda sanitaria online. Esta búsqueda está impulsada por la necesidad de aliviar la ansiedad por la salud que, sin embargo, aumenta con la persistencia de la búsqueda y luego se descontrola⁴. Diversos estudios han confirmado la estrecha relación entre cibercondría y ansiedad por la salud, uso problemático de internet y síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo¹.

La prevención de la cibercondría puede implicar la mejora de la alfabetización en información sanitaria online, ya que se ha observado que las personas con mayor alfabetización presentan niveles más bajos de cibercondría⁵. Un enfoque específico de la prevención requiere abordar los factores que aumentan el riesgo de cibercondría, entre ellos las expectativas erróneas de internet, el mal manejo de la sobrecarga de información, la incertidumbre y la confusión sobre la fiabilidad de las fuentes de información sanitaria online⁴.

Un programa de prevención debe aclarar en primer lugar lo que internet puede y no puede hacer. Es importante desmentir las expectativas poco realistas, por ejemplo, que internet pueda ofrecer explicaciones definitivas a todas las consultas relacionadas con la salud. La acumulación de información no se traduce necesariamente en una mejor comprensión o en mayor conocimiento. En el contexto de la búsqueda sanitaria online, tener más información no equivale a tener también una explicación, por ejemplo, un diagnóstico. Hay que desaconsejar el intento de autodiagnosticarse a través del Dr. Google, porque puede descontrolarse, causar más angustia y, por lo tanto, conducir a la cibercondría.

En segundo lugar, una gran cantidad de información sanitaria online (sobrecarga de información) durante la búsqueda sanitaria online, especialmente cuando dicha información es inconsistente o conflictiva, puede provocar una sensación de “atasco” o de pérdida de control mientras se realiza la búsqueda. Educar sobre los efectos de la sobrecarga de información y mejorar la forma de afrontarla puede proteger contra la cibercondría.

En tercer lugar, una gestión adecuada de la incertidumbre también puede desempeñar un papel importante en la prevención de la cibercondría. La información sanitaria online suele ser ambigua y puede resultar confusa, lo que amplifica la incertidumbre. La intolerancia a esta incertidumbre y el intento de afrontarla mediante búsquedas adicionales para llegar a un “cierre” (p. ej., un diagnóstico) abre el camino a un círculo vicioso de búsqueda de seguridad. Por lo tanto, si la búsqueda de información sanitaria online no permite avanzar y parece generar solo angustia, hay que cambiar

de estrategia y obtener la información sanitaria pertinente de una fuente alternativa, incluido el propio médico.

En cuarto lugar, la capacidad de distinguir entre fuentes fiables y no fiables de información sanitaria online proporciona una capa adicional de seguridad al realizar búsquedas sanitarias online. La información de salud obtenida de fuentes acreditadas (p. ej., organizaciones académicas y de investigación o gobiernos) suele ser más fiable, aunque puede ser “impersonal”. La información sobre salud que se encuentra en foros y blogs suele reflejar experiencias personales y puede ser valiosa como tal, pero no es necesariamente aplicable a otras personas.

Las personas con cibercondría no suelen buscar ayuda para ello directamente, quizá por la percepción de que no se trata de una afección “reconocida”. En cambio, tienden a presentarse en los servicios clínicos con hipocondría, trastornos de ansiedad, uso problemático de internet o incluso “adicción a internet”. Debido en gran parte al ambiguo estatus conceptual de la cibercondría y a su naturaleza relativamente “oculta”, los enfoques para su tratamiento aún están en pañales.

El tratamiento de la cibercondría debe basarse en la comprensión de las circunstancias de cada persona. En otras palabras, ¿por qué esa persona presenta cibercondría en este momento concreto? ¿Qué precipitó la cibercondría y cuál es su propósito? ¿Se trata de un síntoma específico o de un problema de salud que inició la búsqueda de información sanitaria online, y la persona busca principalmente tranquilidad? ¿Cuáles son las consecuencias de la cibercondría y cómo ha cambiado la vida de la persona debido a la búsqueda excesiva de información sanitaria online? Por ejemplo, ¿ha estado la persona evitando a su médico o visitándolo con demasiada frecuencia? ¿Por qué persiste la búsqueda excesiva de información sanitaria online a pesar de los problemas que ha causado? ¿Se debe a que la búsqueda se experimenta como una forma de hacer frente a la incertidumbre? Es probable que las respuestas a estas preguntas configuren el enfoque de abordaje y determinen los objetivos del tratamiento.

Entre los objetivos de tratamiento habituales en la cibercondría se incluyen determinadas facetas de la psicopatología (p. ej., ansiedad por la salud y síntomas obsesivo-compulsivos), rasgos de personalidad (p. ej., perfeccionismo, desequilibrio entre confianza y desconfianza, intolerancia a la incertidumbre y mala gestión del tiempo), respuestas conductuales a estímulos que provocan ansiedad o angustia (p. ej., búsqueda de seguridad o evitación), problemas de gestión de la información (p. ej., mala gestión de la información sanitaria online abundante o contradictoria), y aspectos específicos de las interacciones con los ordenadores e internet (p. ej., expectativas poco realistas de internet o suposición de que el orden en que se presentan los resultados de la búsqueda sanitaria online refleja la probabilidad de que estos resultados proporcionen una explicación a las consultas relacionadas con la salud). Estos objetivos pueden abordarse mediante una combinación de enfoques educativos y psicoterapéuticos.

Los métodos psicoterapéuticos existentes pueden adaptarse para tratar la cibercondría. Un estudio ha demostrado que una terapia cognitivo-conductual (TCC), administrada por internet, modificada para la hipocondría/ansiedad por la salud que también abordaba la cibercondría era eficaz en el tratamiento de ambos trastornos⁶. En ese estudio, los componentes de la TCC específicos para la cibercondría incluían medidas que mejoraban los conocimientos sobre la información sanitaria online y la psicoeducación sobre

formas de realizar búsquedas productivas y evitar las búsquedas excesivas e innecesarias.

La cibercondría se considera cada vez más un problema de salud pública³, que está relacionado de forma única y en gran medida con su potencial para afectar la atención médica. En vista de este reconocimiento, debe darse prioridad al desarrollo de programas de prevención y manejo de esta afección y a la comprobación de su eficacia.

Vladan Starcevic

Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

1. Starcevic V, Berle D, Arnáez S. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:56.
2. Barke A, Bleichhardt G, Rief W et al. *Int J Behav Med* 2016;23:595-605.
3. Vismara M, Caricasole V, Starcevic V et al. *Compr Psychiatry* 2020;99:152167.
4. Starcevic V, Berle D. *Exp Rev Neurother* 2013;13:205-13.
5. Rogala A, Nestorowitz R. *Proceedings of the 37th International Business Information Management Association* 2021;6222-9.
6. Newby JM, McElroy E. *J Anxiety Disord* 2020;69:102150.

DOI:10.1002/wps.21076

(Starcevic V. *Keeping Dr. Google under control: how to prevent and manage cyberchondria. World Psychiatry* 2023;22:233-234)

Wellcome Trust: nueva financiación para la ciencia de la salud mental

Wellcome Trust es una de las mayores fundaciones de investigación sanitaria del mundo. La organización benéfica se ha comprometido a destinar 16.000 millones de libras en la próxima década (2022-2032) a cuatro prioridades. En primer lugar, financiar la investigación básica impulsada por la curiosidad sobre cualquier tema que promueva la comprensión de la vida, la salud y el bienestar, a través de programas abiertos tres veces al año disponibles para investigadores en diferentes etapas de su carrera. Segundo, tercero y cuarto, abordar tres retos sanitarios mundiales que necesitan soluciones científicas urgentes y en los que la financiación y la convocatoria de Wellcome pueden tener el máximo impacto: las enfermedades infecciosas, el clima y la salud, y la salud mental. El hecho de que la salud mental sea una de estas prioridades convierte a Wellcome en el mayor financiador independiente de investigación en salud mental globalmente. Intentamos utilizar esta posición para promover nuestra visión de un mundo en el que nadie se vea frenado por problemas de salud mental.

Queremos animar a los investigadores en salud mental a que soliciten todas las formas de financiación de Wellcome para ayudar a hacer realidad esta visión. Pueden hacerlo a través de nuestros programas regulares impulsados por la curiosidad de los investigadores, en los que las solicitudes pueden versar sobre cualquier aspecto de salud mental o neurociencia. Las propuestas deben estar dirigidas por un investigador del Reino Unido o de un país de ingresos bajos o medios, pero pueden involucrar a colaboradores de todos los países del mundo. Los investigadores también pueden considerar la posibilidad de presentarse a convocatorias específicas relacionadas con las enfermedades infecciosas o el clima y la salud cuando corresponda, que en general están abiertas a la comunidad mundial.

También deseamos que los investigadores consideren la posibilidad de solicitar nuestros Premios de Salud Mental específicos, que están diseñados para avanzar en la misión específica de Wellcome de crear un cambio radical en las intervenciones tempranas para la ansiedad, la depresión y la psicosis. Las solicitudes para los Premios de Salud Mental están generalmente abiertas a investigadores de cualquier país del mundo (con excepción de aquellos no permitidos por la política nacional o las sanciones del Reino Unido) y en cualquier etapa de su carrera.

Durante los próximos años, tenemos previsto convocar dos Premios de Salud Mental al año. Se centrarán en áreas temáticas clave en las que Wellcome considere que una ciencia audaz puede dar lugar a avances en relación con su misión. Los premios convocados hasta ahora (ya cerrados) se centraban en nuevas formas

de abordar los déficits cognitivos en la psicosis; la investigación para esclarecer la relación del sueño y los ritmos circadianos con la ansiedad, la depresión o la psicosis; y los proyectos de retro-traducción diseñados para comprender la eficacia de los tratamientos para una o más de las enfermedades elegidas como objetivo. Los detalles de los Premios de Salud Mental previstos hasta 2024 están disponibles en nuestro sitio web (<https://wellcome.org/what-we-do/mental-health>).

Nos comprometemos a involucrar de forma significativa en nuestro trabajo a personas con experiencia vivida de problemas de salud mental. Dentro de nuestro equipo de salud mental, los expertos en experiencias vividas conforman nuestro órgano de gobierno, dirección, toma de decisiones y trabajo diario. Nuestro equipo de consultores sobre experiencias vividas incluye a personas con sede en el Reino Unido, Ruanda, Kenia, Sudáfrica, Indonesia, India y Australia. Salvo en circunstancias excepcionales, exigimos que la experiencia vivida sea una parte fundamental de todo lo que financiamos.

Para cumplir nuestra misión en materia de salud mental, financiamos con la intención de avanzar en tres objetivos: a) comprender mejor cómo interactúan el cerebro, el cuerpo y el entorno tanto en el desarrollo como en la resolución de las afecciones objetivo de salud mental; b) hallar mejores formas de identificar y agrupar (estratificar) a las personas con estas afecciones, o en riesgo de padecerlas, para poder ofrecer intervenciones más oportunas y personalizadas; y c) encontrar formas nuevas y mejoradas de intervenir en la fase más temprana posible de la ansiedad, la depresión y/o la psicosis.

A continuación, compartimos algunos ejemplos de proyectos que hemos financiado hasta ahora. No se trata en absoluto de una revisión exhaustiva de nuestro portafolio, sino de una muestra de la diversidad de proyectos con potencial para alcanzar nuestros objetivos.

Para avanzar en la comprensión básica, necesitamos desentrañar la compleja interacción entre los determinantes biológicos, psicológicos y sociales tanto de los orígenes como de las soluciones a los problemas de salud mental. Esto incluye el interés por la recopilación y análisis de datos longitudinales. Hemos fundado Sage Bionetworks, EE.UU., para liderar una colaboración que ponga a prueba distintos modelos de gestión de datos sobre salud mental en el Reino Unido, Sudáfrica y la India. Estamos financiando al Prof. L. Kenny, de la Universidad de Liverpool, en Reino Unido, para que complemente una nueva cohorte de recolección de datos sobre el microbioma en el momento del nacimiento en el Reino Unido, con un seguimiento para evaluar los efectos sobre la ansiedad y

la depresión en etapas posteriores. También hemos encargado un mapeo global de conjuntos de datos longitudinales a gran escala relevantes para nuestro objetivo en todo el mundo a fin de fomentar su uso por parte de investigadores en salud mental y considerar oportunidades de enriquecimiento con datos adicionales o reclutamiento. Hasta el momento, el equipo ha identificado más de 3.000 conjuntos de datos.

Estamos comprometidos con la financiación de investigaciones que puedan ayudarnos a encontrar formas más adecuadas de estratificar las poblaciones para identificar problemas de salud mental, predecir su curso y asignar el tratamiento de forma más efectiva. Estamos financiando al Prof. A. Loch, de la Universidade de São Paulo, en Brasil, para que aplique el análisis del lenguaje mediante el aprendizaje automático con el fin de explorar si esto puede predecir el riesgo de esquizofrenia en una población general. Hemos lanzado una gran convocatoria (abierta a solicitudes hasta principios del verano de 2023) denominada “Encontrar el tratamiento adecuado, para las personas adecuadas, en el momento adecuado para la ansiedad y la depresión”. El objetivo de esta convocatoria es apoyar la validación de marcadores biológicos, psicológicos, sociales o digitales que permitan la estratificación de la ansiedad y/o depresión lo antes posible. Se espera que la estratificación permita un tratamiento específico y garantice que las personas adecuadas reciban el tratamiento adecuado en el momento oportuno.

Wellcome también se compromete a financiar la ciencia que pueda conducir a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas nuevas y mejoradas. Estas pueden consistir en acciones que los individuos realizan por sí mismos, o que les proporciona un profesional sanitario, o que están respaldadas por políticas o prácticas de la sociedad en general. Por ejemplo, estamos financiando al Prof. P. Garety del *King's College London* para examinar la eficacia de una terapia de simulación digital (avatar) en reducir el impacto de las alucinaciones verbales auditivas¹; y estamos financiando al Prof. P. Amminger y su equipo de la Universidad de Melbourne, Australia, para realizar un ensayo controlado aleatorizado de cannabidiol en personas consideradas de alto riesgo de desarrollar psicosis².

Para generar el cambio que buscamos, queremos ayudar al campo de la ciencia de la salud mental a cohesionarse y desarrollarse. Esto incluye encargar equipos que lleven a cabo revisiones en vivo y establezcan prioridades para ayudar a la comunidad en general a identificar las áreas más prometedoras para futuras

investigaciones, y apoyar el uso y la adopción de un conjunto básico de métricas comunes para medir los resultados en salud mental. Apoyamos la convocatoria de diversos grupos para promover la comprensión interdisciplinaria, así como el cambio de políticas para apoyar nuestra misión, como en torno al trabajo para aclarar la regulación de las herramientas digitales en salud mental. También financiamos trabajos sobre la historia de teorías y debates en la ciencia de la salud mental.

El campo de la salud mental es complejo y a menudo controvertido. No nos hacemos ilusiones sobre el reto que tenemos por delante al ofrecer un programa de actividades diverso pero enfocado de actividades que facilite el progreso y la transformación que tanto necesitan las personas que padecen problemas de salud mental en todo el mundo.

Estamos dispuestos a asumir riesgos y reconocemos que no todos los proyectos tendrán el impacto que buscamos. Si ninguno de los proyectos que financiamos fracasa, entonces no estamos siendo lo suficientemente valientes. Estamos abiertos a ideas audaces de quienes trabajan en este campo, y más allá, que puedan acercarnos un paso más a una intervención temprana eficaz contra la ansiedad, la depresión y la psicosis. Estamos probando un buzón de sugerencias en nuestro sitio web donde cualquiera puede compartir ideas sobre cómo debemos orientar nuestra financiación, promociones o convocatorias para lograr mejor nuestra misión. Animamos a los lectores de *World Psychiatry* a compartir sus ideas con nosotros.

La financiación que Wellcome ha destinado a la salud mental es a la vez una gran responsabilidad y una oportunidad única para transformar el estado de este aspecto vital de la salud humana y social. Esperamos trabajar con muchos de vosotros para lograr nuestra visión compartida.

Miranda Wolpert, Lynsey Bilisland, Niall Boyce, Kate Martin, Catherine Sebastian

The Wellcome Trust, London, UK

1. Garety P, Edwards CJ, Ward T et al. *Trials* 2021;22:1-17.
2. Chesney E, Oliver D, McGuire P. *Psychopharmacology* 2022;239:1179-90.

DOI:10.1002/wps.21077

(Wolpert M, Bilisland L, Boyce N, Martin K, Sebastian C. The Wellcome Trust: new funding for mental health science. World Psychiatry 2023;22:234-235)

Biomarcadores candidatos en trastornos psiquiátricos: situación actual

Anissa Abi-Dargham¹, Scott J. Moeller¹, Farzana Ali¹, Christine DeLorenzo¹, Katharina Domschke^{2,3}, Guillermo Horga^{4,5}, Amandeep Jutla^{4,5}, Roman Kotov¹, Martin P. Paulus⁶, Jose M. Rubio⁷⁻⁹, Gerard Sanacora¹⁰, Jeremy Veenstra-VanderWeele^{4,5}, John H. Krystal¹⁰

¹Renaissance School of Medicine at Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ³Centre for Basics in Neuromodulation, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ⁴Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY, USA; ⁵New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁶Laureate Institute for Brain Research, Tulsa, OK, USA; ⁷Zucker School of Medicine at Hofstra-Northwell, Hempstead, NY, USA; ⁸Feinstein Institute for Medical Research - Northwell, Manhasset, NY, USA; ⁹Zucker Hillside Hospital - Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ¹⁰Department of Psychiatry, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

El campo de la psiquiatría se ve obstaculizado por la falta de biomarcadores sólidos, fiables y válidos que puedan ayudar a diagnosticar objetivamente a los pacientes y ofrecer recomendaciones de tratamiento individualizado. Aquí revisamos y evaluamos críticamente la evidencia de los biomarcadores más prometedores en la literatura de neurociencia psiquiátrica para el trastorno del espectro autista, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y trastorno de estrés postraumático, depresión mayor y trastorno bipolar, y trastornos por consumo de sustancias. Los biomarcadores candidatos revisados comprenden diversos ensayos de neuroimagen, genéticos, moleculares y periféricos, con el fin de determinar la susceptibilidad o presencia de enfermedad, y predecir la respuesta o seguridad del tratamiento. Esta revisión pone de relieve una brecha crítica en el proceso de validación de biomarcadores. La enorme inversión realizada por la sociedad en los últimos 50 años ha permitido identificar numerosos biomarcadores potenciales. Sin embargo, hasta la fecha, la inmensa mayoría de estas medidas no han demostrado la suficiente fiabilidad, validez y utilidad para ser adoptadas clínicamente. Ha llegado el momento de considerar si las inversiones estratégicas podrían acabar con este estancamiento, centrándose en un número limitado de biomarcadores potenciales prometedores para someterlos a un proceso de pruebas definitivas para una indicación específica. Algunos potenciales biomarcadores prometedores para pruebas definitivas incluyen la señal N170, un potencial cerebral relacionado con episodios de trastornos que se mide mediante electroencefalografía, para la identificación de subgrupos dentro del trastorno del espectro autista; medidas de resonancia magnética funcional (RMf) en estado de reposo estriatal, como el índice de conectividad estriatal (SCI) y el índice de anomalías funcionales estriatales (FSA), para la predicción de la respuesta al tratamiento en la esquizofrenia; la negatividad relacionada con el error (ERN), un índice electrofisiológico, para la predicción de la primera aparición del trastorno de ansiedad generalizada, y medidas conectómicas cerebrales estructurales y en estado de reposo para la predicción de la respuesta al tratamiento en el trastorno de ansiedad social. Pueden ser útiles formas alternativas de clasificación para conceptualizar y probar biomarcadores potenciales. Se necesitan esfuerzos de colaboración que permitan la inclusión de biosistemas más allá de la genética y la neuroimagen, y la adquisición remota online de medidas seleccionadas en un entorno naturalista utilizando herramientas móviles de salud puede hacer avanzar significativamente el campo. También sería crucial establecer puntos de referencia específicos para la aplicación de objetivos bien definidos, junto con el desarrollo de mecanismos adecuados de financiación y asociación. Por último, no hay que olvidar que, para que un biomarcador sea procesable, tendrá que ser clínicamente predictivo a nivel individual y viable en entornos clínicos.

Palabras clave: Biomarcadores, neuroimagen, GWAS, respuesta al tratamiento, medicina de precisión, trastorno del espectro autista, esquizofrenia, depresión, trastorno bipolar, trastornos de ansiedad, trastorno por estrés postraumático, trastorno por consumo de sustancias.

(Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F, DeLorenzo C, Domschke K, Horga G, et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 2023;22:236–262)

La búsqueda de biomarcadores en psiquiatría está motivada por la necesidad de medidas objetivas que sirvan de base para el diagnóstico, el pronóstico y la elección de tratamiento. El objetivo último de un biomarcador es mejorar el tratamiento de una enfermedad para obtener mejores resultados¹, lo que permite realizar intervenciones preventivas y terapéuticas adaptadas a los genes, entorno y estilo de vida de cada persona (es decir, un enfoque de medicina de precisión).

La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. separa las clases de biomarcadores en función de sus aplicaciones², y es probable que varias de ellas repercutan en el manejo clínico de los trastornos mentales: a) *biomarcadores de susceptibilidad*, destinados a estimar la probabilidad de desarrollar una enfermedad, lo que puede fundamentar la asignación de intervenciones preventivas; b) *biomarcadores predictivos*, destinados a estimar la probabilidad

de experimentar un efecto terapéutico del fármaco, lo que puede informar en consecuencia sobre la selección de tratamiento; y c) *biomarcadores de seguridad*, destinados a predecir los efectos secundarios, lo que puede ayudar aún más en las decisiones terapéuticas al anticipar la mala tolerabilidad.

Los biomarcadores no invasivos, por ejemplo, los basados en imágenes de resonancia magnética (IRM) y electroencefalografía (EEG), revisten especial interés para el desarrollo de enfoques personalizados. No solo porque son relevantes para la fisiopatología de interés, sino también porque se espera que puedan escalar y adoptarse en el ámbito clínico, ya sea ahora o en un futuro próximo.

La prueba de fuego general para los biomarcadores en los trastornos psiquiátricos es su capacidad para cambiar la práctica clínica. Para lograr este objetivo, son necesarios varios pasos en su desarrollo.

La primera etapa consiste en identificar una pregunta clínica objetivo que pueda ser adecuada para abordar por una medida biológica concreta. Las aplicaciones objetivo más valiosas de los biomarcadores son las que pueden fundamentar decisiones de “alto riesgo y alta recompensa”. Por ejemplo, las decisiones de prescribir un medicamento que puede cambiar la vida del paciente pero que también tiene efectos secundarios graves (p. ej., clozapina para la esquizofrenia³) pueden tener prioridad sobre las decisiones que conllevan menos beneficios o riesgos potenciales. Otra consideración relevante es hasta qué punto un biomarcador puede optimizar la toma de decisiones más allá de los datos clínicos. En este sentido, los biomarcadores diagnósticos pueden ser menos informativos desde el punto de vista clínico en casos en los que es poco probable que anulen las decisiones basadas en las quejas y presentación clínica de los pacientes.

Una última consideración es que el valor de los biomarcadores evolucionará necesariamente con nuevas opciones terapéuticas. Por ejemplo, los biomarcadores de susceptibilidad para la conversión a psicosis, o para la aparición del trastorno del espectro autista, serían particularmente valiosos en el caso de que se dispusiera de intervenciones capaces de prevenir estos resultados.

La segunda etapa es la validación interna. En esta etapa, debe demostrarse que un biomarcador relevante refleja el proceso subyacente de interés, sin confusiones ni otros epifenómenos. Los factores de confusión pueden ser, entre otros, las características demográficas, cronicidad o gravedad de la enfermedad, el tratamiento, los trastornos psiquiátricos y médicos coexistentes y las características del lugar. También puede haber confusiones metodológicas, como artefactos de movimiento de la cabeza que están indisolublemente ligados al propio trastorno o rasgo psicopatológico (p. ej., impulsividad⁴), y por tanto no son susceptibles de covariación estadística tradicional⁵. Lamentablemente, la mayoría de biomarcadores en desarrollo no supera la fase de validación interna.

La tercera etapa es la validación externa. En esta etapa, se debe demostrar que un biomarcador tiene suficiente validez predictiva en una muestra independiente de la utilizada para desarrollarlo. Un impedimento crítico para la validación externa es el sobreajuste. Esto se refiere a un modelo que refleja excesivamente las características idiosincrásicas (ruidos) del conjunto de datos en el que se ha desarrollado, de modo que su rendimiento es inferior cuando se aplica a nuevos datos⁶. Así pues, esta fase del desarrollo de biomarcadores se centra en minimizar el sobreajuste y maximizar la posibilidad de generalización. Además, se centra en considerar y gestionar problemas como la falta de diversidad en los ensayos clínicos, la falta de consideración de comorbilidades comunes o una biología potencialmente evolutiva en el transcurso de un trastorno. Métodos estadísticos como la validación cruzada y el remuestreo permiten medir la posibilidad de generalización de un modelo sin aplicarlo a una muestra independiente⁷. Sin embargo, esto no sustituye el paso crítico de confirmar la posibilidad de generalización en una muestra totalmente independiente no utilizada para el entrenamiento del modelo⁶.

En la fase de validación externa, los parámetros de rendimiento más relevantes ya no son las asociaciones estadísticas significativas, sino la discriminación fuera de la muestra o el rendimiento predictivo⁸. Entre las métricas habituales se incluyen

el área bajo la curva (AUC) en las curvas receptor-operador y el cociente de riesgo para las predicciones de tiempo para el evento⁹. El AUC capta una compensación entre verdaderos positivos y falsos positivos, con valores de AUC más altos que indican mejor capacidad discriminativa para identificar verdaderos positivos sin excesivos falsos positivos. Como referencia general, el Grupo de Trabajo sobre Marcadores de Neuroimagen de Trastornos Psiquiátricos de la American Psychiatric Association propuso un AUC >0,8 como umbral mínimamente útil¹⁰. No obstante, lo que se considera útil puede depender, al menos en parte, de factores contextuales como el rendimiento de los modelos predictivos disponibles y las consecuencias de una predicción inexacta¹¹, o el valor de la ganancia de información esperada. Por ejemplo, aunque los modelos predictivos disponibles en la prevención del suicidio tienen una precisión cercana a cero¹², las predicciones incorrectas son catastróficas, por lo que incluso un aumento marginal de la precisión podría ser muy valioso desde el punto de vista individual y de salud pública. Como paso final de la validación externa, la *calibración* de los modelos entrenados puede utilizarse para evaluar, y ajustar en caso necesario, el rendimiento de la predicción en toda la gama de probabilidades de resultado⁸.

La cuarta y última etapa exige demostrar la utilidad clínica. En esta fase, los biomarcadores tendrán que mostrar un valor añadido con respecto a las herramientas existentes para la toma de decisiones clínicas. También deben ser escalables y, en última instancia, rentables. Esto puede implicar la comparación del modelo con los métodos actuales de predicción, como el pronóstico experto de resultados relevantes o juicios clínicos^{13,14}, además de la predicción a nivel de probabilidad. Sin embargo, una vez más, la designación de la utilidad clínica puede depender en parte del contexto. En el caso de desenlaces con riesgos especialmente elevados (p. ej., suicidio, sobredosis de drogas, conversión a psicosis), los nuevos biomarcadores, costosos y/o marginalmente precisos, pueden seguir aportando un alto valor clínico en comparación con el *status quo* y, en última instancia, pueden ser rentables si pueden evitar que se produzca el desenlace catastrófico, particularmente si son predictores proximales de dicho desenlace.

El objetivo de este trabajo es describir y debatir los biomarcadores potenciales —que incluyen ensayos genéticos, moleculares, de neuroimagen y/o periféricos, según proceda— para el trastorno del espectro autista (TEA); trastornos del espectro esquizofrénico

(en adelante, esquizofrenia para simplificar); trastornos de ansiedad y trastorno por estrés postraumático (TEPT); trastornos del estado de ánimo, que incluyen trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno bipolar (TB); y trastornos por consumo de sustancias (SUD). Reconociendo que una lista de todos los biomarcadores potenciales podría ser abrumadora y carecer de coherencia, no proporcionamos una lista exhaustiva de los biomarcadores potenciales para cada trastorno que se han propuesto o evaluado hasta la fecha. Más bien, enumeramos y evaluamos críticamente la evidencia solo para biomarcadores seleccionados que consideramos especialmente prometedores para el campo.

En general, puede considerarse que el desarrollo de biomarcadores sigue un proceso escalonado similar al del desarrollo de fármacos¹¹. En algunas indicaciones, los biomarcadores aquí analizados se encuentran en una fase más avanzada de desarrollo y están más cerca de ser clínicamente viables; en otras indicaciones, la atención se centra en biomarcadores que se encuentran en una fase más temprana de desarrollo, pero que se considera que tienen un gran potencial de avance una vez validados. Terminamos cada sección con un breve resumen de la bibliografía revisada, así como una escueta lista de los que consideramos especialmente prometedores (si procede). Estos biomarcadores especialmente prometedores podrían priorizarse para futuros estudios a gran escala y de gran potencia, que a su vez puedan proporcionar la prueba definitiva del éxito o fracaso final de ese biomarcador en particular.

BIOMARCADORES EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Los marcadores biológicos han sido un foco de atención en el autismo desde su descripción inicial en 1943 por L. Kanner, quien observó un gran tamaño de la cabeza en cinco de once niños¹⁵. Con el paso del tiempo, la investigación sobre marcadores biológicos en el TEA ha abarcado desde medidas rudimentarias del tamaño de la cabeza hasta la obtención de imágenes longitudinales del cerebro y la secuenciación de todo el genoma.

Como todos los diagnósticos psiquiátricos, el TEA describe características conductuales comunes a todos los individuos, en lugar de ser una “enfermedad” con una fisiopatología unificadora. El TEA abarca una amplia gama de funciones y deficiencias: algunos pacientes requieren atención personalizada 1:1 de por vida, mientras que otros son profesionales y padres exitosos.

Sin embargo, a diferencia de otras categorías diagnósticas revisadas aquí, el TEA es un trastorno del desarrollo que se presenta en la primera infancia, con menos tiempo para identificar biomarcadores que predigan la aparición, y con resultados longitudinales que suelen medirse en años y no en semanas o meses. Además, faltan tratamientos para los síntomas centrales del autismo -las intervenciones conductuales muestran beneficios principalmente para el CI o el lenguaje¹⁶, y los medicamentos tratan principalmente síntomas asociados como la agitación o la hiperactividad¹⁷.

Los biomarcadores de TEA que se han investigado hasta la fecha corresponden principalmente a biomarcadores de susceptibilidad que se han tratado en otra parte de esta revisión más que a biomarcadores predictivos o de seguridad. Algunos se han descrito como biomarcadores de estratificación o subtipificación, dado que han tratado de dividir los TEA en subgrupos con características comunes. Se espera una biología verdaderamente unificadora a nivel de los genes individuales implicados en los TEA, pero los biomarcadores periféricos o cerebrales pueden identificar subgrupos más grandes que pueden predecir el pronóstico o la respuesta al tratamiento. Cada uno de estos enfoques tiene algunos datos emergentes que apuntan a su utilidad futura pero, hasta la fecha, solo las pruebas genéticas se utilizan regularmente en la clínica.

Nótese que, en toda esta sección, se ha realizado un esfuerzo por reconocer la marcada preferencia de muchos miembros de la comunidad autista por el lenguaje centrado primero en la identidad (“persona autista”) sobre el lenguaje centrado primero en la persona (“persona con TEA”)¹⁸, excepto cuando se hace referencia al diagnóstico de TEA según el DSM. Esto contrasta con otros trastornos mentales, como los SUD, en los que se recomienda evitar etiquetar a una persona por su enfermedad¹⁹.

Biomarcadores genéticos

Hay más genes implicados en los TEA que en cualquier otro diagnóstico del DSM. La mayoría de variantes genéticas no se heredan de ninguno de los progenitores, sino que son mutaciones *de novo*. Entre ellas se incluyen las variantes de nucleótido único (SNV) y las pequeñas inserciones o deleciones (indels) que alteran la función de un único gen, implicando colectivamente a más de 100 genes hasta ahora²⁰⁻²³. Las variantes *de novo* en el número de copias (CNV) tam-

bién están implicadas en los TEA, la mayoría de las cuales eliminan o duplican múltiples genes²⁴. Los datos emergentes también apuntan a raras SNV y CNV heredadas que contribuyen al riesgo de TEA²⁵⁻²⁷. En conjunto, las SNV y CNV raras asociadas al TEA se encuentran en aproximadamente el 15% de individuos autistas, aunque ninguna variante se encuentra en más del 1%.

Las variantes genéticas raras asociadas a TEA se conceptualizan mejor como síndromes genéticos identificativos dentro de la población general de individuos autistas. Esto amplía nuestros conocimientos más allá de los síndromes que suelen identificarse antes de un diagnóstico de TEA, como el síndrome del X frágil y la esclerosis tuberosa²⁸. Ninguna de estas raras variantes conduce a un diagnóstico de TEA en todos los individuos, y muchos de los síndromes resultantes también incluyen rasgos dismórficos o afectación de otros sistemas orgánicos. Las variantes raras asociadas a los TEA se identifican con mayor frecuencia en individuos que también tienen discapacidad intelectual (DI), pero siguen siendo raras en aquellos que no tienen DI^{29,30}. Por consiguiente, las pruebas genéticas, incluidas las pruebas del cromosoma X frágil, las micromatrices cromosómicas para detectar CNV y la secuenciación del exoma completo, se recomiendan para *todas* las personas autistas^{31,32}, aunque la captación clínica sigue siendo baja³³. Esto es lamentable, ya que las CNV del neurodesarrollo están enriquecidas para trastornos congénitos y se correlacionan con múltiples dolencias psiquiátricas y médicas³⁴, lo que sugiere que podrían utilizarse potencialmente para evaluar el riesgo incluso más allá del TEA.

Los biomarcadores genéticos también podrían utilizarse para identificar subgrupos más amplios de individuos con procesos biológicos unificados. Por ejemplo, la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP) se une al ARNm de múltiples genes implicados en el TEA^{23,29}, y los individuos con alteraciones en cualquiera de estos genes podrían responder potencialmente a un tratamiento común. Un enfoque más concreto sería agrupar las variantes genéticas raras en grupos más grandes que tengan un impacto definido en una vía de señalización, como la desinhibición de la señalización mTor en la esclerosis tuberosa y el síndrome del hamartoma PTEN³⁵.

La variación genética común puede ser otra vía para identificar biomarcadores en TEA. Recientemente se han notificado los primeros cinco loci significativos de estudios de asociación genómica (GWAS) en el TEA, lo que supone una oportunidad para

empezar a estudiar las variantes comunes que confieren riesgo³⁶. Hasta ahora, las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) predicen menos del 3% del riesgo en el TEA³⁶, aunque es probable que esta cifra aumente con muestras de GWAS de mayor tamaño. Los enfoques para dividir los valores de PRS altos y bajos ya sugieren vías hacia la utilidad clínica en la predicción del riesgo de esquizofrenia o la respuesta al tratamiento^{37,38}, y también pueden plantearse oportunidades similares en el TEA.

Biomarcadores periféricos

Se ha realizado un esfuerzo considerable para identificar y comprender los posibles biomarcadores periféricos en TEA, comenzando con la primera descripción de niveles elevados de serotonina en sangre o hiperserotoninemia en 1961³⁹. Se han descrito numerosos hallazgos periféricos en muestras de sangre, saliva y heces de personas con TEA, incluidas pruebas cuyo uso ha sido aprobado por la FDA, pero ninguna de ellas se ha desarrollado lo suficiente como para justificar su uso clínico. En muchos casos, la investigación sobre biomarcadores periféricos se ha centrado en la búsqueda de correspondencia con características cerebrales o conductuales del TEA, sin establecer necesariamente un objetivo claro para la utilidad clínica del biomarcador, como la predicción del diagnóstico o la respuesta al tratamiento.

El sistema de la serotonina proporciona un ejemplo instructivo de los enfoques adoptados para biomarcadores periféricos en TEA. La descripción de hiperserotoninemia fue uno de los primeros indicadores de un origen biológico del TEA³⁹, en contraste con la temprana atribución del trastorno al estilo de crianza⁴⁰. Aunque el diagnóstico de TEA ha pasado de ser muy infrecuente a aproximadamente el 2% de niños en edad escolar⁴¹, las tasas de hiperserotoninemia (>percentil 95) se han mantenido estables en más del 25% en TEA ($p=10^{-12}$ en metaanálisis)⁴². Se han aplicado varios enfoques para la validación, incluida la demostración de que la hiperserotoninemia es específica del TEA⁴³, hereditaria⁴⁴, observada principalmente en niños varones⁴⁵, y más comúnmente reportada en familias con múltiples niños afectados⁴⁶, pero no asociada a un patrón clínico particular⁴⁷. A pesar de las investigaciones realizadas en el transcurso de seis décadas, en ningún estudio prospectivo se ha evaluado todavía si la hiperserotoninemia puede predecir el riesgo de TEA en lactantes o si puede predecir la respuesta

al tratamiento con medicamentos dirigidos al sistema serotoninérgico⁴⁷.

Se han identificado muchos otros biomarcadores periféricos potenciales, aunque con menor consistencia entre los estudios o especificidad para el TEA. En varios estudios se ha descrito un aumento de las citocinas proinflamatorias, en particular de la interleucina-6 (IL-6) y la IL-1 β , que ha sido corroborado por el metaanálisis⁴⁸. También se ha observado un aumento de los marcadores de estrés oxidativo, respaldado de nuevo por el metaanálisis⁴⁹. Múltiples grupos han encontrado diferencias en los componentes del microbioma fecal en el TEA, con cierto apoyo, pero también inconsistencia en el metaanálisis⁵⁰.

En general, estos estudios periféricos han identificado amplios patrones de diferencia entre grupos de niños o adultos autistas y grupos de comparación, pero no han evaluado su utilidad como biomarcadores clínicos. Como se señala en otras secciones más adelante, estos marcadores pueden ser en gran medida inespecíficos, debido al solapamiento con otras afecciones psiquiátricas y médicas. No obstante, un grupo ha evaluado sistemáticamente los autoanticuerpos del receptor alfa del folato como biomarcador potencial en relación con el tratamiento⁵¹. Los datos iniciales son curiosos, ya que indican que las personas con el anticuerpo tienen más probabilidades de mostrar una mejora en la comunicación verbal tras la administración de ácido fólico en un ensayo piloto controlado con placebo⁵². Aún es necesaria la validación externa del biomarcador y la replicación directa de estos efectos.

Por último, algunos grupos se han centrado en biomarcadores compuestos, incluidos los perfiles del transcriptoma y metaboloma, centrados principalmente en la predicción del diagnóstico de TEA. Los estudios iniciales de 100-200 participantes proporcionaron alguna esperanza de que los perfiles del transcriptoma de los linfocitos pudieran separar a los niños autistas de los controles con un desarrollo típico, pero carecían de un enfoque prospectivo⁵³ y/o no eran específicos para TEA vs. el retraso en el desarrollo⁵⁴. Un estudio financiado por la industria de 880 participantes no mostró ninguna firma transcriptómica o metabólica con utilidad clínica potencial para predecir el diagnóstico en preescolares reclutados antes de la evaluación de TEA (NCT01810341). Por el contrario, en un estudio financiado por la industria de 708 preescolares con TEA vs. controles no referidos se informó sobre un grupo de “metabotipos” que predijeron el diagnóstico de TEA con una sensibilidad

del 53% y una especificidad del 91%⁵⁵; un 17% tuvo un perfil de aminoácidos de cadena ramificada con mayor sensibilidad. Esta prueba *NeuroPointDx ASD* se comercializa actualmente a los consumidores sin ninguna evidencia de que mejore prospectivamente la detección o el diagnóstico de TEA, o de que sea útil para orientar el tratamiento potencial. Esta comercialización de una prueba sin requerir la aprobación de la FDA o una evaluación prospectiva es un cuento con moraleja para los clínicos-científicos que colaboran con la industria para probar biomarcadores para TEA.

Biomarcadores del sistema nervioso central

Los investigadores han buscado una firma cerebral de TEA desde la aparición de la neuroimagen. En las últimas tres décadas, muchos estudios se han centrado en posibles biomarcadores cerebrales cuantificados mediante diversos indicadores y técnicas. Entre ellos se incluyen el tamaño de la cabeza como indicador del tamaño del cerebro, la resonancia magnética estructural (MRI) para delinear la morfología de las estructuras cerebrales, la resonancia magnética funcional (RMf) y la electroencefalografía (EEG) para dilucidar la función cerebral, y el muestreo del líquido cefalorraquídeo (LCR) como medida de la neuroquímica cerebral.

En la descripción original del autismo realizada por Kanner se observó macrocefalia en algunos casos, pero no en todos. En consonancia con esto, exámenes sistemáticos posteriores del tamaño de la cabeza en el autismo encontraron macrocefalia en un subgrupo que mostraba un mayor crecimiento de la cabeza después del nacimiento hasta la primera infancia^{15,56}. Trabajos posteriores sugirieron un aumento inicial del crecimiento cefálico en lactantes seguido de una regresión del crecimiento en la infancia tardía, pero problemas metodológicos debilitan estos resultados⁵⁷. Un reciente estudio longitudinal confirmó la observación inicial: un subgrupo de ~15% mostró macrocefalia persistente, principalmente impulsada por la sustancia gris y la superficie cortical, mientras que el resto de la muestra de TEA no mostró diferencias con respecto a la población control⁵⁸. Además, aquellos con macrocefalia mostraron más deterioro cognitivo y menos mejora con el tiempo⁵⁹.

Aunque la observación temprana de la macrocefalia apuntaba a los orígenes del TEA en el cerebro, los estudios de neuroimagen estructural no han mostrado de

forma sistemática regiones cerebrales concretas implicadas en el TEA^{60,61}. Los estudios de conectividad funcional en estado de reposo han revelado patrones complejos de conectividad alterada en TEA, con evidencia tanto de sobreconectividad como de infraconectividad en redes de corto y largo alcance^{62,63}. Lo más prometedor como biomarcadores potenciales son los hallazgos de estudios longitudinales de neuroimagen en niños que tienen un hermano mayor con autismo (“hermanos pequeños”) y que, por tanto, tienen un riesgo familiar elevado. En esta población, los cambios en el crecimiento de la materia gris y la conectividad de la materia blanca en los primeros 6-24 meses del niño muestran una sólida predicción del diagnóstico posterior de TEA^{64,65}. Estos estudios también han encontrado un mayor volumen de líquido extraaxial en bebés y niños pequeños que posteriormente son diagnosticados de TEA^{66,67}, y en niños pequeños después del diagnóstico⁶⁸.

Solo una minoría de niños autistas puede tolerar una resonancia magnética, pudiendo los enfoques EEG ofrecer una alternativa más factible. Al igual que las medidas de RM, los resultados de EEG indican una conectividad de largo alcance disminuida, pero no hay consistencia entre los estudios^{69,70}. El EEG ofrece la ventaja de su bajo coste y su alta resolución temporal, a pesar de su escasa resolución espacial. Los investigadores utilizan potenciales relacionados con eventos (PRE) para evaluar el procesamiento de estímulos sensoriales, incluidas las señales sociales. La respuesta del PRE a las caras es particularmente característica, con una deflexión negativa en aproximadamente 170 milisegundos (N170) que muestra un retraso en muchos niños autistas^{71,72}. Esta señal N170 ha sido bien replicada y validada en múltiples grupos, y es el único biomarcador de TEA que se ha presentado hasta la fecha a la FDA. El objetivo inicial de la presentación a la FDA es la identificación de subgrupos dentro del TEA, pero en el futuro también puede tener potencial como marcador de la respuesta al tratamiento^{73,74}.

Los marcadores neuroquímicos también han suscitado un interés considerable en el TEA. Los estudios de espectroscopia de resonancia magnética (MRS) han sugerido posibles cambios regionales en los niveles de GABA o glutamato, aunque los resultados no son concluyentes^{75,76}. Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) han indicado una disminución de la unión⁷⁷ del receptor de serotonina a 5HT_{2A}, lo que podría servir

de base para estudios de tratamiento con medicamentos que bloqueen el 5HT_{2A} además de otros receptores.

Recientemente, la disminución de vasopresina en el LCR en neonatos se ha asociado con un diagnóstico posterior de TEA⁷⁸. Hallazgos paralelos indican una asociación entre los niveles de vasopresina en LCR y la gravedad de los síntomas en TEA⁷⁹. Tras un estudio piloto inicial con resultados prometedores para la vasopresina intranasal en TEA⁸⁰, sería lógico evaluar la vasopresina en LCR como un posible biomarcador de la respuesta al tratamiento.

Por último, el seguimiento ocular se describe a veces como un biomarcador en TEA. Sin embargo, la mayoría de los estudios de seguimiento ocular representan un análisis detallado del comportamiento, más que un biomarcador *per se*—excepto quizás la pupilometría, que se aplica ocasionalmente. Los enfoques no sesgados de la observación del comportamiento son bastante prometedores en el TEA, pero están fuera del alcance de esta revisión.

Resumen de biomarcadores del autismo

El desarrollo de biomarcadores en TEA rara vez ha sido sistemático, pero varios biomarcadores potenciales son prometedores para futuros estudios.

Las pruebas genéticas se recomiendan ahora para todos los niños con diagnóstico de TEA, con hallazgos que identifican síndromes genéticos que a menudo explican la mayor parte del riesgo del niño, pero que no son específicos para TEA. Algunos hallazgos periféricos están bien replicados, pero la mayoría no han sido evaluados prospectivamente y ninguno ha sido probado adecuadamente para su utilidad clínica.

Los marcadores basados en el cerebro son prometedores para subagrupar a los individuos, y hay algunas pruebas iniciales en estudios de hermanos lactantes que muestran que la neuroimagen longitudinal puede proporcionar firmas neuronales que preceden al diagnóstico de TEA. Tras el diagnóstico, la señal N170 en EEG/PRE ha sido probada de forma más rigurosa como biomarcador, con la promesa de identificar un subgrupo dentro del TEA y algún potencial como indicador de respuesta al tratamiento. Por último, las señales en todos los dominios apoyan un estudio más profundo de los biomarcadores basados en la serotonina y la vasopresina en relación con la subagrupación o la respuesta al tratamiento dirigido.

BIOMARCADORES EN LA ESQUIZOFRENIA

La relevancia específica de los biomarcadores para la esquizofrenia radica en la gran carga relacionada con esta enfermedad⁸¹ y las costosas consecuencias de los enfoques de prueba y error en la toma de decisiones clínicas. Los retrasos en el tratamiento efectivo que implican repetidos ensayos fallidos prolongan innecesariamente el deterioro social y el sufrimiento personal, y pueden aumentar el peligro para el propio paciente o para los demás. Además, los múltiples ensayos fallidos pueden socavar el compromiso con el tratamiento, que generalmente ya es tenue en la esquizofrenia, sobre todo en las fases tempranas de la enfermedad⁸².

La esquizofrenia es el diagnóstico psiquiátrico en el que más se ha investigado sobre biomarcadores personalizados después de la depresión⁸³. En artículos recientes se ha ofrecido un amplio panorama de los biomarcadores para este trastorno^{84,85}, incluidos los biomarcadores diana para el desarrollo de fármacos⁸⁶ y los biomarcadores de diagnóstico para el interrogatorio fisiopatológico⁸⁴. Esta sección se centrará principalmente en los biomarcadores de neuroimagen candidatos que han mostrado potencial para eventuales aplicaciones clínicas en virtud de su capacidad para permitir predicciones fuera de la muestra a nivel individuo-sujeto (es decir, más allá de las asociaciones estadísticas dentro de la muestra a nivel de grupo). Los temas discutidos incluyen la predicción de conversión a psicosis, respuesta al tratamiento, interrupción del tratamiento y riesgo de recaída, entre otros. No obstante, haremos excepciones en el caso de aplicaciones potenciales relevantes para las que aún no se haya evaluado el rendimiento predictivo. En tales casos, discutiremos las asociaciones estadísticas como ejemplos de las etapas preliminares del desarrollo de biomarcadores.

Biomarcadores de susceptibilidad de conversión a psicosis

Los biomarcadores de susceptibilidad para estimar el riesgo de conversión a psicosis a nivel individual podrían ser muy útiles en muchos sentidos. Podrían indicar qué sujetos con alto riesgo clínico (CHR) de psicosis tienen más probabilidades de desarrollar un trastorno psicótico completo, lo que podría motivar el inicio más temprano de los tratamientos disponibles^{87,88} para reducir la duración de la psicosis no tratada y su impacto asociado. El pronóstico asociado a

estos biomarcadores también tendría un valor inherente en la preparación de pacientes y familiares sobre qué esperar en cuanto a cronicidad y pronóstico. Por último, los biomarcadores de susceptibilidad podrían facilitar la selección de tratamientos personalizados de nuevos agentes modificadores de la enfermedad a medida que estén disponibles⁸⁹⁻⁹¹.

Los modelos de pronóstico basados únicamente en datos clínicos están razonablemente desarrollados. Por ejemplo, la calculadora de riesgo individualizada del Estudio Longitudinal de Pródromos de Norteamérica (NAPLS2)⁹² predijo la conversión a psicosis con un AUC de 0,71 en la cohorte de desarrollo, y posteriormente fue validada externamente en dos grandes cohortes independientes con un AUC que fluctuó de 0,63 a 0,79^{93,94}. Un modelo de aprendizaje automático del consorcio Herramientas de Pronóstico Personalizadas para el Manejo de la Psicosis Temprana (PRONIA) logró una precisión de pronóstico considerable utilizando solo datos clínicos, mostrando una precisión equilibrada del 76,9%¹⁴. Se logró una precisión predictiva similar con la calculadora de riesgo de Columbia (es decir, 73%), basada en datos de la Entrevista Estructurada para Síndromes Prodrómicos⁹⁵. Un reto importante para los modelos predictivos clínicos es que es poco probable que modifiquen la práctica clínica, ya que los individuos con puntuaciones altas tendrán una mayor carga sintomática y es posible que ya se les asignen recursos adicionales.

Los biomarcadores de susceptibilidad neuronal podrían ser clínicamente útiles si mejoran las predicciones más allá de lo que es posible con los datos clínicos. Los investigadores del consorcio PRONIA entrenaron algoritmos de aprendizaje automático utilizando mapas clínicos y de volumen de sustancia gris para predecir el deterioro de la función en una cohorte de CHR de 116 individuos, de los cuales 66 cumplían los criterios de deterioro al año de seguimiento¹⁴. El modelo que utilizó datos clínicos predijo la función social en el resultado con una precisión equilibrada del 76,9%, que mejoró hasta el 82,7% al añadir datos volumétricos de RM.

En otro estudio, el mismo grupo optimizó un algoritmo predictivo para el riesgo de conversión en estados de CHR mediante la integración secuencial de estimaciones de riesgo basadas en clínica y neurocognición, en expertos, en PRS y en MRI para casos individuales, lo que dio como resultado una precisión equilibrada combinada del 85,9% (84,6% de sensibilidad, 87,3% de especificidad) utilizando la validación cruzada dejando uno fuera (*leave-one-site-out*)⁹⁶. La

precisión del algoritmo que combinaba las estimaciones de riesgo de todas las modalidades superó a la basada únicamente en datos clínicos y neurocognitivos o en otras modalidades individuales. Cabe destacar que este algoritmo paso a paso solo requería las modalidades adicionales que se consideraban necesarias (es decir, solo se requerirían datos de MRI si los datos clínicos fueran insuficientes), una característica que podría mejorar la viabilidad de su aplicación clínica al reducir los costes y la carga diagnóstica.

En un estudio más pequeño, el glutamato estriatal medido mediante MRI resultó prometedor en 19 individuos, incluidos 7 conversores. La precisión de un modelo predictivo basado únicamente en información clínica fue del 82,1%, y aumentó al 86,9% al añadir al modelo una medida de glutamato estriatal⁹⁷.

Otras medidas biológicas que podrían integrarse en algoritmos predictivos resultan prometedoras. Un ejemplo es un marcador de madurez neuroanatómica desarrollado por el consorcio NAPLS2: en análisis secundarios de 275 adolescentes con CHR (39 conversores), un marcador de “brecha de edad cerebral” mostró un AUC de 0,63 en la predicción de conversión en la muestra de desarrollo utilizando una validación cruzada 10 veces⁹⁸. Otro candidato prometedor es la negatividad de desajuste (MMN) basada en el EEG: en un estudio de 62 participantes en la investigación que se clasificaron en alto o bajo riesgo en función de la MMN, la tasa de riesgo respectiva de conversión fue del 85% vs. 13%⁹⁹.

Estos y otros resultados alentadores que muestran asociaciones dentro de la muestra^{100,101} exigen estudios adicionales que prueben directamente la capacidad predictiva y la posibilidad de generalización de la MMN como biomarcador de susceptibilidad a la conversión. Del mismo modo, aunque las medidas de RMNf en estado de reposo, incluidos los índices de conectividad cerebelo-tálamo-cortical¹⁰², han mostrado resultados sólidos en estudios de asociación, aún no se ha estudiado su capacidad para mejorar las propiedades predictivas de las medidas estructurales, neuroquímicas o basadas en la MMN –por sí solas o en combinación–. Sin embargo, en general, la mayoría de biomarcadores neuronales de susceptibilidad a la conversión aún no se han comparado con modelos que utilicen información clínica.

Es importante señalar que los marcadores potenciales aquí analizados han sido sometidos a distintos niveles de validación. Por ejemplo, el modelo de MRI volumétrica de PRONIA¹⁴ mostró validez interna

en varios análisis, descartando efectos de escáner o sitio mediante validación cruzada dejando uno fuera y evaluando varios efectos de sitio, calidad de imagen, intervalo de seguimiento y función social de base. Se tomaron medidas similares de validación interna para el marcador para la brecha de edad cerebral de NAPLS2⁹⁸, pero no para el biomarcador de glutamato estriatal⁹⁷. Con respecto a la validación externa, el biomarcador PRONIA inicial de volumen de sustancia gris¹⁴ utilizó una rigurosa validación cruzada, pero hasta el momento carece de validación en muestras independientes. En cambio, el algoritmo multimodal posterior para el riesgo de conversión de PRONIA se validó externamente en muestras independientes, mostrando una precisión equilibrada de 65,3-70,4%. A pesar de esta excepción, la falta de validación independiente sigue siendo una advertencia que se aplica a la mayoría de los biomarcadores potenciales.

Por último, el exceso de dopamina estriatal se ha medido con PET en personas con CHR^{103,104}. Una elevada captación de [¹⁸F]DOPA estriatal precede al inicio de la psicosis¹⁰⁵, se correlaciona con una mayor gravedad de síntomas prodrómicos y deterioro neuropsicológico, predice la conversión y, tanto en el pródromo como en la esquizofrenia, se relaciona negativamente con la activación cortical prefrontal durante las tareas cognitivas^{106,107}, aunque los hallazgos no son consistentes^{108,109}. La captación también predomina en el cuerpo estriado asociativo^{110,111}. Así pues, la captación de [¹⁸F]DOPA estriatal podría avanzar hasta su validación en estudios multicéntricos como biomarcador diagnóstico predictivo, pero el coste y la disponibilidad limitada de instalaciones de PET pueden limitar su viabilidad. La MRI sensible a neuromelanina¹¹², una medida no invasiva y fiable de la función dopaminérgica nigroestriatal relevante para la psicosis¹¹³, podría proporcionar una alternativa. Sin embargo, se necesita más trabajo para demostrar su potencial y justificar la inversión en pruebas y validación más amplias.

Biomarcadores de susceptibilidad a las complicaciones en psicosis

Los biomarcadores de susceptibilidad podrían ser clínicamente útiles si predijeran el desarrollo de complicaciones durante el curso de la esquizofrenia. Un ejemplo es la predicción de conductas violentas y/o autolesivas, que representan un riesgo para los individuos con esquizofrenia^{114,115}. Algunos modelos que utilizan información clínica

han mostrado asociaciones justas en la muestra^{116,117}, pero es necesario evaluar su posibilidad de generalización. Los estudios de neuroimagen también han mostrado de manera similar asociaciones de determinadas características estructurales y funcionales con conductas peligrosas¹¹⁸, y en algunos casos estas medidas de neuroimagen se han estudiado junto con variables clínicas¹¹⁹. Es necesario seguir desarrollando biomarcadores en este ámbito.

Biomarcadores predictivos de la respuesta al tratamiento

Psicosis aguda

Alrededor de 20-30% de las personas pueden padecer esquizofrenia resistente al tratamiento¹²⁰ y, para estos pacientes, la clozapina es el único fármaco aprobado^{39,40,120,121}. A pesar de su clara superioridad respecto a otros antipsicóticos, la clozapina tiene tasas de respuesta cercanas al 40% y conlleva efectos secundarios potencialmente mortales³. Por lo tanto, acelerar el tratamiento con clozapina para aquellos que probablemente muestren resistencia al tratamiento y que puedan beneficiarse más de la clozapina representa un objetivo relevante para los biomarcadores predictivos. En términos más generales, los biomarcadores de respuesta al tratamiento podrían ayudar aún más en la selección personalizada del tratamiento, a medida que se disponga de más tratamientos con distintos mecanismos de acción, como los agentes colinérgicos¹²².

Tal vez los biomarcadores de respuesta al tratamiento más avanzados en el proceso de desarrollo se centren en las medidas de RMf en estado de reposo estriatal, incluido el índice de anomalías estriatales funcionales (FSA)¹²³ y el índice de conectividad estriatal (SCI)¹²⁴.

El índice FSA se ha conceptualizado como clasificador diagnóstico. Se desarrolló utilizando datos de 1.100 participantes de siete centros, incorporando mediciones que incluían la amplitud fraccional de las fluctuaciones de baja frecuencia derivadas del estado de reposo¹²⁵ de los vóxeles estriatales, así como la conectividad funcional intra y extraestriatal de dichos vóxeles. Primero se entrenó un clasificador de máquina de vectores de soporte (SVM) para predecir el estado diagnóstico de cada individuo utilizando estas características, y el FSA para cualquier individuo dado se definió como la distancia en el espacio de características SVM al hiperplano que separa casos y

controles. Utilizando la validación cruzada dejando uno fuera, el FSA discriminó casos de controles con una precisión del 80%¹²³.

En un segundo paso, los investigadores midieron la asociación entre las puntuaciones de FSA y el cambio sintomático en el curso de seis semanas de tratamiento antipsicótico en un subconjunto de 91 individuos de dos de los centros. En ambos centros, las puntuaciones de FSA más parecidas al control mostraron correlaciones moderadas o fuertes con mejoras en la gravedad total de los síntomas ($r=0,62$; $p<0,001$ y $r=0,42$; $p<0,001$; respectivamente). Se hicieron esfuerzos sustanciales para descartar factores de confusión asociados con el tratamiento antipsicótico, movimiento de la cabeza, gravedad de los síntomas basales y efectos del centro, y para mostrar la especificidad de FSA en relación con otros diagnósticos psiquiátricos y marcadores basados en características de RMNf no estriatales¹²³. Sin embargo, una advertencia es que la capacidad predictiva de FSA no fue validada externamente, ya que la demostración de la predicción tratamiento-respuesta se basó en datos entrenados para clasificar diagnósticos (aunque en pruebas ortogonales).

El SCI se desarrolló por primera vez en una cohorte de 41 individuos sometidos a tratamiento inicial con aripiprazol o risperidona, 24 de los cuales respondieron al tratamiento durante 12 semanas. Se utilizaron mapas de conectividad funcional para seis subregiones bilaterales dentro del cuerpo estriado¹²⁶ para identificar características de conectividad por pares asociadas con el tiempo de respuesta en pruebas univariadas. Se identificaron 91 características y se ponderaron según su asociación con el tiempo de respuesta, y esta información se utilizó para estimar un valor escalar que resumiera los perfiles de conectividad para cada individuo, aunque utilizando métodos univariados sin validación cruzada. No obstante, se demostró la validación externa en una cohorte independiente de 40 individuos con múltiples episodios de esquizofrenia, donde las puntuaciones individuales de SCI, calculadas con la misma metodología que la cohorte de descubrimiento, discriminaron entre respondedores y no respondedores con un AUC de 0,78¹²⁶. Otros estudios han relacionado el SCI con procesos implicados en la respuesta al tratamiento, como la duración de la psicosis no tratada¹²⁷, la recaída¹²⁸, y las interacciones con el consumo de cannabis¹²⁹, lo que proporciona cierto apoyo a su validez interna.

También se han examinado biomarcadores funcionales no estriatales. La conectividad funcional en estado de reposo entre la corteza temporal superior bilateral y otras regiones

corticales se utilizó en un modelo clasificador de SVM para predecir la respuesta a la risperidona a las 10 semanas en 38 individuos sin medicación¹³⁰. Este clasificador mostró una precisión de validación cruzada dejando un sujeto fuera de 82,5%, aunque las comprobaciones de validez interna fueron limitadas. Otros estudios han probado medidas de la conectividad funcional del hipocampo^{131,132}, o niveles de glutamato en la corteza cingulada anterior medidos con espectroscopia¹³³⁻¹³⁶, como biomarcadores potenciales de la respuesta al tratamiento, pero hasta ahora estos estudios solo han proporcionado apoyo para asociaciones estadísticas dentro de la muestra y están a la espera de una mayor validación. Este es también el caso de la MRI sensible a la neuromelanina¹¹², que se está probando actualmente¹³⁷ como biomarcador potencial de la respuesta al tratamiento, basándose en el trabajo previo de PET con dopamina¹³⁸. Aunque los niveles elevados de dopamina en el cuerpo estriado están relacionados con la respuesta al tratamiento antipsicótico^{139,140}, en ningún estudio prospectivo se ha evaluado su potencial utilidad como biomarcador de la respuesta al tratamiento. Esto está relacionado con la dificultad de implementar biomarcadores PET a gran escala y las limitadas opciones terapéuticas entre las que seleccionar, en el caso de que los pacientes no respondieran a los antipsicóticos utilizados actualmente, todos los cuales actúan sobre los receptores D2.

Recaída de psicosis

Otro problema importante en la esquizofrenia es la frecuencia y morbilidad de las recaídas, lo que subraya la necesidad de biomarcadores predictivos de este importante resultado clínico. Alrededor del 80% de pacientes con esquizofrenia recaerán al menos una vez durante el curso de su enfermedad, y muchos de estos pacientes recaerán numerosas veces^{141,142}. Las recaídas se correlacionan con un mayor peligro potencial para uno mismo o para los demás, y con disminuciones acumulativas en la respuesta al tratamiento^{142,143}.

Los fármacos antipsicóticos, además de mitigar los síntomas psicóticos agudos, son eficaces para prevenir las recaídas¹⁴⁴. Así, la recaída suele producirse tras la interrupción del tratamiento antipsicótico de mantenimiento¹⁴⁵, aunque muchos pacientes recaen durante el tratamiento de mantenimiento¹⁴⁶. Debido a que pueden existir diferencias fisiopatológicas en la recaída que se produce mientras los pacien-

tes están con o sin antipsicóticos, estos dos escenarios justifican líneas de investigación separadas¹⁴⁷. Los biomarcadores podrían permitir identificar a los individuos de bajo riesgo de recaída como candidatos para una interrupción supervisada del tratamiento de mantenimiento, y a los individuos de alto riesgo de recaída como individuos que requieren una intervención más intensiva y consistente¹⁴⁸. Hasta la fecha, la bibliografía sobre este tema es bastante limitada, y ningún biomarcador validado ha demostrado todavía valor predictivo. No obstante, los análisis exploratorios sugieren que el SCI puede ser claramente sensible a la recaída asociada a la interrupción del tratamiento¹²⁸, lo que anima a estudiarlo en el futuro como biomarcador potencial del riesgo de recaída, además de su utilidad en la predicción diagnóstica.

Disfunción cognitiva

Aunque hasta la fecha la mayoría de biomarcadores han tenido como objetivo predecir e intervenir sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, recientemente ha surgido el interés por desarrollar biomarcadores predictivos para intervenciones que aborden la disfunción cognitiva. La MMN se ha estudiado con este fin, basándose en su favorable fiabilidad test-retest^{149,150} y en la relación entre sus déficits y la disfunción cognitiva en la esquizofrenia¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

Hasta la fecha, ninguna investigación ha informado del rendimiento de la validación cruzada de la MMN en la predicción de la respuesta al tratamiento de entrenamiento cognitivo, pero varios estudios lo sugieren. Por ejemplo, un ensayo mostró que el cambio en la MMN tras 1 hora de entrenamiento cognitivo auditivo se asociaba con las mejoras finales observadas con un ciclo completo de tratamiento¹⁵². Otros dos estudios hallaron que los déficits de MMN basales predecían mayores ganancias en varios dominios cognitivos en respuesta a un tipo similar de entrenamiento^{153,154}. Así pues, los datos convergentes sugieren el potencial para desarrollar la MMN como biomarcador predictivo para los tratamientos de tipo cognitivo. Sin embargo, aún no se ha establecido la validez interna, sobre todo porque la MMN puede reflejar la duración de la enfermedad y el consumo de nicotina¹⁵⁵. Además, la utilidad de esta clase de biomarcadores dependerá en última instancia de la disponibilidad de intervenciones eficaces para la disfunción cognitiva en la esquizofrenia.

Otros resultados pragmáticos

Un aspecto crítico del éxito en el desarrollo de biomarcadores es su aplicación en el mundo real. Por ejemplo, el SCI se relacionó con la duración de la estancia hospitalaria¹²³, lo que habla de su efecto potencial en entornos clínicos del mundo real. Otros ejemplos tempranos incluyen un estudio que predice la interrupción del tratamiento sobre la base de los volúmenes del hipocampo del subcampo¹⁵⁶, en el que se informó que el volumen de la circunvolución dentada predijo la interrupción del tratamiento con un AUC de 0,75.

Sin embargo, como la implementación en el mundo real debe seguir otros pasos necesarios en el proceso de desarrollo de biomarcadores, la mayoría de biomarcadores potenciales no están listos para ser probados en entornos clínicos reales.

Biomarcadores predictivos de efectos secundarios de la medicación

La predicción de efectos secundarios del tratamiento, aunque muy importante, es probablemente uno de los objetivos más difíciles de los biomarcadores neurofisiológicos en la esquizofrenia. Esto se debe a que algunos efectos secundarios pueden deberse en parte a mecanismos no neuronales (p. ej., los antipsicóticos atípicos modulan los efectos de la insulina en los adipocitos¹⁵⁷), y algunos de los efectos secundarios más graves, como el síndrome neuroléptico maligno¹⁵⁸, son relativamente raros.

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se han estudiado los marcadores neuronales para el aumento de peso a partir de las observaciones de que los antipsicóticos atípicos pueden mejorar las activaciones de recompensa anticipatoria a la comida en el cuerpo estriado¹⁵⁹ y afectar al sistema histaminérgico hipotalámico¹⁶⁰. Algunos datos iniciales sugieren que la función estriatal puede predecir el aumento de peso inducido por antipsicóticos. Por ejemplo, en un ensayo con amisulprida en 69 pacientes en fase inicial, el aumento de peso se asoció con una baja activación del putamen derecho relacionada con la recompensa¹⁶¹. En otro ensayo clínico con 81 pacientes en fase inicial tratados con antipsicóticos atípicos, el volumen basal del putamen izquierdo y una menor conectividad sensoriomotora en reposo se correlacionaron con el aumento de peso¹⁶².

Así pues, esta área de desarrollo de biomarcadores se encuentra en una fase preliminar y requiere más trabajo. Del mismo modo,

otros efectos secundarios para los que las medidas neuronales pueden ser apropiadas, como la discinesia tardía¹⁶³, representan un objetivo potencial para el desarrollo futuro.

Resumen de biomarcadores para la esquizofrenia

Los esfuerzos recientes están avanzando en el desarrollo de biomarcadores para la esquizofrenia, particularmente en áreas clínicamente relevantes como la predicción de la conversión a psicosis en individuos de riesgo y la predicción de la respuesta al tratamiento en la psicosis aguda.

En el área de la predicción de conversión, hemos analizado ejemplos de algoritmos multimodales bien validados que incorporan información clínica y de MRI (y en algunos casos datos genéticos y de otro tipo), que han alcanzado la tercera fase de validación externa en el proceso de desarrollo de biomarcadores. En el ámbito de la predicción de la respuesta al tratamiento, también hemos analizado biomarcadores potenciales razonablemente bien desarrollados, principalmente los basados en la RMf de estado de reposo estriatal (FSA¹²³ y SCI¹²⁴), que muestran diferentes niveles de posibilidad de generalización en muestras externas.

Aunque ninguno de los biomarcadores potenciales revisados ha demostrado su utilidad clínica –la cuarta y última etapa del desarrollo de biomarcadores necesaria para su incorporación a la práctica clínica–, los biomarcadores potenciales destacados son motivo de optimismo. Para estos biomarcadores potenciales más prometedores, se recomiendan demostraciones definitivas de validez externa por parte de grupos independientes o mediante estudios internacionales a gran escala, seguidos de demostraciones de utilidad clínica. Invertir en estos estudios, en particular en aquellos que utilizan medidas relativamente accesibles (p. ej., MRI, PRS, RMf en reposo) para indicaciones clínicamente procesables (p. ej., predicción de conversión y respuesta al tratamiento) parece bien justificado, dada la evidencia de apoyo y el alto impacto potencial en la práctica clínica. Un mayor desarrollo de flujos de trabajo algorítmicos secuenciales multimodales con capacidad de disminuir los costes y la carga diagnóstica⁹⁶ también parece un área fructífera para trabajar en el futuro. Por último, dado que no hay garantías de que estos biomarcadores potenciales destacados muestren utilidad clínica, sigue estando justificado el desarrollo de otras medidas fiables, ampliamente accesibles y

bien motivadas (p. ej., MMN EEG y MRI sensible a la neuromelanina¹¹²) que actualmente se encuentran en las primeras fases.

Un biomarcador genético potencial es la PRS derivada de los últimos GWAS en esquizofrenia, que puede indexar diferencias sustanciales de responsabilidad entre individuos. Comparado con el percentil más bajo de PRS, el percentil más alto de PRS tiene un odds ratio para esquizofrenia de 39 (IC 95%: 29-53). Sin embargo, la utilidad clínica de la PRS como biomarcador diagnóstico es limitada, ya que la mediana del área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) es solo 0,72, lo que significa que la responsabilidad atribuida es insuficiente para predecir el diagnóstico en la población general¹⁶⁴.

BIOMARCADORES PARA LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad –que engloban fobias específicas, trastorno de ansiedad social, agorafobia, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad por separación y mutismo selectivo– son los trastornos mentales más frecuentes, con una prevalencia en 12 meses de 10-14%¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Estos trastornos generan una carga socioeconómica considerable¹⁶⁸, así como importantes costes asistenciales directos e indirectos¹⁶⁹. También son muy comórbidos entre sí y conllevan mayor riesgo de comorbilidad secuencial con la depresión¹⁷⁰ y los SUD¹⁷¹.

La psicoterapia cognitivo-conductual (TCC) y diversos fármacos psicotrónicos han demostrado su eficacia en los trastornos de ansiedad, pero la respuesta al tratamiento solo se consigue en la mitad o dos tercios de los casos¹⁷²⁻¹⁷⁴. En consecuencia, estos trastornos suelen seguir una evolución crónica, con una elevada tasa de recidiva (32,1%), e incluso pueden mostrar una resistencia estable al tratamiento (8,6%) a los nueve años de seguimiento¹⁷⁵.

Dada esta elevada carga y la limitada eficacia del tratamiento, es fundamental identificar biomarcadores válidos para los trastornos de ansiedad. Se han identificado múltiples mecanismos biológicos que pueden servir potencialmente como biomarcadores de la patogenia o de la respuesta al tratamiento con psicoterapia o farmacoterapia¹⁷⁶⁻¹⁸¹. A continuación, se presentan hallazgos seleccionados basados en ensayos genéticos, de neuroimagen, neuroquímicos, neurofisiológicos y/o neurocognitivos, que podrían conducir a biomarcadores con validación adicional.

Biomarcadores de susceptibilidad

Genéticos

Estudios de genes candidatos han revelado que las variantes genéticas *COMT* (rs4680, alelo G [val]), *NPSR1* (rs324981, alelo T), *TPH1* (rs1800532, genotipo AA), *HTR2A* (rs6313, alelo T) y *MAOA* (uVNTR, alelos largos) son las que participan más consistentemente en la patogenia del trastorno de pánico. Las variantes genéticas *OXTR* (p. ej., genotipo rs2254298 GG), *SLC6A4* (5HTTLPR, alelo corto [s]), *MAOA* (uVNTR, alelos largos) y *HTR1A* (rs6295, alelo G) están implicadas de forma más consistente en otros fenotipos de ansiedad¹⁸²⁻¹⁸⁵. Sin embargo, dado que la replicación ha sido en gran medida elusiva, los estudios de genes candidatos han dado paso en su mayoría a GWAS, un enfoque más potente e imparcial.

Los GWAS realizados en cooperación –como el consorcio ANGST (Estudio Neuro-Genético de Ansiedad), el Biobanco del Reino Unido y el estudio danés iPSYCH– han sugerido que varios polimorfismos de nucleótido único (SNP) en genes como *ESR1*, *GLRB*, *MYH15*, *NTRK2*, *PDE4B*, *RBFOX1*, *SATB1*, *TMEM132D*, *TMEM106B*, y un locus de ARN no codificante asociado al gen *CAMKMT*, están relacionados con rasgos de ansiedad, síntomas de ansiedad actuales o trastornos de ansiedad en el curso de la vida¹⁸⁶. El mayor GWAS de rasgos de ansiedad realizado hasta la fecha, utilizando el conjunto de datos del Programa del Millón de Veteranos, identificó asociaciones genómicas significativas con la puntuación del Trastorno de Ansiedad Generalizada de 2 ítems (GAD-2) cerca de genes implicados en la regulación global de la expresión génica (*SATB1*) y el receptor de estrógenos alfa (*ESR1*)¹⁸⁷. Se trata de pistas prometedoras, pero los efectos requieren confirmación a medida que se reúnen más datos.

Dada la estrecha interacción de factores genéticos con influencias ambientales en la patogenia de los trastornos de ansiedad, los estudios están probando cada vez más los efectos de la interacción gen-ambiente (GxA) utilizando tanto genes candidatos (p. ej., *RGS2*¹⁸⁸) como enfoques de todo el genoma^{e.g.,189}. Estos también han obtenido resultados iniciales, pero hasta ahora no replicados. El concepto GxA se ha ampliado recientemente para incluir una dimensión de “afrentamiento”, dando lugar a un modelo tridimensional (GxAxA). Por ejemplo, se ha demostrado que la variante genética del receptor del neuropéptido S (*NPSR1*), la adversidad temprana y los factores de

afrentamiento tienen un efecto interactivo sobre la ansiedad como rasgo, de modo que el afrontamiento adaptativo compensa los, en otras condiciones, efectos nocivos de una constelación de riesgo de GxE¹⁹⁰.

Por último, cada vez hay más evidencia de la existencia de mecanismos epigenéticos que pueden servir de puente entre los niveles genético y ambiental¹⁹¹. Por ejemplo, se han asociado patrones alterados de metilación del ADN en los genes *MAOA*, *OXTR*, *TBNF*, *NET*, *GADI1*, *CRHR1* y *NR3C1* con el trastorno de pánico o el trastorno de ansiedad social^{192,193}. Además, los estudios de asociación epigenómica a gran escala (EWAS, por sus siglas en inglés) en el trastorno de pánico y el trastorno de ansiedad social, que aún no han sido concluidos, apuntan sugestivamente a una alteración de la metilación del ADN en genes de riesgo no identificados previamente¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Dado la pequeña magnitud del efecto de las variantes genéticas individuales, una combinación de marcadores genéticos, epigenéticos y otros moleculares podría ser más informativa que los datos genéticos o epigenéticos por sí solos. Por ejemplo, a medida que el campo madure, podrían desarrollarse PRS para los trastornos de ansiedad como las utilizadas para predecir el curso de la enfermedad en la esquizofrenia¹⁹⁸. Una advertencia importante en los estudios epigenéticos es que se han basado en gran medida en tejidos periféricos (con excepción de las investigaciones en muestras *post mortem*), y los cambios epigenéticos en tejidos periféricos no proporcionan evidencia directa de cambios en el sistema nervioso central¹⁹⁹. Sin embargo, aportando algo de optimismo, los estudios en los que se han comparado tejidos periféricos y centrales han revelado a menudo un considerable solapamiento funcional¹⁹².

Neuroimágenes

Se han llevado a cabo numerosos estudios estructurales y relacionados con tareas de RMf, PET, SPECT y MRI en los trastornos de ansiedad. Los estudios estructurales no han proporcionado resultados consistentes, en cuanto a regiones o direccionalidad. En los estudios funcionales, se ha observado una alteración de la activación cerebral en la “red del miedo” en respuesta a palabras o imágenes con contenido relacionado con la ansiedad o el miedo. Esto incluye tanto un aumento como una disminución de la actividad relevante para el control inhibitorio en la corteza orbitofrontal y en la corteza prefrontal dorsolateral, dorsomedial

y ventrolateral, así como un aumento de la actividad en estructuras límbicas como la amígdala, ínsula, corteza cingulada anterior, núcleo del lecho de la estría terminal (BNST) y cuerpo estriado. El BNST puede estar implicado en la ansiedad sostenida más que en la ansiedad fásica^{180,200}.

Ha surgido evidencia particularmente consistente de un aumento de la reactividad de la amígdala ante estímulos emocionales negativos en combinación con un control prefrontal insuficiente²⁰¹. Sin embargo, una limitación interpretativa es que este fenotipo de activación tiende a observarse en todos los trastornos de ansiedad, relacionados con el estrés y el estado de ánimo, lo que limita su valor como biomarcador capaz de distinguir entre presentaciones clínicas.

Ensayos psicofisiológicos y retos

En general, los trastornos basados en el “miedo” suelen caracterizarse por una mayor reactividad fisiológica a los estímulos de amenaza destacados, medida mediante la respuesta de conductancia cutánea, el sobresalto potenciado por el miedo, la pupilometría, el cortisol, la alfa-amilasa o la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por el contrario, los trastornos relacionados con la “ansiedad” se caracterizan a menudo por un patrón más atenuado de reactividad fisiológica utilizando estos mismos ensayos²⁰². Se trata de una disociación potencialmente notable que respalda la idea de que estas mediciones biológicas pueden ser, al menos en parte, específicas de un trastorno y desarrollarse como biomarcadores potenciales.

Un estudio longitudinal ejemplar demostró la utilidad de la negatividad relacionada con el error (ERN) como biomarcador electrofisiológico específico, aunque no muy sensible, para predecir la primera aparición de TAG en el curso de 1,5 años en niñas adolescentes: la ERN aumentaba las probabilidades de aparición de TAG a 1,64 incluso después de controlar los factores de riesgo clínicos²⁰³. También hay evidencia de que la alteración de la sensibilidad interoceptiva es un marcador o mecanismo de los trastornos de ansiedad²⁰⁴: por ejemplo, la hipersensibilidad al dióxido de carbono (CO₂) introducido durante una prueba de laboratorio se ha propuesto como un marcador predictivo relativamente específico y heredable de posteriores ataques de pánico, pero no necesariamente de trastorno de pánico, durante un seguimiento a largo plazo^{205,206}.

También existen pruebas farmacológicas que pueden servir como biomarcadores de

riesgo o de diagnóstico, sobre todo en el trastorno de pánico. En un estudio, una prueba con yohimbina aumentó los síntomas de pánico en pacientes con trastorno de pánico más que en controles sanos, y el alcance de los síntomas inducidos por la yohimbina en los pacientes (pero no en los controles) se correlacionó con una medida de rasgo que evaluaba el miedo a la ansiedad observable públicamente²⁰⁷. De forma similar, otro estudio demostró que la m-clorofenil-piperazina (mCPP) provocaba síntomas de pánico en pacientes con trastorno de pánico, pero no en los que padecían trastorno de ansiedad social generalizada²⁰⁸, lo que demuestra cierta especificidad diagnóstica. Por último, el tetrapéptido de colecistocinina (CCK-4) induce síntomas de pánico en individuos con trastorno de pánico con mayor frecuencia que en controles sanos²⁰⁹, y el grado de expresión de los síntomas parece ser dosis-dependiente²¹⁰.

Biomarcadores predictivos de la respuesta terapéutica

Genéticos

La variante 5-HTTLPR/rs25531 en el gen *SLC6A4* se ha explorado ampliamente en el contexto de los estudios de psicoterapia-genéticos de los trastornos de ansiedad, que sin embargo han mostrado resultados mixtos. Un reciente metaanálisis que incorporó 10 muestras independientes con un total de 2.195 pacientes no pudo confirmar un papel de esta variante genética en la moderación del efecto de la TCC sobre los resultados del trastorno de ansiedad²¹¹. Del mismo modo, estudios limitados en los que se investigaron otros genes relacionados con la serotonina (p. ej., *HTR1A*, *HTR2A*, *MAOA*, *TPH*, *TPH2*), con la dopamina/noradrenalina (p. ej., *COMT*, *DRD2*, *DAT1*) o el factor neurotrófico (*TBNF*, *NGF*) no informaron de resultados consistentemente reproducibles²¹². El mayor metaanálisis de GWAS genético-terapéutico sobre la respuesta al tratamiento con TCC en adultos con trastornos de ansiedad o trastorno depresivo mayor y en niños con trastornos de ansiedad (total N=2.724) no detectó ninguna asociación suficientemente sólida de la variación genética con el resultado del tratamiento²¹³. Por último, algunos estudios recientes se han centrado en los posibles predictores epigenéticos de la respuesta a la psicoterapia en los trastornos de ansiedad, apuntando sobre todo a un papel potencial de los patrones predictivos de metilación del ADN en los genes *MAOA*, *SLC6A4* y *FKBP5*¹⁹².

Los estudios farmacogenéticos en los trastornos de ansiedad han investigado genes candidatos implicados en la farmacocinética (es decir, disponibilidad, metabolismo y degradación del fármaco), como *CYP2D6* y *CYP2C19*, o genes candidatos implicados en la farmacodinámica (es decir, receptores, transportadores) de los sistemas de serotonina, dopamina y noradrenalina; eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA); vías del estrés; y factores neurotróficos. Hasta ahora, los resultados no han sido concluyentes^{186,214}. Un estudio utilizó una prueba disponible comercialmente (*NeuroIDgenetix*®) en TAG²¹⁵, pero las pruebas farmacogenéticas patrocinadas por la industria aún no se han implantado en la práctica clínica diaria. Por lo que sabemos, hasta la fecha solo en un GWAS se han investigado los marcadores genéticos de la respuesta al tratamiento con venlafaxina en TAG, pero no hubo ninguna asociación significativa en todo el genoma²¹⁶. La investigación fármaco-epigenética en el campo de la ansiedad se encuentra aún en sus inicios y todavía no ha arrojado ningún resultado prometedor¹⁹³.

Neuroimágenes

Una revisión sistemática de 17 estudios sobre marcadores de neuroimagen que predicen la respuesta a la psicoterapia en los trastornos de ansiedad reveló la evidencia más convincente de: a) un aumento mayoritario de la actividad de la corteza cingulada anterior dorsal antes del tratamiento durante tareas relevantes de RMf (p. ej., procesamiento/emparejamiento facial emocional, anticipación de imágenes emocionales o condicionamiento diferencial del miedo); y b) aumento del acoplamiento de la corteza cingulada anterior-amígdala en estado de reposo²¹².

Del mismo modo, un metaanálisis cuantitativo de estudios de RMf basados principalmente en tareas de procesamiento y regulación de emociones mostró que el aumento de la actividad de la corteza cingulada anterior dorsal estaba relacionado con la respuesta a la TCC en 17 conjuntos de datos que incluían 442 pacientes con diversos trastornos de ansiedad y estrés²¹⁷. Este metaanálisis reveló además asociaciones entre la respuesta al tratamiento y activaciones que abarcaban las redes más amplias de saliencia e interocepción (es decir, que comprendían no solo la corteza cingulada anterior dorsal, sino también la circunvolución frontal inferior derecha, la corteza insular anterior y la corteza prefrontal dorsomedial). Un subanálisis restringido a pacien-

tes con trastorno de ansiedad social reveló correlaciones positivas entre la respuesta a la TCC y la actividad del opérculo rolándico bilateral, la corteza cingulada anterior subgenual, la circunvolución precentral derecha, la corteza prefrontal dorsolateral derecha, el área motora suplementaria derecha y la corteza cingulada posterior²¹⁷.

Quizá el más prometedor de todos sea el primer estudio multimodal que integra datos clínicos con datos de imágenes en estado de reposo y conectómicas cerebrales estructurales mediante un enfoque de aprendizaje automático que predijo el resultado de la TCC en un solo sujeto en el trastorno de ansiedad social con una precisión del 84%; el poder predictivo mejoró cinco veces en comparación con las medidas clínicas de gravedad y las medidas conectómicas individuales por sí solas²¹⁸. En otros estudios se han examinado posibles biomarcadores de neuroimagen de la respuesta a la farmacoterapia. Un estudio ejemplar de RMf en el trastorno de ansiedad social, en el que se aplicó la Tarea de Interferencia Multi-Fuente, reveló que una mayor reactividad de la corteza cingulada anterior dorsal antes del tratamiento predecía una mejor respuesta a la psicoterapia combinada y al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), con una precisión del 83%²¹⁹. En un estudio piloto de pacientes con el mismo diagnóstico, una mayor actividad basal en las partes anterior y lateral de la corteza temporal izquierda y en la parte lateral de las regiones frontales medias izquierdas, medida mediante SPECT HMPAO con Tc-99m, predijo la falta de respuesta tras una pauta de seis a ocho semanas de citalopram²²⁰.

También en el trastorno de ansiedad social, un estudio con TEP detectó patrones de coactivación negativos de la amígdala izquierda/corteza cingulada anterior radial basados en tareas y patrones de coactivación positivos de la amígdala izquierda/corteza prefrontal dorsomedial en pacientes que respondían a ISRS. Sin embargo, este estudio y otras investigaciones comparables en otros fenotipos del trastorno de ansiedad aplicaron un diseño longitudinal pre-post y, por tanto, siguieron un enfoque de estudio mecanicista en lugar de predictivo^{véase221}.

En el TAG, una respuesta favorable al tratamiento de ocho semanas con venlafaxina se predijo por una mayor actividad de la corteza cingulada anterior rostral y una menor actividad de la amígdala en respuesta a caras temerosas, y por una mayor actividad de la corteza cingulada anterior pregenual en anticipación de imágenes aversivas y neutras^{222,223}.

Otras medidas

Los marcadores cardiovasculares –incluida la frecuencia cardiaca tónica y/o fásica, la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la presión arterial– así como los marcadores del sistema adrenérgico –incluida la densidad de adrenocéptores y los niveles plasmáticos de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG)– se han propuesto como marcadores potenciales de la respuesta a la TCC. Sin embargo, los estudios que han puesto a prueba estos ensayos biológicos han utilizado en gran medida diseños de estudio subóptimos y/o se han basado en tamaños de muestra limitados²¹². Por lo tanto, aún no se ha determinado su potencial como biomarcadores de los trastornos de ansiedad.

Resumen de biomarcadores del trastorno de ansiedad

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha no han logrado identificar biomarcadores válidos de la patogenia del trastorno de ansiedad o de la respuesta al tratamiento. Solo en unos pocos estudios se ha evaluado realmente la sensibilidad, especificidad o valores predictivos positivos/negativos^{203,218,219,224,225}, y son potencialmente procesables. Por ejemplo, la ERN mostró una precisión general modesta en la predicción de un futuro TAG, con un AUC de 0,60; pero las elevaciones marcadas de ERN fueron bastante informativas sobre el riesgo, y predijeron la aparición por encima y más allá de los factores de riesgo clínicos²⁰³. En particular, dado que el EEG puede utilizarse ampliamente en la práctica clínica y que el marcador ERN es maleable mediante el entrenamiento de modificación del sesgo de atención²²⁶, podría ser un marcador de riesgo prometedor y practicable del TAG.

Algunos resultados de RM basados en tareas también han mostrado una predicción satisfactoria de la respuesta al tratamiento^{218,219,224,225}. Los biomarcadores basados en métodos de neuroimagen conectómica (RMf en estado de reposo, RM en difusión)²¹⁸ podrían ofrecer algunas ventajas adicionales sobre los marcadores de mapeo de activación, ya que las mediciones basadas en la conectómica pueden adquirirse de forma más consistente y fiable en distintos entornos, son independientes de los factores de confusión en el rendimiento de la tarea y pueden realizarse incluso en bebés²¹⁸. No obstante, cabe señalar que los biomarcadores basados en la RM podrían resultar menos viables clínicamente que los basados en la

neurofisiología, ya que la tecnología de RMf y la experiencia en el análisis son actualmente costosos y normalmente solo están disponibles en grandes centros académicos.

Aparte de las escasas excepciones ilustradas anteriormente, la mayoría de estudios comunicaron los hallazgos de forma meramente correlacional o asociativa, y no evaluaron la sensibilidad, especificidad o valores predictivos positivos/negativos. De acuerdo con los criterios para el descubrimiento de biomarcadores¹¹, los marcadores de la patogenia y el tratamiento del trastorno de ansiedad propuestos hasta la fecha permanecen en fase 1 (“identificación del objetivo”) y no han descartado explícitamente factores de confusión como el estrés, la comorbilidad, la actividad física y/o la medicación psicotrópica (fase 2, “validación interna”). La mayoría de los hallazgos disponibles en la actualidad también requieren la replicación en muestras de validación independientes de las muestras de descubrimiento (fase 3, “validación externa”), y están pendientes de pruebas en ensayos que demuestren su “utilidad clínica” (fase 4). Por lo tanto, su potencial sigue sin estar claro²²³.

BIOMARCADORES EN EL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Se ha desarrollado una bibliografía específica sobre los biomarcadores de TEPT. Esta investigación suele operacionalizar el estrés postraumático con puntuaciones continuas en medidas como la PTSD Checklist (PCL-5)²²⁷. Las farmacoterapias mejor establecidas para TEPT son los ISRS, pero su eficacia es limitada²²⁸. En consecuencia, la investigación de TEPT se ha centrado en el desarrollo de biomarcadores de susceptibilidad y de diagnóstico.

Genéticos

Los GWAS han revelado que las contribuciones de los polimorfismos genéticos individuales al TEPT son muy pequeñas²²⁹. Por ejemplo, en el mayor GWAS realizado hasta la fecha (48.221 individuos con TEPT y 217.223 sin TEPT), la magnitud de efecto del principal polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) fue trivial (odds ratio, OR=1,06)²³⁰. Sin embargo, las PRS que combinan los efectos de cientos de miles de SNP muestran efectos significativos, aunque moderados. El PRS más fuerte se correlacionó en $r=0,20$ con la puntuación de la PTSD Checklist para el DSM-5 (PCL-5).

Es probable que esta estimación sea optimista, ya que se evaluó mediante replicación interna. Otros estudios han observado magnitudes de efecto de $r=0,10$ a $r=0,16$ en muestras independientes utilizando una versión anterior de esta PRS^{231,232}.

Neuroimágenes

En numerosos estudios de neuroimagen se han investigado posibles biomarcadores de TEPT, pero han arrojado resultados dispares, debido también al pequeño tamaño de las muestras²³³. Los metaanálisis han revelado claros vínculos del TEPT con menor volumen del hipocampo, la amígdala y el cerebro total, y menor conectividad estructural del cuerpo caloso^{234,235}. En pocos estudios se han examinado otras regiones, por lo que las conclusiones sobre ellas son menos fiables. Además, los metaanálisis son vulnerables al sesgo de publicación (p. ej., estudios primarios informan solo sobre las regiones en las que se encontraron efectos significativos).

Los mega-análisis pueden abordar esta limitación agrupando datos a nivel de vóxel de múltiples muestras para realizar análisis de todo el cerebro y presentar una imagen no sesgada de los correlatos neuronales. El consorcio Mejorando la Genética de Neuroimágenes a través del Meta-Análisis (ENIGMA) realizó un mega-análisis del volumen cortical comparando 1.379 personas con TEPT con 2.192 sin TEPT²³⁶. Se encontraron diferencias significativas en 21 regiones, y todas mostraron un menor volumen en TEPT, pero la mayor diferencia de grupo fue de solo 0,17 desviaciones estándar (DE). En otro estudio de ENIGMA se examinaron los volúmenes subcorticales en 794 individuos con TEPT y 1.074 sin TEPT²³⁷. El volumen del hipocampo era inferior en el TEPT en 0,17 DE. El volumen de la amígdala y el volumen total del cerebro también eran menores, pero estas diferencias no alcanzaron significación. También se realizó un mega-análisis de ENIGMA sobre la conectividad estructural en 1.426 personas con TEPT y 1.621 sin TEPT²³⁸. Solo surgieron diferencias significativas en una región, el tapetum del cuerpo caloso, donde la conectividad estructural fue inferior en el TEPT en 0,11 DE.

En general, estos estudios de ENIGMA utilizaron una metodología rigurosa, y la alineación con metaanálisis anteriores aumenta aún más la confianza. Sin embargo, sus resultados aún no han sido confirmados en estudios independientes suficientemente potentes, y su relevancia para el desarrollo de biomarcadores de susceptibilidad, pre-

dicción o respuesta al tratamiento es cuestionable.

Dado que los vínculos entre el TEPT y la morfología estructural regional son débiles, al menos para las modalidades de neuroimagen estándar, una posible vía de mejora es la combinación de regiones o vóxeles en una biofirma compuesta, especialmente mediante técnicas de aprendizaje automático. Los compuestos fiables probablemente requerirán muestras de mayor tamaño que las disponibles actualmente para TEPT. Por ejemplo, la investigación para estimar la edad de un participante a partir de MRI reveló que una biofirma desarrollada en una muestra de 35.474 individuos se correlacionaba en $r=0,69$ con la edad en una muestra independiente²³⁹. El rendimiento de esta biofirma fue proporcional al tamaño de la muestra utilizada para desarrollarla, aunque la mayor parte del aumento se produjo en el tamaño de la muestra de 5.000.

Biomarcadores periféricos

Se han explorado numerosas medidas periféricas como biomarcadores potenciales de TEPT, y nosotros solo consideramos las más estudiadas.

Las investigaciones psicofisiológicas han relacionado el TEPT con el funcionamiento del sistema nervioso autónomo. Los metaanálisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la arritmia sinusal respiratoria hallaron diferencias entre personas con y sin TEPT de 0,16 a 0,50 DE^{240,241}, aunque parte de esta señal puede deberse a posibles factores de confusión como el bajo nivel socioeconómico o las comorbilidades físicas. Otro posible marcador es la respuesta de sobresalto a una sonda acústica (es decir, un sonido fuerte y repentino) cuando la persona espera un peligro (p. ej., una posible descarga eléctrica) (sobresalto potenciado por el miedo). Este paradigma produce diferencias fiables en la magnitud del sobresalto entre condiciones de peligro y de seguridad, pero la relación con el TEPT no está clara. Parece que algunos pacientes con TEPT muestran potenciación, mientras que otros son indistinguibles de los participantes sanos²⁴². Esto pone en duda que el sobresalto potenciado por el miedo sea un biomarcador viable.

La investigación de biomarcadores también se ha centrado en el desarrollo de ensayos pertinentes a partir de sangre, orina y saliva. La evidencia sugiere que estos ensayos son sustitutos informativos, aunque imperfectos, del tejido cerebral²⁴³⁻²⁴⁶. Inicialmente, los estudios de tejidos peri-

féricos se centraron en marcadores potenciales, como el cortisol y los marcadores de inflamación^{247,248}. En estos estudios se informó sobre un aumento de la inflamación en el TEPT, pero los hallazgos fueron bastante contradictorios y pueden haberse confundido con comorbilidades físicas.

Los estudios ómicos pretenden investigar los tejidos de forma exhaustiva. El estudio más amplio sobre el metiloma incluyó 878 participantes con TEPT y 1.018 sin TEPT, y mostró cuatro puntos de metilación significativos, todos ellos en el gen *AHRR*²⁴⁹. Dos de estos sitios se replicaron en una muestra independiente²⁵⁰. Sin embargo, la diferencia entre grupos fue pequeña incluso para el sitio más importante, y no se intentó una firma de metilación compuesta.

El mayor estudio sobre el transcriptoma incluyó datos de 977 participantes y no mostró ninguna asociación significativa entre TEPT y la expresión de genes individuales²⁵¹. Sin embargo, no se intentó desarrollar una firma transcriptómica. Dos estudios previos construyeron tales firmas y observaron una precisión moderada, con un AUC de 0,64 a 0,76^{252,253}, pero ninguna de las firmas se evaluó en una muestra independiente.

La proteómica es una nueva modalidad en la investigación de TEPT. El estudio más completo realizado hasta la fecha incluyó 276 proteínas plasmáticas y mostró vínculos significativos entre numerosas proteínas y TEPT²⁵⁴. Una firma multiproteica mostró una asociación moderada con TEPT dentro de la muestra, pero estos resultados requieren replicación.

Resumen de los biomarcadores de TEPT

La PRS para TEPT ha superado las tres primeras fases de desarrollo de biomarcadores. Es una medida informativa de susceptibilidad, fiable y no invasiva. Sin embargo, sus vínculos con TEPT son demasiado débiles para ser útiles en el ámbito clínico. Aunque el rendimiento de la PRS mejora con el aumento del tamaño de las muestras de descubrimiento, es poco probable que alcance el nivel necesario para su utilidad clínica. No obstante, puede llegar a ser útil cuando se combina con factores de riesgo clínicos y demográficos²⁵⁵.

Los demás biomarcadores potenciales necesitan una replicación rigurosa y un control cuidadoso de los factores de confusión. Además, sus vínculos con TEPT son bastante débiles. Es necesaria la integración de datos de todo el cerebro, el metiloma, el transcriptoma y el proteoma para mejorar la

magnitud de efecto y la replicabilidad. Sin embargo, este enfoque requiere muestras de gran tamaño.

BIOMARCADORES EN LOS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Los trastornos del estado de ánimo (TDM y TB) se encuentran entre las enfermedades más prevalentes y costosas¹⁶⁷, por lo que el desarrollo de biomarcadores clínicamente procesables es un objetivo terapéutico y de investigación fundamental. Las primeras investigaciones sobre biomarcadores en los años setenta y ochenta se centraron en los niveles urinarios de varios metabolitos de catecolaminas, medidas de la actividad de la monoaminoxidasa plaquetaria y la función del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA)^{256,257}, con resultados no concluyentes.

Las modalidades de neuroimagen, como la encefalografía gaseosa, se utilizaron ya en la década de 1950²⁵⁸, y los métodos de imagen estructural se emplearon cada vez más durante la década de 1980 en intentos de definir las principales diferencias estructurales y volumétricas en los cerebros de individuos que sufren trastornos del estado de ánimo²⁵⁹. El uso de la neuroimagen en los trastornos del estado de ánimo aumentó drásticamente en popularidad en los últimos 20 años, con la introducción de técnicas novedosas mínimamente invasivas de RM y RM estructural que permiten investigaciones estructurales, funcionales y neuroquímicas. Estas modalidades emergentes se combinaron con nuevos conceptos fisiopatológicos y de tratamiento, como la patología neuroinflamatoria, las contribuciones neurometabólicas a los trastornos del comportamiento, los trastornos basados en circuitos/redes y los tratamientos que potencian la neuroplasticidad. El campo de la genética psiquiátrica también ha aprovechado los avances técnicos y conceptuales para realizar estudios cada vez más amplios destinados a identificar la variación genética que contribuye al riesgo de enfermedad y a la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, a pesar de décadas de trabajo para tratar de identificar herramientas y procedimientos diagnósticos clínicamente significativos, ha habido un progreso limitado en el desarrollo de biomarcadores que ayuden de manera significativa en el diagnóstico, pronóstico o personalización de las opciones de tratamiento para los trastornos del estado de ánimo. A continuación, presentamos una visión general del estado actual del conocimiento.

Biomarcadores de susceptibilidad

Genéticos

La esperanza de identificar biomarcadores genéticos para los trastornos del estado de ánimo se ve reforzada por la clara evidencia epidemiológica de factores hereditarios que contribuyen a estos trastornos, como el nivel moderado de contribución genética hallado en el Estudio Escocés de Salud Familiar para el TDM²⁶⁰, y las estimaciones de heredabilidad de aproximadamente 70-90% para el TB²⁶¹. Sin embargo, la identificación de contribuciones genéticas específicas a estos trastornos ha resultado ser extremadamente difícil.

Varios GWAS de gran tamaño realizados recientemente han proporcionado nueva información sobre la genética de los trastornos del estado de ánimo. Por ejemplo, un estudio GWAS identificó 17 loci –relacionados con aspectos de la función cerebral que van desde la neurotransmisión excitatoria hasta las funciones de la columna vertebral/dendrita neuronal– que estaban asociados con fenotipos depresivos en ~114.000 personas²⁶². Estos hallazgos coinciden en general con un metaanálisis de estudios *post mortem*, en el que se informó de niveles más bajos de proteína sináptica o ARNm en TDM y TB (niveles de proteína de SNAP25, PSD95 y syntaxina en TDM, y niveles de ARNm de PSD95 en TB)²⁶³.

Los GWAS más recientes, con muestras cada vez más grandes, siguen ampliando el número de aciertos significativos en todo el genoma^{264,265}. Estos amplios estudios aportan evidencia adicional de que la genética de los mapas de depresión está relacionada con la estructura genética más amplia de los trastornos mentales y la cognición. Además, se ha descubierto que las firmas transcripcionales en el TDM son específicas de género^{266,267}, sugiriendo un importante campo de investigación adicional.

En un estudio GWAS en ~42.000 pacientes se identificaron 15 genes relacionados con el TB²⁶⁸. Sin embargo, el patrón que emerge de forma más consistente es que el TB comparte muchos factores de riesgo genéticos débiles comunes con el TDM y la esquizofrenia²⁶⁹. En última instancia, parece probable que cada uno de estos genes tenga un pequeño impacto en la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo, y la progresión hacia el trastorno dependerá en gran medida de las interacciones con factores ambientales, como el estrés incontrolable (percibido).

Neuroimágenes

Gran parte de la investigación de neuroimagen relacionada con la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo parece ser paralela a los efectos del estrés en el sistema nervioso central. Los grandes metaanálisis de los correlatos estructurales de los trastornos del estado de ánimo muestran reducciones de volumen en las áreas comúnmente asociadas con la respuesta al estrés, incluyendo hipocampo y lóbulo frontal²⁵⁹.

El gran estudio multicéntrico del consorcio ENIGMA, que incluye ~2.000 participantes, halló un volumen reducido del hipocampo, menor espesor cortical en múltiples regiones y alteraciones de la sustancia blanca en el TDM²⁷⁰. Al igual que los estudios genéticos, los resultados del estudio ENIGMA indican efectos globales relativamente pequeños y anomalías comunes en TDM, TB y esquizofrenia, por lo que es poco probable que las medidas resulten útiles para proporcionar biomarcadores de diagnóstico a nivel individual. Sin embargo, trabajos más recientes que utilizan técnicas de PET y RM pueden estar descubriendo los correlatos citoarquitectónicos de los hallazgos estructurales anteriores, al demostrar reducciones de la densidad sináptica en el TDM²⁷¹.

Los estudios de imágenes funcionales, realizados en reposo o durante la ejecución de tareas emocionales o cognitivas, han aumentado drásticamente en la última década. Aunque estos estudios han proporcionado apoyo a las contribuciones de circuitos y redes a la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, pocos hallazgos distinguen de forma fiable los trastornos del estado de ánimo de otras afecciones²⁷², de forma similar a los hallazgos estructurales y genéticos descritos anteriormente. En general, la disfunción prefrontal puede ser un rasgo característico de los trastornos del estado de ánimo, mientras que el aumento de la activación en regiones límbicas como la corteza cingulada anterior y la amígdala puede estar asociado con la expresión de los síntomas²⁷³. Sin embargo, la medicación y la presencia de afecciones comórbidas –como la ansiedad o el abuso de sustancias– pueden afectar a estos resultados. Se necesita mucho más trabajo tanto a nivel técnico como conceptual antes de que las imágenes funcionales puedan tener aplicaciones clínicas más directas en los trastornos del estado de ánimo.

Los hallazgos de los estudios de MRI distan mucho de ser consistentes o concluyentes, y a menudo se ven complicados por la heterogeneidad metodológica y técnica. No obstante, han aportado evidencia que

sugiere la implicación de sistemas neurotransmisores de aminoácidos, incluidos GABA y glutamato, en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo²⁷⁴⁻²⁷⁷. De nuevo, estos hallazgos no parecen ser patognómicos de estos trastornos, sino comunes a una serie de afecciones psiquiátricas²⁷⁸⁻²⁸².

Los primeros estudios de MRI también sugieren que los efectos fisiopatológicos relacionados con el estrés oxidativo contribuyen a los trastornos del estado de ánimo. La más reciente MRI de protones ha permitido cuantificar las concentraciones de glutatión en el cerebro, lo que permite realizar investigaciones *in vivo* de la neuroquímica del estrés oxidativo²⁸³. Aunque hasta la fecha solo se ha completado un número limitado de estudios de MRI, existen indicios de una reducción de las medidas de glutatión en pacientes con trastornos del estado de ánimo en comparación con controles sanos, con posibles diferencias entre TDM y TB²⁸⁴, y asociaciones regionales específicas con la anhedonia en TDM²⁸⁵. Más recientemente, se ha descubierto que las concentraciones de glutatión en la corteza cingulada anterior están inversamente correlacionadas con las puntuaciones de depresión y las hiperintensidades de la sustancia blanca asociadas a la infección por COVID-19, sugiriendo además un vínculo entre neuroinflamación, estrés oxidativo y el estado de ánimo²⁸⁶.

En resumen, la aparición de nuevas técnicas de MRI ha permitido exploraciones únicas *in vivo* relacionadas con la neuroquímica, el metabolismo cerebral y la neuroenergética de los trastornos del estado de ánimo. Si bien varias limitaciones técnicas y metodológicas de los estudios existentes impiden llegar a conclusiones firmes sobre las relaciones con la susceptibilidad a los trastornos del estado de ánimo, los datos emergentes coinciden en general con los modelos en roedores y los estudios *post mortem*^{287,288}, y con las predicciones de grandes estudios genéticos que muestran efectos sobre la densidad sináptica y las vías excitatoria/inhibidora de los neurotransmisores^{265,268}, y pueden reflejar la reducción de la densidad sináptica observada en el TDM²⁷¹. Sin embargo, las técnicas utilizadas hasta la fecha no son significativamente útiles para proporcionar marcadores de pronóstico o para diferenciar fenotipos clínicamente relevantes de los trastornos del estado de ánimo.

Biomarcadores periféricos

En el curso de los años, se ha empleado infinidad de medidas periféricas para intentar

captar el funcionamiento de los neurotransmisores monoaminérgicos, con éxito limitado o nulo para modificar los enfoques de diagnóstico o tratamiento. Sin embargo, los enfoques metabolómicos desarrollados más recientemente permiten realizar mediciones dinámicas de un gran número de metabolitos en el curso del tiempo. Los metaanálisis de estos estudios han hallado varias anomalías metabólicas asociadas a los trastornos del estado de ánimo, como la disminución de los niveles de triptófano, ácido quinurénico y quinurenina, y el aumento de los niveles de glutamato en pacientes con TDM. Los análisis de vías y redes de estos datos indican alteraciones del metabolismo de aminoácidos y lípidos, especialmente la vía de triptófano-quinurenina y el metabolismo de ácidos grasos²⁸⁹. En general, estos hallazgos apoyan la implicación de varios procesos fisiopatológicos, como los sistemas de señalización celular, los componentes de la membrana celular, varios sistemas neurotransmisores, la regulación hormonal, los moderadores del ritmo circadiano y del sueño, así como la inflamación y factores inmunológicos. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido asociar ninguna anomalía específica con diferencias clínicamente significativas.

En las últimas cinco décadas también se han estudiado las medidas periféricas del eje HPA en un gran número de pacientes. En general, los resultados indican una hiperactividad del eje HPA en la depresión, proporcionando evidencia de un vínculo entre el TDM y enfermedades comórbidas como diabetes, demencia y enfermedad coronaria, especialmente en pacientes de mayor edad y pacientes hospitalizados más gravemente deprimidos con rasgos melancólicos o psicóticos²⁹⁰. Sin embargo, los resultados son bastante heterogéneos y las magnitudes de efecto son modestas, lo que limita la utilidad de estas medidas como herramientas de diagnóstico²⁹¹.

En un número relativamente grande de estudios, realizados en las dos últimas décadas, se han examinado las medidas periféricas de factores neurotróficos relevantes. Gran parte de estos trabajos han demostrado una relación entre las medidas periféricas anormalmente bajas del factor neurotrófico derivado del cerebro (TBNF) y los trastornos del estado de ánimo. La reducción de los niveles plasmáticos y séricos de TBNF es frecuente en pacientes deprimidos y puede alterarse con la respuesta al tratamiento^{292,293}. Aunque encaja perfectamente con los datos que sugieren que la expresión y función del gen TBNF contribuyen a la fisiopatología de los comportamientos depresivos, estos

hallazgos carecen de especificidad y existen notables inconsistencias en la investigación relacionada con los cambios en la expresión génica en estudio de humanos y roedores²⁹⁴.

También ha aumentado con el tiempo el interés por los marcadores periféricos de la función inmunitaria y la inflamación. Las anomalías en varios marcadores de inflamación –incluidos la proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)– se observan sistemáticamente en la depresión mayor, a menudo con efectos de tamaño medio. Sin embargo, la especificidad y selectividad de estos marcadores aún no se ha demostrado de forma convincente²⁹⁵.

Por último, una serie de investigaciones emergentes pero potencialmente apasionantes ha comenzado a examinar los biomarcadores de susceptibilidad relacionados con los ritmos circadianos. Cada vez hay más evidencia que sugiere que las anomalías en el ciclo circadiano pueden preceder a los trastornos del estado de ánimo²⁹⁶⁻³⁰⁴. En efecto, la alteración del sueño es uno de los criterios diagnósticos de TDM³⁰⁵, y las dificultades para dormir están presentes en >85% de los casos^{298,306-308} y se correlacionan con mayor gravedad de la depresión^{309,310}. Los pacientes deprimidos muestran menor actividad motora durante el día^{309,311}, y se ha descrito una menor media ajustada al ritmo (o estadística de estimación de la línea media del ritmo, MESOR) como indicador diagnóstico de la depresión, con una precisión de hasta el 80%³¹². También se produce un cambio de fase en la actividad, ya que el tiempo transcurrido hasta el pico de actividad (acrofase) se retrasa^{309,312,313}, y este retraso puede asociarse a mayor gravedad de la depresión^{309,313}. La alteración del sueño es también un criterio diagnóstico del TB^{305,314}. También es probable que los pacientes con TB tengan menor amplitud de la actividad motora cuando están deprimidos³¹⁵ o eutímicos³¹⁶.

Curiosamente, los marcadores circadianos pueden tener potencial de distinguir TDM de TB³¹⁷. En particular, aunque se necesitan más estudios, la evidencia inicial sugiere que el TDM está asociado con un retraso de fase^{318,319}, mientras que el TB está asociado con un adelanto de fase durante la manía³²⁰, y un retraso de fase durante la eutimia³²¹, manía mixta y depresión^{320,322}. Puede obtenerse información adicional midiendo la melatonina durante los ciclos de sueño y vigilia^{304,323,324}, o midiendo los niveles de cortisol al despertar en pacientes eutímicos con TB³²⁵.

Otros estudios han indicado que el polimorfismo del gen del reloj 3111T/C, relacionado con los ritmos circadianos, se

asocia a una mayor recidiva del insomnio inicial, medio y precoz en homocigotos para la variante C y a una tendencia similar en cuanto a la disminución de la necesidad de sueño en pacientes con TB³²⁶. Además, la expresión de los genes del reloj *PER1* y *NR1D1* de la saliva de pacientes con TB en episodios maníacos es de fase avanzada en relación con los episodios depresivos³²⁷.

Predicción de la respuesta al tratamiento

Los mejores predictores de la respuesta al tratamiento en los trastornos del estado de ánimo han sido tradicionalmente factores demográficos y clínicamente definidos, como la edad, gravedad y duración de la enfermedad, número de comorbilidades y presencia o ausencia de rasgos psicóticos o mixtos^{328,329}. Sin embargo, en la última década se han llevado a cabo varios esfuerzos a gran escala para identificar predictores biológicos de la respuesta al tratamiento. El Estudio Internacional para Predecir el Tratamiento Optimizado de la Depresión (iSPOT-D)³³⁰, el estudio Predictores de la Remisión en la Depresión para Tratamientos Individuales y Combinados (PREdict)³³¹ y el de Fármacos Terapéuticos para la Depresión Basados en el Genoma (GENDEP)³³² utilizaron muestras de gran tamaño para estudiar e identificar posibles biomarcadores de respuesta al tratamiento de la depresión.

En el estudio iSPOT-D se aleatorizó a más de 1.000 pacientes deprimidos a 8 semanas de tratamiento con escitalopram, sertralina o venlafaxina, y se evaluó un gran número de variables de resultado, incluidos marcadores clínicos, de funcionamiento diario, cognitivos, genéticos y psicofisiológicos (p. ej., EEG, potenciales relacionados con eventos, frecuencia cardiaca). Se encontró al menos cierto valor predictivo de los resultados para varias medidas de EEG (como la conectividad alfa)³³³; factores genéticos (incluyendo variantes en el gen *CRHBP*³³⁴, y reguladores del gen que codifica la P-glicoproteína, que limita las concentraciones cerebrales de algunos antidepresivos³³⁵); marcadores estructurales (como el volumen de la cola del hipocampo³³⁶); medidas funcionales (como la activación en la red fronto-parietal durante la inhibición de la respuesta³³⁷); y factores ambientales (como el trauma en la primera infancia³³⁸). Otra evidencia también sugirió que las medidas de conectividad funcional de los circuitos de control cognitivo y de recompensa podrían predecir de forma selectiva y diferencial las respuestas al tratamiento antidepresivo^{339,340}.

El estudio GENDEP identificó los niveles basales del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF), IL-1 β y TNF α como “predictores” de la respuesta al tratamiento antidepresivo. Es decir, niveles más altos de citoquinas proinflamatorias predecían la falta de respuesta al antidepresivo, pero niveles más bajos no predecían una respuesta positiva al antidepresivo³⁴¹. Curiosamente, la modulación del complejo receptor de glucocorticoides y las medidas relacionadas con la neuroplasticidad se asociaron con un efecto terapéutico antidepresivo.

El estudio Establecimiento de Moderadores y Biofirmas de la Respuesta Antidepresiva para la Atención Clínica de la Depresión (EMBARC) fue un estudio de tratamiento secuencial aleatorizado. En la fase 1 del estudio, casi 300 pacientes fueron asignados aleatoriamente a sertralina o placebo. En la fase 2, los pacientes que no respondieron se asignaron aleatoriamente a placebo, sertralina (excepto los que no habían respondido antes) o bupropión. El objetivo era identificar endofenotipos de TDM potencialmente predictivos del tratamiento, utilizando métodos electrofisiológicos, imágenes funcionales y marcadores periféricos³⁴²⁻³⁴⁴. La recompensa cerebral pre-tratamiento fue en cierto modo predictiva de la respuesta antidepresiva individual³⁴⁵. De forma similar a los informes del ensayo CO-MED³⁴⁶, el estudio también mostró evidencia indicativa de que los niveles de PCR tenían cierto valor para predecir la respuesta al tratamiento, aunque el efecto puede ser específico de género³⁴⁷.

La agregación familiar de TB (en particular el tipo sensible al litio) entre los que responden a la profilaxis con litio³⁴⁸ ha impulsado intentos recientes de identificar correlatos genómicos de la respuesta al litio. El mayor estudio de GWAS³⁴⁹ encontró un único locus asociado en el cromosoma 21. Los autores demostraron que los alelos relacionados con la respuesta se asociaban con menores tasas de recaída en una muestra independiente de 73 pacientes tratados durante dos años con monoterapia de litio. Sin embargo, el poder predictivo de los datos genómicos sigue siendo desconocido, ya que los GWAS no están diseñados para evaluar la capacidad predictiva³⁵⁰.

Resumen de biomarcadores de trastornos del estado de ánimo

Se han propuesto numerosos biomarcadores en TDM y TB, y múltiples estudios, que incluyen iniciativas a gran escala, han identificado biomarcadores potenciales para

su futura validación. Los escasos avances logrados hasta la fecha se deben a varias razones. Entre ellas se incluyen la extrema heterogeneidad de los diagnósticos de los trastornos del estado de ánimo, las limitadas opciones de tratamiento, la comprensión incompleta de cómo los biomarcadores reflejan realmente los estados fisiopatológicos, y las limitaciones técnicas específicas y los costes de las modalidades individuales.

Las modalidades de neuroimagen, en particular las basadas en enfoques espectroscópicos emergentes, pueden ser prometedoras para mejorar la predicción. Sin embargo, en la actualidad, sigue siendo un reto distinguir estos hallazgos en TDM o TB de efectos similares en otros trastornos mentales, como la esquizofrenia, quizás en parte debido a que las medidas de imagen capturan un fenotipo generalizado de “estrés” en lugar de un trazo específico del trastorno.

El uso de biomarcadores periféricos, como los factores neurotróficos y los marcadores de la función inmunitaria y la inflamación, plantea problemas similares de sensibilidad y especificidad. La investigación futura puede tener como objetivo integrar estas medidas con enfoques emergentes, como las relacionados con los ritmos circadianos, que pueden tener la capacidad de diferenciar TDM y TB biológica y conductualmente.

La adquisición de combinaciones de marcadores disponibles también puede ser útil³⁵¹⁻³⁵³, proporcionando potencialmente información complementaria y reduciendo al mismo tiempo el ruido y las explicaciones alternativas que comprometen los esfuerzos de validación interna. Los estudios futuros también tendrán que seguir desentrañando la formidable heterogeneidad en la predicción de los trastornos del estado de ánimo, que puede depender de factores como el género y la adversidad en la primera infancia, entre muchos otros.

BIOMARCADORES EN LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Entre los trastornos psiquiátricos, los SUD son únicos en el sentido de que la presencia de una droga potencialmente adictiva en el contexto de una disfunción relacionada con el consumo proporciona pruebas biológicas de la existencia de un trastorno. Sin embargo, más allá de la presencia de una droga en los fluidos biológicos de los individuos, los SUD reflejan patrones de consumo repetido y compulsivo de sustancias mediados por interacciones complejas (y

no bien comprendidas) entre los efectos biológicos de las drogas, predisposiciones genéticas, experiencias vitales tempranas, factores estresantes externos y adaptaciones del sistema nervioso central y periférico. Se calcula que solo 1 de cada 7 individuos que consumen sustancias evolucionará hacia un trastorno por consumo³⁵⁴, y estas estimaciones varían en función de la sustancia consumida³⁵⁵. Teniendo en cuenta que el consumo estable con consecuencias adversas limitadas puede describir a un grupo sustancial de individuos consumidores de sustancias³⁵⁶, es vital determinar qué individuos susceptibles evolucionarán finalmente a un SUD completo.

Además, entre las personas diagnosticadas de SUD existe una enorme brecha de tratamiento. Los datos epidemiológicos indican que 19 de cada 20 individuos clasificados como necesitados de tratamiento para SUD no creen necesitarlo³⁵⁷, y esta baja percepción de necesidad de tratamiento tiende a persistir en el tiempo³⁵⁸. Es probable que esta baja percepción se deba a múltiples factores, como la minimización de los signos/síntomas de disfunción asociados al consumo de sustancias, el miedo a la estigmatización³⁵⁹, y posiblemente alteraciones neurocognitivas que podrían afectar a la percepción^{360,361}. Por lo tanto, es vital desarrollar y validar biomarcadores que puedan ayudar a predecir quién tiene más probabilidades de comprometerse y tener éxito con el tratamiento.

El área de la neuroimagen ha atraído la mayor atención en la búsqueda de biomarcadores en SUD^{362,363}, por varias razones. En primer lugar, en la actualidad existen cambios bien establecidos en los circuitos cerebrales relacionados con las sustancias que implican: a) una alteración del control ejecutivo, respaldada por una desregulación del procesamiento prefrontal-subcortical, y b) un mayor procesamiento de la relevancia de los estímulos relacionados con las sustancias, que abarca estructuras subcorticales y corticales³⁶⁴. En segundo lugar, la neuroimagen puede utilizarse para integrar modelos mecanicistas de los efectos de las sustancias (p. ej., aumento del tono dopaminérgico a través del transportador³⁶⁵ o fuentes vesiculares de dopamina intracelular³⁶⁶) con adaptaciones de los sistemas cerebrales al consumo repetido (p. ej., disminución de la disponibilidad y liberación del receptor de dopamina medida con PET), que son algunos de los hallazgos más fiables en la bibliografía sobre adicción^{367,368}. En tercer lugar, algunos estudios apoyan la idea de que las diferencias individuales en los ensayos de neuroimagen pueden tener una magnitud de efecto suficiente para ser utilizadas con fines

predictivos³⁶⁹. Por otro lado, varios estudios muestran evidencia clara de asociaciones limitadas entre el cerebro y el comportamiento³⁷⁰, e incluso estudios a gran escala muestran solo modestas correlaciones entre la psicopatología y las características estructurales o funcionales del cerebro³⁷¹. A pesar de estos retos e incertidumbres, en varios estudios se han utilizado con éxito marcadores de neuroimagen para predecir resultados importantes del consumo de sustancias.

Biomarcadores de susceptibilidad de la transición al consumo problemático

En un amplio estudio de cohortes, la transición del consumo nulo al consumo frecuente de alcohol en la adolescencia temprana y media se predijo mediante una menor actividad de la corteza orbitofrontal medial durante el resultado de la recompensa³⁷². También en adolescentes, las características estructurales –como una circunvolución cingulada más grande– predecían la resiliencia al consumo problemático después de 3 años³⁷³. En una revisión de 44 estudios neuroconductuales longitudinales que predecían el consumo de sustancias en jóvenes³⁷⁴, los marcadores de vulnerabilidad funcional del consumo de sustancia –es decir, marcadores que predicen el inicio del consumo posterior de sustancias– incluían una mayor activación de la RMf durante la retroalimentación de la recompensa y la evaluación del riesgo en regiones prefrontales y estriatales ventrales, e hipoactivación frontoparietal durante la memoria de trabajo. También se observaron patrones neuronales alterados durante la inhibición de la respuesta y diferencias en los marcadores estructurales, como menor volumen fronto-parietal y de la amígdala y mayor volumen estriatal ventral.

En un estudio ejemplar de este enfoque, los consumidores ocasionales de estimulantes completaron una Tarea de Ganancias Arriesgadas durante la RMf y fueron seguidos hasta tres años después para determinar si pasaban o no a un consumo problemático. En comparación con los participantes que abandonaron el consumo ocasional de estimulantes, los que posteriormente hicieron la transición a un consumo problemático tomaron decisiones de base más arriesgadas después de la retroalimentación de ganancia, y mostraron respuestas frontales, insulares y estriatales dependientes del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) de base más bajas a la retroalimentación de ganancia/pérdida después de tomar decisiones arriesgadas³⁷⁵. En otro estudio, adolescentes que inicialmente no

habían consumido alcohol fueron sometidos a una prueba de RMf durante una tarea de recompensa y fueron objeto de seguimiento durante 3 años para determinar si empezaban o no a beber alcohol. En comparación con los adolescentes que no se iniciaron en el consumo de alcohol, los que sí lo hicieron mostraron una mayor activación basal de la RMf y hasta pérdida en el cuerpo estriado dorsal izquierdo (putamen) y preúneo derecho³⁷⁶. Por último, un estudio utilizó un modelo predictivo basado en conectomas con validación cruzada de dejar uno fuera para descubrir patrones de conectividad vinculados al estrés que diferenciaban a los bebedores de riesgo de los que no lo eran, y encontró que los perfiles de red vinculados al estrés de los bebedores de riesgo predecían la pérdida de control de la bebida en toda la muestra³⁷⁷.

Estos estudios cerebrales complementan los predictores conductuales bien establecidos del consumo problemático de sustancias. Los investigadores han descubierto que la impulsividad no planificada y basada en el afecto, así como la valoración relacionada con la recompensa, eran predictores de la vulnerabilidad al SUD³⁷⁸. Otros investigadores han encontrado además apoyo para un control relativamente pobre, el inicio temprano del consumo de sustancias, patrones de consumo compulsivo³⁷⁹, y una menor eficiencia en la acumulación de evidencia³⁸⁰. Sin embargo, independientemente de si estos marcadores de neuroimagen o conductuales pueden servir como biomarcadores predictivos, persiste la cuestión fundamental de cómo pueden utilizarse estos marcadores en un contexto predictivo. De hecho, ningún estudio sobre SUD ha utilizado biomarcadores predictivos prospectivos para examinar su capacidad de afectar a los resultados o guiar las decisiones clínicas.

Biomarcadores predictivos de recaída y abstinencia

Entre los individuos que ya han cumplido los criterios de SUD, otro objetivo importante para el desarrollo de biomarcadores es la predicción de la recaída *vs.* abstinencia. La predicción de la recaída en el consumo de sustancias ha sido un foco importante para el desarrollo de biomarcadores en la investigación de SUD durante algún tiempo³⁸¹, y varios investigadores se han mostrado intrigados por los hallazgos de que las diferencias individuales en diversas medidas biológicas o conductuales proporcionan información predictiva^{382,383}; aunque cada vez se reconoce más que dichos resultados son solo

una pequeña parte de las muchas posibles medidas clínicamente relevantes³⁸⁴, y que ha faltado un enfoque integral que utilice resultados complementarios para la predicción.

En un estudio de reactividad a las señales realizado en personas con trastorno por consumo de alcohol, la activación del cuerpo estriado ventral en la RMf durante la visualización de imágenes de alcohol *vs.* imágenes neutras predijo un tiempo más corto hasta la recaída³⁸⁵, lo que quizá refleje mayor vulnerabilidad a las señales de drogas que culmina en un comportamiento de búsqueda y consumo de drogas durante la abstinencia. De acuerdo con esto, se realizó un estudio de EEG en una cohorte de individuos con trastorno por consumo de cocaína que posteriormente fueron subagrupados en función de la duración de la abstinencia de cocaína. Los resultados mostraron que el potencial positivo tardío (LPP) medido por EEG, adquirido en respuesta a la visualización de imágenes de cocaína (y previamente vinculadas al ansia de consumo³⁸⁶), mostraba un patrón cuadrático (en forma de U invertida) en función de la duración de la abstinencia³⁸⁷. Estos resultados se interpretaron como un reflejo potencial de un marcador biológico objetivo de la “incubación” del ansia, en el que la reactividad a la señal de la droga se potencia contrariamente a la intuición tras una abstinencia de corta y media duración^{388,389}. En la investigación de la reactividad a las señales, una consideración potencialmente importante es el contraste examinado. Aunque muchos estudios han probado históricamente una droga estándar *vs.* un contraste neutro, una droga *vs.* un contraste placentero puede ser ecológicamente más válido^{390,391}. Este último contraste refleja mejor los criterios diagnósticos, por ejemplo, tal y como se especifica en el DSM-5, donde el tiempo, el esfuerzo y los recursos deben destinarse a la búsqueda y consumo de la droga adictiva, excluyendo otras actividades^{392,393}. También se ajustan mejor a las teorías de la adicción que hacen hincapié en el desplazamiento de la importancia y el valor hedónico del refuerzo placentero al refuerzo de la droga^{394,395}.

Más allá de la reactividad a las señales, otros estudios han informado de que una conectividad funcional reducida en estado de reposo dentro de la red de control ejecutivo, y entre las redes ejecutiva y de saliencia, podría servir como marcador del riesgo de recaída³⁹⁶. También puede haber importantes efectos de predicción de resultados clínicos en áreas cerebrales implicadas en el control inhibitorio, como la circunvolución frontal inferior, la corteza cingulada anterior dorsal y la corteza prefrontal

dorsolateral³⁹⁷, así como en áreas cerebrales implicadas en la reactividad al estrés, como la corteza prefrontal ventromedial y el cuerpo estriado ventral³⁹⁸. En cuanto a la reactividad al estrés, un estudio reciente de pacientes con trastorno por consumo de alcohol halló primeramente diferencias entre casos y controles (es decir, hipoactividad de la corteza prefrontal ventromedial y del estriado ventral ante imágenes estresantes y amenazantes) (Estudio 1), y posteriormente reveló que estos mismos fenotipos de imagen predecían una recaída más rápida en el consumo de alcohol en una nueva muestra (Estudio 2)³⁹⁹. El hallazgo de implicaciones clínicas en una nueva muestra respalda este fenotipo de imagen como objetivo para el desarrollo de biomarcadores en el futuro.

Una estrategia alternativa, aunque relacionada, ha sido examinar los correlatos funcionales y estructurales de la abstinencia sostenida⁴⁰⁰. Una reciente revisión sistemática concluía que la abstinencia de drogas iba acompañada de un aumento del volumen de sustancia gris en múltiples regiones corticales de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital. También se observaron aumentos volumétricos en ínsula, cerebelo, hipocampo y tálamo, aunque no en el cuerpo estriado⁴⁰⁰. Los estudios funcionales fueron relativamente menos claros, aunque alguna evidencia indica cambios en áreas subcorticales como el mesencéfalo y el cuerpo estriado. Por ejemplo, en un estudio anterior se escaneó a individuos con trastorno por consumo de cocaína utilizando una tarea drug-Stroop que incorporaba pagos monetarios por el correcto desempeño. Los resultados mostraron que la activación del mesencéfalo durante esta tarea de control cognitivo con recompensa aumentó desde el inicio hasta los seis meses de seguimiento, durante los cuales los participantes estaban en abstinencia y/o buscaban tratamiento. Además, cuanto más aumentaba la activación de la tarea en el mesencéfalo desde el inicio hasta el seguimiento, mayor era la reducción de las puntuaciones en una tarea simulada de búsqueda de drogas⁴⁰¹ que, a su vez, se ha asociado con el consumo y gravedad de las drogas en el mundo real^{402,403} y con la disponibilidad de receptores de dopamina de tipo D2⁴⁰⁴.

El hallazgo de una mayor activación del mesencéfalo ante la recompensa monetaria en la adicción a la cocaína se replicó de forma independiente desde entonces: en relación con las mediciones previas al tratamiento, las posteriores al tratamiento se asociaron con un aumento de la actividad en anticipación de la recompensa en mesencéfalo, tálamo y precúneo; y el aumento de la actividad en

el mesencéfalo se correlacionó con la abstinencia de cocaína durante un año, mientras que un aumento de la actividad estriatal ventral durante la anticipación de la pérdida se correlacionó con menos análisis de orina negativos⁴⁰⁵. El funcionamiento de la ínsula también puede desempeñar un papel, dependiendo de la tarea: en un estudio ejemplar con individuos adictos a la metanfetamina en abstinencia temprana, la activación de la ínsula en la RMf durante la toma de decisiones de riesgo predijo la recaída con mayor sensibilidad y especificidad que las variables clínicas estándar (p. ej., días transcurridos desde el último consumo)⁴⁰⁶. Estudios como estos ponen de relieve la utilidad de los fenotipos de imagen como marcadores complementarios de la predicción de recaídas, pero es necesario mayor desarrollo y validación antes de que puedan ser utilizados como biomarcadores clínicamente procesables.

La aplicación de enfoques rigurosos de aprendizaje automático para evitar el sobreajuste ha aportado evidencia de que debería ser posible utilizar marcadores para la predicción del estadio de la enfermedad. En una revisión reciente, se propuso un enfoque de vanguardia para desarrollar biomarcadores predictivos en el contexto de la recaída, que implicaba patrones de conectividad informática que generaran predicciones de resultados fuera de la muestra³⁶⁹. Por ejemplo, en uno de los estudios³⁸³, la abstinencia de cocaína se predijo por una mayor conectividad entre las redes frontoparietales y frontales mediales; un aumento de la conectividad entre las redes de saliencia, motor/sensoriales y subcorticales; y una disminución de la conectividad entre estos dos sistemas. Es importante destacar que los resultados se replicaron en una muestra externa, lo que proporciona cierta validez predictiva. Estos estudios y perspectivas proporcionan un modelo para la investigación de biomarcadores de adicción en el futuro.

Resumen de la investigación sobre biomarcadores de trastornos por consumo de sustancias

El desarrollo de biomarcadores para la adicción se ha visto obstaculizado por múltiples dificultades. En primer lugar, dado que este campo aún está madurando, los diseños de los estudios se han limitado en gran medida a enfoques de control de casos o de seguimiento longitudinal, e incluso la mayoría de los estudios longitudinales que predicen los resultados del consumo de sustancias no han proporcionado datos o metodologías

adicionales que confirmen el valor predictivo de las mediciones. Los ensayos de intervención aleatorizados, como los enfoques de neuroestimulación que modulan directamente las firmas neuronales relacionadas con la adicción⁴⁰⁷, serán importantes para utilizarlos de forma prospectiva con el fin de examinar la utilidad de estos marcadores.

En segundo lugar, la adicción describe el consumo compulsivo de distintas clases de sustancias que, aunque suelen actuar sobre un sustrato neuronal final en gran medida común, presentan diferencias fundamentales en sus mecanismos de acción y enfoques de tratamiento -incluso para distintas clases de “estimulantes”, que engloban cocaína y metanfetamina⁴⁰⁸. Esta heterogeneidad de sustancias también complica la búsqueda de biomarcadores genéticos en la adicción. Por ejemplo, hasta un 38% de la variación en la adicción a los opiáceos puede deberse a factores genéticos específicos de los opiáceos (es decir, no compartidos con otras sustancias)^{409,410}.

En tercer lugar, es posible que sean más apropiados distintos biomarcadores en función de la fase actual de la trayectoria de adicción de una persona. Por ejemplo, un gran número de trabajos preclínicos ha demostrado que el consumo inicial de drogas puede estar mediado en gran medida por las vías estriatales ventrales (“recompensa”), mientras que la adicción en etapas posteriores puede estar mediada en gran parte por las vías estriatales dorsales (“hábito”), y algunos trabajos de neuroimagen en humanos han revelado un patrón de resultados similar⁴¹¹⁻⁴¹³.

En cuarto lugar, podría decirse que más que en otros trastornos psiquiátricos, la exposición ambiental es importante, ya que nadie puede convertirse en adicto si nunca prueba una determinada sustancia. Como ejemplo ilustrativo, las estimaciones han sugerido que hasta el 62% de la varianza en el consumo indebido de cannabis se compartía con la iniciación al cannabis^{412,414}, lo que subraya la importancia de la disponibilidad de la sustancia para el fenotipo de adicción eventual. Cabe señalar que un contraejemplo excepcional son los genes de la alcohol deshidrogenasa que protegen contra el consumo y la dependencia de alcohol⁴¹⁵.

En quinto lugar, los SUD no existen de forma aislada, sino que con frecuencia coexisten con otros comportamientos y trastornos mentales que probablemente tengan una profunda influencia en diversos marcadores biológicos. Por ejemplo, la mayoría de los estudios clínicos sobre SUD, por necesidad, permiten cierta comorbilidad psiquiátrica frecuente, como la depresión o

el TEPT. Estas limitaciones van en contra de la utilidad de biomarcadores potencialmente accesibles, escalables y asequibles, pero en gran medida inespecíficos, como las medidas genéticas o sanguíneas, ya que este tipo de ensayos inespecíficos puede ser difícil de interpretar desde el punto de vista mecánico.

En este sentido, un trabajo reciente sugiere que el miR-29a-3p asociado a vesículas extracelulares desempeña un papel crucial en el trastorno por consumo de metanfetamina y podría utilizarse como posible biomarcador sanguíneo para detectar la inflamación crónica y el daño sináptico⁴¹⁶. Sin embargo, las mediciones en sangre que indican cambios metabólicos o inflamatorios inducidos por sustancias⁴¹⁷ pueden verse adicionalmente influidas por un estilo de vida inadecuado (p. ej., falta de ejercicio, mala alimentación y sueño interrumpido) y otros trastornos mentales (p. ej., trastornos comórbidos del estado de ánimo o de ansiedad), por lo que la especificidad sigue siendo motivo de preocupación.

No obstante, un marcador objetivo de la gravedad del consumo de sustancias, similar a la medición de la glucosa en sangre o la hemoglobina A1c, podría ayudar a facilitar la evaluación de la necesidad de tratamiento (por parte de los médicos) y la aceptación del tratamiento (por parte de los pacientes), y podría ser una fruta al alcance de la mano en la búsqueda de biomarcadores en SUD si se pudiera diseñar y confirmar la eficacia de un biomarcador adecuado.

DISCUSIÓN GENERAL Y RECOMENDACIONES

Una revisión de los biomarcadores potenciales para predecir el diagnóstico y la respuesta al tratamiento en TEA, esquizofrenia, trastornos de ansiedad y TEPT, TDM y TB, y SUD, que abarcan fenotipos genéticos, moleculares, de neuroimagen y/o periféricos, revela que la mayoría se encuentran en fases muy tempranas de desarrollo y validación, y, por esta razón, es prematura una evaluación de su utilidad clínica.

El estado inmaduro del desarrollo de biomarcadores en los trastornos mentales no es sorprendente, dados sus numerosos retos. Uno de los retos fundamentales que hay que superar es que la investigación en psiquiatría hasta la fecha se ha basado la mayoría de las veces en diseños de caso-control, en contraste con ensayos conductuales y/o biológicos entre pacientes con enfermedades crónicas y participantes sanos de comparación. Este es incluso el caso de los conjun-

tos de datos de imagen a gran escala, como ENIGMA y consorcios similares. Dichos consorcios han sido, y probablemente seguirán siendo, importantes para resumir diferencias y asociaciones de grupo estadísticamente sólidas en pacientes y controles, y tendrán el poder de iluminar nuevos hallazgos de comportamiento cerebral que de otro modo podrían permanecer ocultos. Sin embargo, es poco probable que los datos de consorcios obtenidos a partir de estudios de caso-control proporcionen biomarcadores clínicamente aplicables para indicaciones clínicas relevantes entendidas en términos de la FDA, porque los propios estudios de caso-control carecen generalmente de un objetivo de biomarcador procesable (es decir, no diagnóstico, sino más bien de susceptibilidad o respuesta al tratamiento).

Nuestra perspectiva es que los estudios deben diseñarse desde el principio para tener como objetivo final el desarrollo de un biomarcador para una indicación particular, en la población adecuada para esa indicación (p. ej., CHR para la conversión, adolescentes sin contacto previo con drogas para predecir el desarrollo de SUD, pacientes psicóticos agudos no medicados para predecir la respuesta a los tratamientos de primera línea). De este modo, la psiquiatría como campo puede empezar a alejarse de la realización de grandes estudios basados en enfoques de big-data inespecíficos, y en su lugar girar hacia el diseño de una canalización para un objetivo determinado de manera más parecida al desarrollo de fármacos. Por ejemplo, el estudio Cerebro Adolescente y Desarrollo Cognitivo (ABCD)⁴¹⁸ tiene el potencial de aportar nuevos conocimientos sobre biomarcadores en la susceptibilidad a SUD. El consorcio PRONIA tiene el potencial de avanzar en el desarrollo de biomarcadores para CRH en psicosis. Incluso en este caso, no es necesario disponer de grandes conjuntos de datos para el desarrollo de biomarcadores; podría bastar con estudios más pequeños, siempre que un biomarcador concreto produzca una precisión de discriminación suficientemente alta para su indicación.

Otro reto fundamental para el desarrollo de biomarcadores en psiquiatría es la heterogeneidad de los propios trastornos. Los criterios diagnósticos de los trastornos psiquiátricos siguen basándose en constelaciones de síntomas y signos que agrupan a los pacientes, aunque presenten cuadros clínicos muy diferentes. Por ejemplo, hay ~1.500 combinaciones de síntomas que dan lugar a diagnóstico de TDM⁴¹⁹. Por lo tanto, las cohortes de individuos que estudiamos son necesariamente heterogéneas, y las

muestras en las que se desarrollan los biomarcadores pueden no ser representativas de la población más amplia de pacientes que cumplen los criterios para un diagnóstico determinado. Aunque los nuevos sistemas de diagnóstico y clasificación, que son más cuantitativos y/o de base biológica^{420,421}, pueden ayudar a abordar este problema en cierta medida, un impedimento fundamental para el progreso es nuestro insuficiente conocimiento del cerebro humano, y es probable que esto solo pueda resolverse plenamente con nuevas tecnologías que aumenten fundamentalmente la precisión de la medición. Además, los biomarcadores seguirán estando sujetos a posibles factores de confusión –como el estado de la medicación, edad y género, entre otros– que amenazan su validez interna. En el caso concreto de la neuroimagen, hay que tener en cuenta aún más factores, como la variabilidad derivada de la canalización de procesamiento⁴²².

A pesar de estos formidables desafíos, varias estrategias y recomendaciones –consideradas individualmente o en combinación– pueden mejorar la sensibilidad y especificidad en la búsqueda de biomarcadores de patogenia, respuesta al tratamiento y seguridad en los trastornos psiquiátricos. En primer lugar, se necesitan estudios (epi) genéticos colaborativos con una potencia adecuada, con mega-muestras de pacientes que estén profundamente fenotipados en cuanto a evolución clínica y respuesta al tratamiento, permitiendo así la generación de riesgo poli(epi)genético en combinación con puntuaciones poliambientales. Se han desarrollado PRS para muchas formas de psicopatología, pero deben seguir actualizándose y perfeccionándose a medida que se disponga de más datos de GWAS; otras psicopatologías se beneficiarían igualmente de la creación y validación de PRS y herramientas relacionadas. Los esfuerzos de colaboración también permitirían la inclusión de biosistemas más allá de la genética y la neuroimagen, como la proteómica, metabolómica⁴²³ o transcriptómica sanguínea⁴²⁴, así como potencialmente la integración de algunos o todos estos marcadores en un marco multimodal para mejorar la personalización y predicción.

En segundo lugar, como ya se ha mencionado, las formas alternativas de clasificación y diagnóstico pueden ser útiles para conceptualizar y probar potenciales biomarcadores. Esto incluye la investigación de fenotipos intermedios, relacionados con los trastornos, pero definidos de forma más estricta y supuestamente más próximos a los mecanismos neurobiológicos subyacentes (p.

ej., para los trastornos de ansiedad, los rasgos de los “sistemas de valencia negativa” de los Criterios de Dominio de Investigación⁴²⁵).

En tercer lugar, se necesitan diseños de estudios a largo plazo y de cohortes para evaluar el curso longitudinal del trastorno y la remisión/recaída tras el tratamiento, lo que puede ser más prometedor para el desarrollo de biomarcadores que el diagnóstico, al ser un objetivo más claro y accionable. La confirmación mecanicista puede lograrse mediante enfoques experimentales que puedan demostrar la causalidad (modificando los sustratos neuronales que se cree que impulsan los estados patológicos), como las técnicas de neuromodulación⁴²⁶ o los enfoques traslacionales que incorporan modelos animales⁴²⁷.

En cuarto lugar, los estudios podrían incluir la adquisición remota online de medidas seleccionadas en un entorno naturalista utilizando herramientas de salud móvil (mHealth) (p. ej., evaluación ecológica momentánea de datos fisiológicos^{428,429}). La identificación de firmas multimodales y multivariantes puede llevarse a cabo mediante modelos matemáticos utilizando inteligencia artificial (p. ej., aprendizaje automático, métodos de reconocimiento de patrones) en un enfoque de biología de sistemas^{430,431}. Por último, pueden emplearse enfoques de estratificación *a priori* para probar clínicamente estrategias preventivas y terapéuticas adaptadas individualmente a la constelación de factores de riesgo biológicos de cada persona.

En conclusión, aunque el consenso general es que todavía no disponemos de biomarcadores clínicamente procesables en psiquiatría, en las dos últimas décadas se han realizado esfuerzos e inversiones considerables que han propiciado avances útiles. Hemos revisado algunos avances sustanciales realizados durante este tiempo, a la vez que hemos descrito el trabajo adicional y las complicaciones que deben abordarse para acelerar y finalizar el desarrollo y eventual lanzamiento de biomarcadores candidatos en entornos clínicos. Para ello, puede que sea necesario cambiar algunas prioridades, en particular pasar de los estudios de biomarcadores diagnósticos, que actualmente están sobrerrepresentados en la bibliografía⁸⁴, a centrarse en cuestiones para las que los biomarcadores pueden ser más útiles desde el punto de vista clínico.

Algunos ejemplos recientes ponen de relieve las dificultades para obtener clasificadores de alta precisión, incluso cuando se dispone de conjuntos de datos abundantes y de fuertes incentivos para el desarrollo de biomarcadores⁴³², y han hecho especial hincapié en los problemas de la validación

externa y la solidez frente a factores específicos de las muestras. Sin embargo, para que un biomarcador sea procesable, tendrá que ser clínicamente predictivo a nivel individual. También tendrá que ser económicamente viable, lo que incluye un coste no prohibitivo y la capacidad de proporcionar información única que no pueda obtenerse con alternativas tradicionales menos costosas.

Estas necesidades evolucionarán de forma paralela al desarrollo de nuevos tratamientos y tecnologías, por lo que es probable que el abanico de posibilidades de biomarcadores en psiquiatría se amplíe en el futuro. Sin embargo, incluso en el estado actual de las cosas, las predicciones basadas en biomarcadores subóptimos pueden seguir siendo útiles para aplicaciones de alto riesgo si mejoran lo que es posible cuando se basan únicamente en información clínica, de manera que se reduzca sustancialmente la carga individual y social de las enfermedades mentales. Establecer puntos de referencia específicos para aplicaciones bien definidas que puedan utilizarse hoy en la medida de lo posible, junto con el desarrollo de mecanismos adecuados de financiación y asociación para el desarrollo de biomarcadores de extremo a extremo en el futuro, será fundamental para cosechar en última instancia los beneficios sociales de este crítico esfuerzo científico y clínico.

AGRADECIMIENTOS

A. Abi-Dargham cuenta con el apoyo de subvenciones del National Institute of Mental Health (NIMH) de EEUU (R21MH125454) y del National Institute on Drug Abuse (NIDA) de EEUU (R61DA056423); S.J. Moeller recibe subvenciones del NIDA (R01DA051420, R01DA049733, R21DA048196, R21DA051179 y R61DA056423); C. DeLorenzo recibe subvenciones del NIMH (R01MH114972, R01MH123093) y del National Institute on Aging de EEUU (RF1AG064245); K. Domschke recibe subvenciones de la German Research Foundation (CRC-TRR58, proyectos C02 y Z02; DO 1241/8-1) y del German Federal Ministry of Education and Research (FKZ 01EE1402A, PROTECT-AD, proyecto P5); G. Horga recibe subvenciones del NIMH (R01MH117323 y R01MH114965); R. Kotov recibe una subvención del National Institute of Occupational Safety and Health de EEUU (U01OH011864); M.P. Paulus de la William K. Warren Foundation y del National Institute of General Medical Sciences de EEUU (1P20GM121312); G. Sana-

cora de la G.D. Gross y E.S. Gross Endowment y del Yale New Haven Health System; y J. Veenstra-VanderWeele del NIMH (R01MH114296) y la Simons Foundation.

A. Abi-Dargham y S.J. Moeller son los primeros coautores del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang SM, Matchar DB, Smetana GW et al (eds). Methods guide for medical test reviews. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2012.
2. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) resource. Silver Spring: US Food and Drug Administration, 2016.
3. Kane JM, Correll CU. The role of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:187-8.
4. Kong XZ, Zhen Z, Li X et al. Individual differences in impulsivity predict head motion during magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2014; 9:e104989.
5. Miller GA, Chapman JP. Misunderstanding analysis of covariance. *J Abnorm Psychol* 2001; 110:40-8.
6. Hastie T, Tibshirani R, Friedman R. The elements of statistical learning data mining, inference, and prediction, 2nd ed. New York: Springer, 2009.
7. Kim J-H. Estimating classification error rate: repeated cross-validation, repeated hold-out and bootstrap. *Comput Stat Data Anal* 2009; 53:3735-45.
8. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2017;318:1377-84.
9. Heagerty PJ, Zheng Y. Survival model predictive accuracy and ROC curves. *Biometrics* 2005;61:92-105.
10. First MB, Drevets WC, Carter C et al. Clinical applications of neuroimaging in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2018;175:915-6.
11. Abi-Dargham A, Horga G. The search for imaging biomarkers in psychiatric disorders. *Nat Med* 2016;22:1248-55.
12. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: a systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry* 2019;76:642-51.
13. Liu X, Faes L, Kale AU et al. A comparison of deep learning performance against health-care professionals in detecting diseases from medical imaging: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2019;1:e271-97.
14. Koutsouleris N, Kambeitz-Ilanovic L, Ruhrmann S et al. Prediction models of functional outcomes for individuals in the clinical high-risk state for psychosis or with recent-onset depression: a multimodal, multisite machine learning analysis. *JAMA Psychiatry* 2018;75: 1156-72.
15. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943;2:217-50.
16. Weitlauf AS, McPheeters ML, Peters B et al. Therapies for children with autism spectrum disorder: behavioral interventions update. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.
17. Ameis SH, Kasseh C, Corbett-Dick P et al. Systematic review and guide to management

- of core and psychiatric symptoms in youth with autism. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:379-400.
18. Botha M, Hanlon J, Williams GL. Does language matter? Identity-first versus person-first language use in autism research: a response to Vivanti. *J Autism Dev Disord* 2023;53:870-8.
 19. Volkow ND, Gordon JA, Koob GF. Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:2230-2.
 20. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell* 2020;180:568-84.e523.
 21. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012;485:237-41.
 22. Sanders SJ, He X, Willsey AJ et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron* 2015;87:1215-33.
 23. Dong S, Walker MF, Carriero NJ et al. De novo insertions and deletions of predominantly paternal origin are associated with autism spectrum disorder. *Cell Rep* 2014;9:16-23.
 24. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron* 2011;70:863-85.
 25. Zhou X, Feliciano P, Wang T et al. Integrating de novo and inherited variants in over 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate risk genes. *Nat Genet* 2022;54:1305-19.
 26. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007;316:445-9.
 27. Levy D, Ronemus M, Yamrom B et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron* 2011;70:886-97.
 28. Richards C, Jones C, Groves L et al. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015;2:909-16.
 29. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 2014;515:216-21.
 30. Stessman HA, Xiong B, Coe BP et al. *Nat Genet* 2017;49:515-26.
 31. Muhle RA, Reed HE, Vo LC et al. Clinical diagnostic genetic testing for individuals with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:910-3.
 32. Artech-Lopez A, Gomez Rodriguez MJ, Sanchez Calvin MT et al. Towards a change in the diagnostic algorithm of autism spectrum disorders: evidence supporting whole exome sequencing as a first-tier test. *Genes* 2021;12:560.
 33. Moreno-De-Luca D, Kavanaugh BC, Best CR et al. Clinical genetic testing in autism spectrum disorder in a large community-based population sample. *JAMA Psychiatry* 2020;77:979-81.
 34. Birnbaum R, Mahjani B, Loos RJJF et al. Clinical characterization of copy number variants associated with neurodevelopmental disorders in a large-scale multiancestry biobank. *JAMA Psychiatry* 2022;79:250-9.
 35. Karalis V, Bateup HS. Current approaches and future directions for the treatment of mTORopathies. *Dev Neurosci* 2021;43:143-58.
 36. Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;51:431-4.
 37. Perkins DO, Olde Loohuis L, Barbee J et al. Polygenic risk score contribution to psychosis prediction in a target population of persons at clinical high risk. *Am J Psychiatry* 2020;177:155-63.
 38. Zhang JP, Robinson D, Yu J et al. Schizophrenia polygenic risk score as a predictor of antipsychotic efficacy in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 2019;176:21-8.
 39. Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxy indole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatrics* 1961;58:315-20.
 40. Bettelheim B. *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. New York: Free Press, 1967.
 41. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ* 2021;70:1-16.
 42. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:919-29.
 43. Mulder EJ, Anderson GM, Kema IP et al. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:491-9.
 44. Abney M, McPeck MS, Ober C. Broad and narrow heritabilities of quantitative traits in a founder population. *Am J Hum Genet* 2001;68:1302-7.
 45. Shuffrey LC, Guter SJ, Delaney S et al. Is there sexual dimorphism of hyperserotonemia in autism spectrum disorder? *Autism Res* 2017;10:1417-23.
 46. Piven J, Tsai G, Nehme E et al. Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J Autism Dev Disord* 1991;21:51-9.
 47. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J. The serotonin system in autism spectrum disorder: from biomarker to animal models. *Neuroscience* 2016;321:24-41.
 48. Zhao H, Zhang H, Liu S et al. Association of peripheral blood levels of cytokines with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Front Psychiatry* 2021;12:670200.
 49. Chen L, Shi XJ, Liu H et al. Oxidative stress marker aberrations in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of 87 studies (N=9109). *Transl Psychiatry* 2021;11:15.
 50. Andreo-Martinez P, Rubio-Aparicio M, Sanchez-Meca J et al. A meta-analysis of gut microbiota in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2022;52:1374-87.
 51. Bobrowski-Khoury N, Ramaekers VT, Sequeira JM et al. Folate receptor alpha autoantibodies in autism spectrum disorders: diagnosis, treatment and prevention. *J Pers Med* 2021;11:710.
 52. Frye RE, Slatery J, Delhey L et al. Folinic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry* 2018;23:247-56.
 53. Kong SW, Collins CD, Shimizu-Motohashi Y et al. Characteristics and predictive value of blood transcriptome signature in males with autism spectrum disorders. *PLoS One* 2012;7:e49475.
 54. Pramparo T, Pierce K, Lombardo MV et al. Prediction of autism by translation and immune/inflammation coexpressed genes in toddlers from pediatric community practices. *JAMA Psychiatry* 2015;72:386-94.
 55. Smith AM, Natowicz MR, Braas D et al. A metabolomics approach to screening for autism risk in the Children's Autism Metabolome Project. *Autism Res* 2020;13:1270-85.
 56. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M et al. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:282-90.
 57. Raznahan A, Wallace GL, Antezana L et al. Compared to what? Early brain overgrowth in autism and the perils of population norms. *Biol Psychiatry* 2013;74:563-75.
 58. Lee JK, Andrews DS, Ozonoff S et al. Longitudinal evaluation of cerebral growth across childhood in boys and girls with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2021;90:286-94.
 59. Amaral DG, Li D, Libero L et al. In pursuit of neurophenotypes: the consequences of having autism and a big brain. *Autism Res* 2017;10:711-22.
 60. Pua EPK, Bowden SC, Seal ML. Autism spectrum disorders: neuroimaging findings from systematic reviews. *Res Autism Spectr Disord* 2017;10:711-22.
 61. Rafiee F, Rezvani Habibabadi R, Motaghi M et al. Brain MRI in autism spectrum disorder: narrative review and recent advances. *J Magn Reson Imaging* 2022;55:1613-24.
 62. Hull JV, Dokovna LB, Jacones ZJ et al. Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review. *Front Psychiatry* 2016;7:205.
 63. Xie Y, Xu Z, Xia M et al. Alterations in connectome dynamics in autism spectrum disorder: a harmonized mega- and meta-analysis study using the autism brain imaging data exchange dataset. *Biol Psychiatry* 2022;91:945-55.
 64. Wolff JJ, Gu H, Gerig G et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry* 2012;169:589-600.
 65. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature* 2017;542:348-51.
 66. Shen MD, Kim SH, McKinsty RC et al. Increased extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk infants who later develop autism. *Biol Psychiatry* 2017;82:186-93.
 67. Shen MD, Nordahl CW, Young GS et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain* 2013;136:2825-35.
 68. Shen MD, Nordahl CW, Li DD et al. Extra-axial cerebrospinal fluid in high-risk and normal-risk children with autism aged 2-4 years: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2018;5:895-904.
 69. O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One* 2017;12:e0175870.
 70. Mash LE, Reiter MA, Linke AC et al. Multimodal approaches to functional connectivity in autism spectrum disorders: an integrative perspective. *Dev Neurobiol* 2018;78:456-73.
 71. McPartland J, Dawson G, Webb SJ et al. Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2004;45:1235-45.

72. Kang E, Keifer CM, Levy EJ et al. Atypicality of the N170 event-related potential in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3: 657-66.
73. McPartland JC, Bernier RA, Jeste SS et al. The Autism Biomarkers Consortium for Clinical Trials (ABC-CT): scientific context, study design, and progress toward biomarker qualification. *Front Integr Neurosci* 2020;14:16.
74. Kala S, Rolison MJ, Trevisan DA et al. Brief report: Preliminary evidence of the N170 as a biomarker of response to treatment in autism spectrum disorder. *Front Psychiatry* 2021;12: 709382.
75. Ajram LA, Pereira AC, Durieux AMS et al. The contribution of [1H] magnetic resonance spectroscopy to the study of excitation-inhibition in autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;89:236-44.
76. Ford TC, Crewther DP. A comprehensive review of the (1)H-MRS metabolite spectrum in autism spectrum disorder. *Front Mol Neurosci* 2016;9:14.
77. Tan Z, Wei H, Song X et al. Positron emission tomography in the neuroimaging of autism spectrum disorder: a review. *Front Neurosci* 2022;16:806876.
78. Oztan O, Garner JP, Constantino JN et al. Neonatal CSF vasopressin concentration predicts later medical record diagnoses of autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117:10609-13.
79. Oztan O, Garner JP, Partap S et al. Cerebrospinal fluid vasopressin and symptom severity in children with autism. *Ann Neurol* 2018;84: 611-5.
80. Parker KJ, Oztan O, Libove RA et al. A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism. *Sci Transl Med* 2019;11:eaau7356.
81. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF et al. Global epidemiology and burden of schizophrenia: findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull* 2018;44:1195-203.
82. Rubio JM, Taipale H, Tanskanen A et al. Longterm continuity of antipsychotic treatment for schizophrenia: a nationwide study. *Schizophr Bull* 2021;47:1611-20.
83. Meehan AJ, Lewis SJ, Fazel S et al. Clinical prediction models in psychiatry: a systematic review of two decades of progress and challenges. *Mol Psychiatry* 2022;27:2700-8.
84. Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS et al. Neuroimaging biomarkers in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2021;178:509-21.
85. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM et al. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15067.
86. Sehatpour P, Javitt DC, De Baun HM et al. Mismatch negativity as an index of target engagement for excitation/inhibition-based treatment development: a double-blind, placebo-controlled, randomized, single-dose crossover study of the serotonin type-3 receptor antagonist CVN058. *Neuropsychopharmacology* 2022;47:711-8.
87. Thompson E, Millman ZB, Okuzawa N et al. Evidence-based early interventions for individuals at clinical high risk for psychosis: a review of treatment components. *J Nerv Ment Dis* 2015;203:342-51.
88. Addington J, Addington D, Abidi S et al. Canadian treatment guidelines for individuals at clinical high risk of psychosis. *Can J Psychiatry* 2017;62:656-61.
89. US National Institute of Mental Health. Accelerating Medicines Partnership® Program – Schizophrenia (AMP® SCZ). Bethesda: US National Institute of Mental Health, 2022.
90. Javitt DC. D-serine for the schizophrenia prodrome. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00826202.
91. Boehringer Ingelheim. A phase II randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of orally administered BI 409306 during a 52-week treatment period as an early intervention in patients with attenuated psychosis. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03230097.
92. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173: 980-8.
93. 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.
94. Carrión 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.
95. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
96. Koutsouleris N, Dwyer DB, Degenhardt F et al. Multimodal machine learning workflows for prediction of psychosis in patients with clinical highrisk syndromes and recent-onset depression. *JAMA Psychiatry* 2021;78:195-209.
97. Kegeles LS, Ciarleglio A, León-Ortiz P et al. An imaging-based risk calculator for prediction of conversion to psychosis in clinical high-risk individuals using glutamate 1H MRS. *Schizophr Res* 2020;226:70-3.
98. Chung Y, Addington J, Bearden CE et al. Use of machine learning to determine deviance in neuroanatomical maturity associated with future psychosis in youths at clinically high risk. *JAMA Psychiatry* 2018;75:960-8.
99. Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 2011;69:959-66.
100. Perez VB, Woods SW, Roach BJ et al. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 2014;75:459-69.
101. Fryer SL, Roach BJ, Hamilton HK et al. Deficits in auditory predictive coding in individuals with the psychosis risk syndrome: prediction of conversion to psychosis. *J Abnorm Psychol* 2020;129:599-611.
102. Cao H, Chén OY, Chung Y et al. Cerebellum-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun* 2018;9:3836.
103. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71:561-7.
104. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:13-20.
105. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1311-7.
106. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002;5:267-71.
107. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P et al. Abnormal frontostriatal interactions in people with prodromal signs of psychosis: a multimodal imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:683-91.
108. Fusar-Poli P, Howes OD, Allen P et al. Abnormal prefrontal activation directly related to presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Mol Psychiatry* 2011;16:67-75.
109. Schifani C, Tseng HH, Kenk M et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain* 2018;141:2213-24.
110. Howes O, Bose S, Turkheimer F et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011;16:885-6.
111. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013;74:106-12.
112. Horga G, Wengler K, Cassidy CM. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging as a proxy marker for catecholamine function in psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2021;78:788-9.
113. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:5108-17.
114. Whiting D, Gulati G, Geddes JR et al. Association of schizophrenia spectrum disorders and violence perpetration in adults and adolescents from 15 countries: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:120-32.
115. Olfson M, Stroup TS, Huang C et al. Suicide risk in Medicare patients with schizophrenia across the life span. *JAMA Psychiatry* 2021; 78:876-85.
116. Singh JP, Serper M, Reinhardt J et al. Structured assessment of violence risk in schizophrenia and other psychiatric disorders: a systematic review of the validity, reliability, and item content of 10 available instruments. *Schizophr Bull* 2011;37:899-912.
117. SanSegundo MS, Ferrer-Cascales R, Bellido JH et al. Prediction of violence, suicide behaviors and suicide ideation in a sample of institutionalized offenders with schizophrenia and other psychosis. *Front Psychol* 2018;9:1385.
118. Widmayer S, Borgwardt S, Lang UE et al. Functional neuroimaging correlates of aggression in psychosis: a systematic review with recommendations for future research. *Front Psychiatry* 2019;9:777.
119. Arango C, Calcedo Barba A, Gonzalez S et al. Violence in inpatients with schizophrenia: a prospective study. *Schizophr Bull* 1999;25:493-503.
120. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. *J Clin Psychiatry* 2021;82: MY20096AH1C.
121. Novartis Pharmaceuticals. Clozaril (clozapine). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019758s062lbl.pdf.
122. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC et al. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *N Engl J Med* 2021;384:717-26.

123. Li A, Zalesky A, Yue W et al. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. *Nat Med* 2020;26:558-65.
124. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
125. Zou QH, Zhu CZ, Yang Y et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods* 2008;172:13741.
126. Di Martino A, Scheres A, Margulies DS et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cereb Cortex* 2008;18:2735-47.
127. Sarpal DK, Robinson DG, Fales C et al. Relationship between duration of untreated psychosis and intrinsic corticostriatal connectivity in patients with early phase schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:2214-21.
128. Rubio JM, Lencz T, Barber A et al. Striatal functional connectivity in psychosis relapse: a hypothesis generating study. *Schizophr Res* 2022;243:3428.
129. Blair Thies M, DeRosse P, Sarpal DK et al. Interaction of cannabis use disorder and striatal connectivity in antipsychotic treatment response. *Schizophr Bull Open* 2020;1:sgaa014.
130. 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.
131. Kraguljac NV, White DM, Hadley N et al. Aberrant hippocampal connectivity in unmedicated patients with schizophrenia and effects of antipsychotic medication: a longitudinal resting state functional MRI study. *Schizophr Bull* 2016;42:1046-55.
132. Blessing EM, Murty VP, Zeng B et al. Anterior hippocampal-cortical functional connectivity distinguishes antipsychotic naïve first-episode psychosis patients from controls and may predict response to second-generation antipsychotic treatment. *Schizophr Bull* 2020;46:680-9.
133. Egerton A, Brugger S, Raffin M et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2515-21.
134. Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr Bull* 2016;42:744-52.
135. Iwata Y, Nakajima S, Plitman E et al. Glutamate neurometabolite levels in patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia: a cross-sectional 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2019;85:596-605.
136. Egerton A, Murphy A, Donocik J et al. Dopamine and glutamate in antipsychotic-responsive compared with antipsychotic-nonresponsive psychosis: a multicenter positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy study (STRATA). *Schizophr Bull* 2021;47:505-16.
137. van de Giessen E, van der Pluijm M, Booij J et al. Neuromelanin MRI as biomarker for treatment resistance in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2022;91(Suppl. 9):S61.
138. Veronese M, Santangelo B, Jauhar S et al. A potential biomarker for treatment stratification in psychosis: evaluation of an [18F] FDOPA PET imaging approach. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:1122-32.
139. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8104-9.
140. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* 2019;24:1502-12.
141. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:241-7.
142. Taipale H, Tanskanen A, Correll CU et al. Real-world effectiveness of antipsychotic doses for relapse prevention in patients with first-episode schizophrenia in Finland: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2022;9:2719.
143. Takeuchi H, Siu C, Remington G et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:103642.
144. Leucht S, Tardy M, Komossa K et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379:2063-71.
145. 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.
146. Rubio JM, Schoretsanitis G, John M et al. Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:749-61.
147. Rubio JM, Malhotra AK, Kane JM. Towards a framework to develop neuroimaging biomarkers of relapse in schizophrenia. *Behav Brain Res* 2021;402:113099.
148. Herz MI, Lamberti JS, Mintz J et al. A program for relapse prevention in schizophrenia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:277-83.
149. Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-36.
150. Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ et al. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One* 2012;7:e39434.
151. Friedman T, Sehatpour P, Dias E et al. Differential relationships of mismatch negativity and visual P1 deficits to premorbid characteristics and functional outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:521-9.
152. Hochberger WC, Joshi YB, Thomas ML et al. Neurophysiologic measures of target engagement predict response to auditory-based cognitive training in treatment refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:606-12.
153. Biagianni B, Roach BJ, Fisher M et al. Trait aspects of auditory mismatch negativity predict response to auditory training in individuals with early illness schizophrenia. *Neuropsychiatr Electrophysiol* 2017;3:2.
154. Medalia A, Saperstein AM, Qian M et al. Impact of baseline early auditory processing on response to cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res* 2019;208:397-405.
155. Kim HK, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. Neurophysiological biomarkers in schizophrenia – P50, mismatch negativity, and TMS-EMG and TMSEEG. *Front Psychiatry* 2020;11:795.
156. Qi W, Marx J, Zingman M et al. Hippocampal subfield volumes predict disengagement from maintenance treatment in first episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2023;49:34-42.
157. Engl J, Rettenbacher M, Fleischhacker WW et al. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2431-2.
158. Guinard D, Taipale H, Rubio JM et al. Risk factors, incidence, and outcomes of neuroleptic malignant syndrome on long-acting injectable vs oral antipsychotics in a nationwide schizophrenia cohort. *Schizophr Bull* 2021;47:1621-30.
159. Mathews J, Newcomer JW, Mathews JR et al. Neural correlates of weight gain with olanzapine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1226-37.
160. Kim SF, Huang AS, Snowman AM et al. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:3456-9.
161. Nielsen M, Rostrup E, Wulff S et al. Striatal reward activity and antipsychotic-associated weight change in patients with schizophrenia undergoing initial treatment. *JAMA Psychiatry* 2016;73:121-8.
162. Homan P, Argyelan M, Fales CL et al. Striatal volume and functional connectivity correlate with weight gain in early-phase psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:1948-54.
163. Stegmayer K, Walther S, van Harten P. Tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics: prevalence, mechanisms and management strategies. *CNS Drugs* 2018;32:135-47.
164. Trubetskov V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* 2022;604:502-8.
165. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:169-84.
166. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA et al. Anxiety disorders. *Lancet* 2021;397:914-27.
167. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655-79.
168. Baxter AJ, Vos T, Scott KM et al. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med* 2014;44:2363-74.
169. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155-62.
170. Meier SM, Petersen L, Mattheisen M et al. Secondary depression in severe anxiety disorders: a population-based cohort study in Denmark. *Lancet Psychiatry* 2015;2:515-23.
171. Grant BF, Saha TD, Ruan WJ et al. Epidemiology of DSM-5 drug use disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *JAMA Psychiatry* 2016;73:39-47.
172. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2006;11:805-14.
173. Loerinc AG, Meuret AE, Twohig MP et al. Response rates for CBT for anxiety disorders: need for standardized criteria. *Clin Psychol Rev* 2015;42:72-82.
174. Taylor S, Abramowitz JS, McKay D. Non-adherence and non-response in the treatment of

- anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2012;26:583-9.
175. Solis EC, van Hemert AM, Carlier IVE et al. The 9-year clinical course of depressive and anxiety disorders: new NESDA findings. *J Affect Disord* 2021;295:1269-79.
 176. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:321-65.
 177. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:162-214.
 178. Cosci F, Mansueto G. Biological and clinical markers to differentiate the type of anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020;1191:197-218.
 179. Deckert J, Erhardt A. Predicting treatment outcome for anxiety disorders with or without comorbid depression using clinical, imaging and (epi) genetic data. *Curr Opin Psychiatry* 2019;32:1-6.
 180. Maron E, Lan CC, Nutt D. Imaging and genetic approaches to inform biomarkers for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, and PTSD. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;40:219-92.
 181. Vismara M, Gironi N, Ciriugliaro G et al. Peripheral biomarkers in DSM-5 anxiety disorders: an updated overview. *Brain Sci* 2020;10:564.
 182. Howe AS, Buttenschøn HN, Bani-Fatemi A et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major angiogenic pathways. *Mol Psychiatry* 2016;21:665-79.
 183. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:159-68.
 184. Gottschalk MG, Domschke K. Novel developments in genetic and epigenetic mechanisms of anxiety. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:32-8.
 185. Smoller JW. The genetics of stress-related disorders: PTSD, depression, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:297-319.
 186. Scherf-Clavel M, Weber H, Deckert J et al. The role of pharmacogenetics in the treatment of anxiety disorders and the future potential for targeted therapeutics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021;17:1249-60.
 187. Levey DF, Gelernter J, Polimanti R et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: results from ~ 200,000 participants in the Million Veteran Program. *Am J Psychiatry* 2020;177:223-32.
 188. Asselmann E, Hertel J, Schmidt CO et al. Interplay between RGS2 and childhood adversities in predicting anxiety and depressive disorders: findings from a general population sample. *Depress Anxiety* 2018;35:1104-13.
 189. Li C, Liang X, Cheng S et al. A multi-environments-gene interaction study of anxiety, depression and self-harm in the UK Biobank cohort. *J Psychiatr Res* 2022;147:59-66.
 190. Schiele MA, Herzog K, Kollert L et al. Extending the vulnerability-stress model of mental disorders: three-dimensional NPSR1 × environment × coping interaction study in anxiety. *Br J Psychiatry* 2020;217:645-50.
 191. Domschke K. Prevention in psychiatry: a role for epigenetics? *World Psychiatry* 2021;20:227-8.
 192. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders – A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin Psychol Rev* 2020;77:101830.
 193. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav* 2018;17:e12423.
 194. Iurato S, Carrillo-Roa T, Arloth J et al. DNA methylation signatures in panic disorder. *Transl Psychiatry* 2017;7:1287.
 195. Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Miyagawa T et al. Epigenome-wide association study of DNA methylation in panic disorder. *Clin Epigenetics* 2017;9:6.
 196. Ziegler C, Grundner-Culemann F, Schiele MA et al. The DNA methylome in panic disorder: a case-control and longitudinal psychotherapy-epigenetic study. *Transl Psychiatry* 2019;9:314.
 197. Wiegand A, Kreifelts B, Munk MHJ et al. DNA methylation differences associated with social anxiety disorder and early life adversity. *Transl Psychiatry* 2021;11:104.
 198. Jonas KG, Lencz T, Li K et al. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry* 2019;9:300.
 199. Bakulski KM, Halladay A, Hu VW et al. Epigenetic research in neuropsychiatric disorders: the “tissue issue”. *Curr Behav Neurosci Rep* 2016;3:264-74.
 200. Lebow MA, Chen A. Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2016;21:450-63.
 201. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1476-88.
 202. Hyde J, Ryan KM, Waters AM. Psychophysiological markers of fear and anxiety. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:56.
 203. Meyer A, Nelson B, Perlman G et al. A neural biomarker, the error-related negativity, predicts the first onset of generalized anxiety disorder in a large sample of adolescent females. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:1162-70.
 204. Domschke K, Stevens S, Pfleiderer B et al. Interoceptive sensitivity in anxiety and anxiety disorders: an overview and integration of neurobiological findings. *Clin Psychol Rev* 2010;30:1-11.
 205. Robinaugh DJ, Ward MJ, Toner ER et al. Assessing vulnerability to panic: a systematic review of psychological and physiological responses to biological challenges as prospective predictors of panic attacks and panic disorder. *Gen Psychiatr* 2019;32:e100140.
 206. Vollmer LL, Strawn JR, Sah R. Acid-base dysregulation and chemosensory mechanisms in panic disorder: a translational update. *Transl Psychiatry* 2015;5:e572.
 207. Kaplan JS, Arnkoff DB, Glass CR et al. Avoidant coping in panic disorder: a yohimbine biological challenge study. *Anxiety Stress Coping* 2012;25:425-42.
 208. Van Veen JF, Van der Wee NJ, Fiselier J et al. Behavioural effects of rapid intravenous administration of meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) in patients with generalized social anxiety disorder, panic disorder and healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:637-42.
 209. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:603-10.
 210. Bradwejn J, Koszycki D, Annable L et al. A dose-ranging study of the behavioral and cardiovascular effects of CCK-tetrapeptide in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992;32:903-12.
 211. Schiele MA, Reif A, Lin J et al. Therapygenetic effects of 5-HTTLPR on cognitive-behavioral therapy in anxiety disorders: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;44:105-20.
 212. 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.
 213. Rayner C, Coleman JRI, Purves KL et al. A genome-wide association meta-analysis of prognostic outcomes following cognitive behavioural therapy in individuals with anxiety and depressive disorders. *Transl Psychiatry* 2019;9:150.
 214. Tomasi J, Lisoway AJ, Zai CC et al. Towards precision medicine in generalized anxiety disorder: review of genetics and pharmacogenetics. *J Psychiatr Res* 2019;119:33-47.
 215. Bradley P, Shiekh M, Mehra V et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: a randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res* 2018;96:100-7.
 216. Jung J, Tawa EA, Muench C et al. Genome-wide association study of treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2017;254:8-11.
 217. Picó-Pérez M, Fullana MA, Albajes-Eizagirre A et al. Neural predictors of cognitive-behavior therapy outcome in anxiety-related disorders: a metaanalysis of task-based fMRI studies. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291721005444.
 218. 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.
 219. Frick A, Engman J, Alaie I et al. Neuroimaging, genetic, clinical, and demographic predictors of treatment response in patients with social anxiety disorder. *J Affect Disord* 2020;261:230-7.
 220. Van der Linden G, van Heerden B, Warwick J et al. Functional brain imaging and pharmacotherapy in social phobia: single photon emission computed tomography before and after treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:419-38.
 221. Klumpp H, Fitzgerald JM. Neuroimaging predictors and mechanisms of treatment response in social anxiety disorder: an overview of the amygdala. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:89.
 222. Maron E, Nutt D. Biological predictors of pharmacological therapy in anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:305-17.
 223. Perna G, Alciati A, Sangiorgio E et al. Personalized clinical approaches to anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol* 2020;1191:489-521.
 224. Ball TM, Stein MB, Ramsawh HJ et al. Single-subject anxiety treatment outcome prediction using functional neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1254-61.
 225. Frick A, Engman J, Wahlstedt K et al. Anterior cingulate cortex activity as a candidate biomarker for treatment selection in social anxiety disorder. *BJPsych Open* 2018;4:157-9.
 226. Nelson BD, Jackson F, Amir N et al. Attention bias modification reduces neural correlates of response monitoring. *Biol Psychol* 2017;129:103-10.

227. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT et al. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): development and initial psychometric evaluation. *J Trauma Stress* 2015;28:489-98.
228. Hoskins M, Pearce J, Bethell A et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015;206:93-100.
229. Polimanti R, Wendt FR. Posttraumatic stress disorder: from gene discovery to disease biology. *Psychol Med* 2021;51:2178-88.
230. Stein MB, Levey DF, Cheng Z et al. Genome-wide association analyses of post-traumatic stress disorder and its symptom subdomains in the Million Veteran Program. *Nat Genet* 2021;53:174-84.
231. Tamman AJF, Wendt FR, Pathak GA et al. Attachment style moderates polygenic risk for incident posttraumatic stress in U.S. military veterans: a 7-year, nationally representative, prospective cohort study. *Biol Psychiatry* 2022; 91:637-46.
232. Waszczuk MA, Docherty AR, Shabalin AA et al. Polygenic prediction of PTSD trajectories in 9/11 responders. *Psychol Med* 2020; doi: 10.1017/S0033291720003839.
233. Neria Y. Functional neuroimaging in PTSD: from discovery of underlying mechanisms to addressing diagnostic heterogeneity. *Am J Psychiatry* 2021;178:128-35.
234. Bromis K, Calem M, Reinders A et al. Meta-analysis of 89 structural MRI studies in posttraumatic stress disorder and comparison with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175:989-98.
235. Siehl S, King JA, Burgess N et al. Structural white matter changes in adults and children with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage Clin* 2018;19:581-98.
236. Wang X, Xie H, Chen T et al. Cortical volume abnormalities in posttraumatic stress disorder: an ENIGMA-psychiatric genomics consortium PTSD workgroup mega-analysis. *Mol Psychiatry* 2021;26:4331-43.
237. Logue MW, van Rooij SJH, Dennis EL et al. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biol Psychiatry* 2018;83:244-53.
238. Dennis EL, Disner SG, Fani N et al. Altered white matter microstructural organization in posttraumatic stress disorder across 3047 adults: results from the PGC-ENIGMA PTSD consortium. *Mol Psychiatry* 2021;26:4315-30.
239. Kaufmann T, van der Meer D, Doan NT et al. Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain. *Nat Neurosci* 2019;22:1617-23.
240. Campbell AA, Wisco BE, Silvia PJ et al. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Biol Psychol* 2019;144:125-35.
241. Schneider M, Schwerdtfeger A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med* 2020;50:1937-48.
242. McTeague LM, Lang PJ. The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety* 2012;29:264-81.
243. Chen J, Zang Z, Braun U et al. Association of a reproducible epigenetic risk profile for schizophrenia with brain methylation and function. *JAMA Psychiatry* 2020;77:628-36.
244. Hannon E, Lunnon K, Schalkwyk L et al. Inter-individual methylomic variation across blood, cortex, and cerebellum: implications for epigenetic studies of neurological and neuropsychiatric phenotypes. *Epigenetics* 2015;10:1024-32.
245. Iturria-Medina Y, Khan AF, Adewale Q et al. Blood and brain gene expression trajectories mirror neuropathology and clinical deterioration in neurodegeneration. *Brain* 2020;143:661-73.
246. Tylee DS, Kawaguchi DM, Glatt SJ. On the outside, looking in: a review and evaluation of the comparability of blood and brain "omes". *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013; 162B:595-603.
247. Morris MC, Hellman N, Abelson JL et al. Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016;49:79-91.
248. Peruzzolo TL, Pinto JV, Roza TH et al. Inflammation and oxidative stress markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review and metaanalysis. *Mol Psychiatry* 2022; 27:3150-63.
249. Smith AK, Ratanatharathorn A, Maihofer AX et al. Epigenome-wide meta-analysis of PTSD across 10 military and civilian cohorts identifies methylation changes in AHRH. *Nat Commun* 2020;11:5965.
250. Katrinli S, Maihofer AX, Wani AH et al. Epigenome-wide meta-analysis of PTSD symptom severity in three military cohorts implicates DNA methylation changes in genes involved in immune system and oxidative stress. *Mol Psychiatry* 2022;27:1720-8.
251. Garrett ME, Qin XJ, Mehta D et al. Gene expression analysis in three posttraumatic stress disorder cohorts implicates inflammation and innate immunity pathways and uncovers shared genetic risk with major depressive disorder. *Fron Neurosci* 2021;15:678548.
252. Breen MS, Tylee DS, Maihofer AX et al. PTSD blood transcriptome mega-analysis: shared inflammatory pathways across biological sex and modes of trauma. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:469-81.
253. Kuan PF, Waszczuk MA, Kotov R et al. Gene expression associated with PTSD in World Trade Center responders: an RNA sequencing study. *Transl Psychiatry* 2017;7:1297.
254. Kuan PF, Clouston S, Yang X et al. Molecular linkage between post-traumatic stress disorder and cognitive impairment: a targeted proteomics study of World Trade Center responders. *Transl Psychiatry* 2020;10:269.
255. Murray GK, Lin T, Austin J et al. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry?: a review. *JAMA Psychiatry* 2021;78:210-9.
256. Schildkraut JJ, Orsulak PJ, Schatzberg AF et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders. I. Differences in urinary excretion of MHPG and other catecholamine metabolites in clinically defined subtypes of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1427-33.
257. Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders. X. Urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:260-8.
258. Graux P, Lorrain A, Caron J. Diagnostic and therapeutic importance of gaseous encephalography in the course of melancholic states. *Echo Med Nord* 1952;23:300-1.
259. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:675-90.
260. Fernandez-Pujals AM, Adams MJ, Thomson P et al. Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in Generation Scotland: Scottish Family Health Study (GS:SFHS). *PLoS One* 2015;10:e0142197.
261. Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;123C:48-58.
262. Howard DM, Adams MJ, Shireli M et al. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways. *Nat Commun* 2018;9:1470.
263. Leung E, Lau EW, Liang A et al. Alterations in brain synaptic proteins and mRNAs in mood disorders: a systematic review and meta-analysis of postmortem brain studies. *Mol Psychiatry* 2022;27:1362-72.
264. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci* 2019;22:343-52.
265. Levey DF, Stein MB, Wendt FR et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci* 2021;24:954-63.
266. Labonté B, Engmann O, Purushothaman I et al. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med* 2017;23:1102-11.
267. Touchant M, Labonté B. Sex-specific brain transcriptional signatures in human MDD and their correlates in mouse models of depression. *Front Behav Neurosci* 2022;16:845491.
268. Mullins N, Forstner AJ, O'Connell KS et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology. *Nat Genet* 2021;53:817-29.
269. Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2020;25:544-59.
270. Schmaal L, Pozzi E, Ho TC et al. ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing. *Transl Psychiatry* 2020;10:172.
271. Holmes SE, Abdallah C, Esterlis I. Imaging synaptic density in depression. *Neuropsychopharmacology* 2023;48:186-90.
272. Etkin A. A reckoning and research agenda for neuroimaging in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2019;176:507-11.
273. Frangou S. Functional neuroimaging in mood disorders. *Psychiatry* 2008;8:3.
274. Kantrowitz JT, Dong X, Milak MS et al. Ventromedial prefrontal cortex/anterior cingulate cortex Glx, glutamate, and GABA levels in medication-free major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2021;11:419.
275. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and metaanalysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry* 2019; 24:952-64.
276. Godfrey KEM, Gardner AC, Kwon S et al. Differences in excitatory and inhibitory neurotransmitter levels between depressed patients and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;105:33-44.

277. Truong V, Cheng PZ, Lee HC et al. Occipital gamma-aminobutyric acid and glutamate/glutamine alterations in major depressive disorder: an MRS study and meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2021;308:111238.
278. Reddy-Thoottur M, Kraguljac NV, Lahti AC. The role of glutamate and GABA in cognitive dysfunction in schizophrenia and mood disorders – A systematic review of magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophr Res* 2022;249:74-84.
279. Nakahara T, Tsugawa S, Noda Y et al. Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia spectrum disorders: a meta-analysis of 1H-magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry* 2022;27:744-57.
280. Schür RR, Draisma LW, Wijnen JP et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: a systematic literature review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Hum Brain Mapp* 2016; 37:3337-52.
281. Mandal PK, Guha Roy R, Samkaria A et al. In vivo ¹³C magnetic resonance spectroscopy for assessing brain biochemistry in health and disease. *Neurochem Res* 2022;47:1183-201.
282. Abdallah CG, Jiang L, De Feyter HM et al. Glutamate metabolism in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:1320-7.
283. Gawryluk JW, Wang JF, Andreazza AC et al. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:123-30.
284. Hermens DF, Hattton SN, Lee RSC et al. In vivo imaging of oxidative stress and fronto-limbic white matter integrity in young adults with mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2018;268:145-56.
285. Lapidus KA, Gabbay V, Mao X et al. In vivo (1)H MRS study of potential associations between glutathione, oxidative stress and anhedonia in major depressive disorder. *Neurosci Lett* 2014;569:74-9.
286. Poletti S, Paolini M, Mazza MG et al. Lower levels of glutathione in the anterior cingulate cortex associate with depressive symptoms and white matter hyperintensities in COVID-19 survivors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;61: 71-7.
287. Gigase FAJ, Snijders G, Boks MP et al. Neurons and glial cells in bipolar disorder: a systematic review of postmortem brain studies of cell number and size. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;103:150-62.
288. Sanacora G, Yan Z, Popoli M. The stressed synapse 2.0: pathophysiological mechanisms in stress-related neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2022;23:86-103.
289. Pu J, Liu Y, Zhang H et al. An integrated meta-analysis of peripheral blood metabolites and biological functions in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2021;26:4265-76.
290. Stetler C, Miller GE. Depression and hypo thalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011;73:114-26.
291. Dwyer JB, Aftab A, Radhakrishnan R et al. Hormonal treatments for major depressive disorder: state of the art. *Am J Psychiatry* 2020; 177:686-705.
292. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008;64:527-32.
293. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:1169-80.
294. Hing B, Sathyaputri L, Potash JB. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:143-67.
295. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM et al. Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun* 2020;87:901-9.
296. Scott MR, McClung CA. Circadian rhythms in mood disorders. *Adv Exp Med Biol* 2021;1344: 153-68.
297. Walker WH 2nd, Walton JC, DeVries AC et al. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 2020;10:28.
298. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:571-85.
299. Quera Salva MA, Hartley S. Mood disorders, circadian rhythms, melatonin and melatonin agonists. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:15-26.
300. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther* 2007;114:222-32.
301. Grandin LD, Alloy LB, Abramson LY. The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: review and evaluation. *Clin Psychol Rev* 2006;26:679-94.
302. Bechtel W. Circadian rhythms and mood disorders: are the phenomena and mechanisms causally related? *Front Psychiatry* 2015;6:118.
303. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(Suppl. 1):S11-5.
304. Lewy AJ. Circadian rhythms and mood disorders: a guide for the perplexed. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e662-4.
305. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
306. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:329-36.
307. Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord* 2003;76:255-9.
308. Mendlewicz J. Sleep disturbances: core symptoms of major depressive disorder rather than associated or comorbid disorders. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:269-75.
309. Robillard R, Naismith SL, Smith KL et al. Sleep-wake cycle in young and older persons with a lifetime history of mood disorders. *PLoS One* 2014;9:e87763.
310. Maglione JE, Ancoli-Israel S, Peters KW et al. Depressive symptoms and subjective and objective sleep in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:635-43.
311. Tazawa Y, Wada M, Mitsukura Y et al. Actigraphy for evaluation of mood disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2019;253:257-69.
312. Hori H, Koga N, Hidese S et al. 24 h activity rhythm and sleep in depressed outpatients. *J Psychiatr Res* 2016;77:27-34.
313. Smagula SF, Ancoli-Israel S, Blackwell T et al. Circadian rest-activity rhythms predict future increases in depressive symptoms among community-dwelling older men. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:495-505.
314. Baek JH, Kim JS, Kim MJ et al. Lifetime characteristics of evening-preference and irregular bed-rise time are associated with lifetime seasonal variation of mood and behavior: comparison between individuals with bipolar disorder and healthy controls. *Behav Sleep Med* 2016; 14:155-68.
315. Krane-Gartiser K, Henriksen TE, Morken G et al. Actigraphic assessment of motor activity in acutely admitted inpatients with bipolar disorder. *PLoS One* 2014;9:e89574.
316. Meyer N, Faulkner SM, McCutcheon RA et al. Sleep and circadian rhythm disturbance in remitted schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2020;46:1126-43.
317. Takaesu Y. Circadian rhythm in bipolar disorder: a review of the literature. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:673-82.
318. Emens J, Lewy A, Kinzie JM et al. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2009;168:259-61.
319. Hasler BP, Buysse DJ, Kupfer DJ et al. Phase relationships between core body temperature, melatonin, and sleep are associated with depression severity: further evidence for circadian misalignment in non-seasonal depression. *Psychiatry Res* 2010;178:205-7.
320. Moon J-H, Cho C-H, Son GH et al. Advanced circadian phase in mania and delayed circadian phase in mixed mania and depression returned to normal after treatment of bipolar disorder. *EBioMedicine* 2016;11:285-95.
321. Ritter P, Soltmann B, Sauer C et al. Supersensitivity of patients with bipolar I disorder to light-induced phase delay by narrow bandwidth blue light. *Biol Psychiatry Global Open Sci* 2022;2:28-35.
322. Salvatore P, Ghidini S, Zita G et al. Circadian activity rhythm abnormalities in ill and recovered bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2008;10:256-65.
323. Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS et al. The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7414-9.
324. Lewy AJ, Rough JN, Songer JB et al. The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:291-300.
325. 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.
326. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121B:35-8.
327. Nováková M, Praško J, Látalová K et al. The circadian system of patients with bipolar disorder differs in episodes of mania and depression. *Bipolar Disord* 2015;17:303-14.
328. 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.
329. McIntyre RS, Alda M, Baldessarini RJ et al. The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2022;21: 364-87.
330. Palmer DM. Biomarkers for antidepressant selection: iSPOT-D study. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015;2:137-45.
331. Dunlop BW, Binder EB, Cubellis JF et al. Predictors of remission in depression to indi-

- vidual and combined treatments (PREdict): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:106.
332. Uher R, Huez-Diaz P, Perroud N et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project. *Pharmacogenomics J* 2009;9:225-33.
 333. Arns M, Gordon E, Boutros NN. EEG abnormalities are associated with poorer depressive symptom outcomes with escitalopram and venlafaxine-XR, but not sertraline: results from the multicenter randomized iSPOT-D Study. *Clin EEG Neurosci* 2017;48:33-40.
 334. O'Connell CP, Goldstein-Piekarski AN, Nemeroff CB et al. Antidepressant outcomes predicted by genetic variation in corticotropin-releasing hormone binding protein. *Am J Psychiatry* 2018;175:251-61.
 335. Schatzberg AF, DeBattista C, Lazzaroni LC et al. ABCB1 genetic effects on antidepressant outcomes: a report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry* 2015;172:751-9.
 336. Maller JJ, Broadhouse K, Rush AJ et al. Increased hippocampal tail volume predicts depression status and remission to anti-depressant medications in major depression. *Mol Psychiatry* 2018;23:1737-44.
 337. Gyurak A, Patenaude B, Korgaonkar MS et al. Frontoparietal activation during response inhibition predicts remission to antidepressants in patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2016;79:274-81.
 338. Williams LM, DeBattista C, Duchemin AM et al. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 2016;6:e799.
 339. Tozzi L, Goldstein-Piekarski AN, Korgaonkar MS et al. Connectivity of the cognitive control network during response inhibition as a predictive and response biomarker in major depression: evidence from a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 2020;87:462-72.
 340. Fischer AS, Holt-Gosselin B, Fleming SL et al. Intrinsic reward circuit connectivity profiles underlying symptom and quality of life outcomes following antidepressant medication: a report from the iSPOT-D trial. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:809-19.
 341. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R et al. Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline 'predictors' and longitudinal 'targets'. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:377-85.
 342. Webb CA, Dillon DG, Pechtel P et al. Neural correlates of three promising endophenotypes of depression: evidence from the EMBARC study. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:454-63.
 343. Pizzagalli DA, Webb CA, Dillon DG et al. Pretreatment rostral anterior cingulate cortex theta activity in relation to symptom improvement in depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:547-54.
 344. Whitton AE, Webb CA, Dillon DG et al. Pretreatment rostral anterior cingulate cortex connectivity with salience network predicts depression recovery: findings from the EMBARC randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 2019;85:872-80.
 345. Nguyen KP, Chin Fatt C, Treacher A et al. Patterns of pretreatment reward task brain activation predict individual antidepressant response: key results from the EMBARC randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 2022;91:550-60.
 346. Jha MK, Minhajuddin A, Gadad BS et al. Can C-reactive protein inform antidepressant medication selection in depressed outpatients? Findings from the CO-MED trial. *Psychoneuroendocrinology* 2017;78:105-13.
 347. Jha MK, Minhajuddin A, Chin-Fatt C et al. Sex differences in the association of baseline C-reactive protein (CRP) and acute-phase treatment outcomes in major depressive disorder: findings from the EMBARC study. *J Psychiatr Res* 2019;113:165-71.
 348. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002;63:942-7.
 349. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F et al. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016;387:1085-93.
 350. Stone W, Nunes A, Akiyama K et al. Prediction of lithium response using genomic data. *Sci Rep* 2022;11:1155.
 351. Teixeira AL, Colpo GD, Fries GR et al. Biomarkers for bipolar disorder: current status and challenges ahead. *Expert Rev Neurother* 2019;19:67-81.
 352. Sagar R, Pattanayak RD. Potential biomarkers for bipolar disorder: where do we stand? *Indian J Med Res* 2017;145:7-16.
 353. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013;381:1663-71.
 354. Anthony JC, Petronis KR. Early-onset drug use and risk of later drug problems. *Drug Alcohol Depend* 1995;40:9-15.
 355. Lopez-Quintero C, Pérez De Los Cobos J, Hasin DS et al. Probability and predictors of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis, and cocaine: results of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Drug Alcohol Depend* 2011;115:120-30.
 356. Epskamp S, van der Maas HLJ, Peterson RE et al. Intermediate stable states in substance use. *Addict Behav* 2022;129:107252.
 357. Lipari RN, Park-Lee E, Van Horn S. America's need for and receipt of substance use treatment in 2015. The CBHSQ Report. Rockville: US Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016.
 358. Moeller SJ, Platt JM, Wu M et al. Perception of treatment need among adults with substance use disorders: longitudinal data from a representative sample of adults in the United States. *Drug Alcohol Depend* 2020;209:107895.
 359. Volkow ND. Stigma and the toll of addiction. *N Engl J Med* 2020;382:1289-90.
 360. Maracic CE, Moeller SJ. Neural and behavioral correlates of impaired insight and self-awareness in substance use disorder. *Curr Behav Neurosci Rep* 2021;8:113-23.
 361. Goldstein RZ, Craig AD, Bechara A et al. The neurocircuitry of impaired insight in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 2009;13:372-80.
 362. Volkow ND, Koob G, Baler R. Biomarkers in substance use disorders. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:522-5.
 363. Moeller SJ, Paulus MP. Toward biomarkers of the addicted human brain: using neuroimaging to predict relapse and sustained abstinence in substance use disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80(Pt. B):143-54.
 364. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002;159:1642-52.
 365. Wang KH, Penmatsa A, Gouaux E. Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter. *Nature* 2015;521:322-7.
 366. Freyberg Z, Sonders MS, Aguilar JI et al. Mechanisms of amphetamine action illuminated through optical monitoring of dopamine synaptic vesicles in *Drosophila* brain. *Nature Commun* 2016;7:10652.
 367. Trifilieff P, Ducrocq F, van der Veldt S et al. Blunted dopamine transmission in addiction: potential mechanisms and implications for behavior. *Semin Nucl Med* 2017;47:64-74.
 368. Ashok AH, Mizuno Y, Volkow ND et al. Association of stimulant use with dopaminergic alterations in users of cocaine, amphetamine, or methamphetamine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:511-9.
 369. Yip SW, Kiluk B, Scheinost D. Toward addiction prediction: an overview of cross-validated predictive modeling findings and considerations for future neuroimaging research. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:748-58.
 370. Eisenberg IW, Bissett P, Enkavi AZ et al. Uncovering mental structure through data-driven ontology discovery. *PsyArXiv* 2018; doi: 10.31234/osf.io/fvqej.
 371. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature* 2022;603:654-60.
 372. Ivanov I, Parvaz MA, Velthorst E et al. Substance use initiation, particularly alcohol, in drug-naïve adolescents: possible predictors and consequences from a large cohort naturalistic study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2021;60:623-36.
 373. Filippi I, Galinowski A, Lemaitre H et al. Neuroimaging evidence for structural correlates in adolescents resilient to polysubstance use: a five-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;49:11-22.
 374. Lees B, Garcia AM, Debenham J et al. Promising vulnerability markers of substance use and misuse: a review of human neurobehavioral studies. *Neuropharmacology* 2021;187:108500.
 375. Blair MA, Stewart JL, May AC et al. Blunted frontostriatal blood oxygen level-dependent signals predict stimulant and marijuana use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:947-58.
 376. Gonçalves SF, Turpyn CC, Niehaus CE et al. Neural activation to loss and reward among alcohol naïve adolescents who later initiate alcohol use. *Dev Cogn Neurosci* 2021;50:100978.
 377. Goldfarb EV, Scheinost D, Fogelman N et al. Highrisk drinkers engage distinct stress-predictive brain networks. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2022;7:805-13.
 378. Verdejo-Garcia A, Albein-Urios N. Impulsivity traits and neurocognitive mechanisms conferring vulnerability to substance use disorders. *Neuropharmacology* 2021;183:108402.
 379. Luciana M. Risks versus consequences of adolescent and young adult substance use: a focus on executive control. *Curr Addict Rep* 2020;7:453-63.
 380. Weigard AS, Brislin SJ, Cope LM et al. Evidence accumulation and associated error-related brain activity as computationally-informed prospective predictors of substance use in emerging adulthood. *Psychopharmacology* 2021;238:2629-44.
 381. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-de-

- pendent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:761-8.
382. Moeller SJ, Tomasi D, Woicik PA et al. Enhanced midbrain response at 6-month follow-up in cocaine addiction, association with reduced drug-related choice. *Addict Biol* 2012;17:1013-25.
383. Yip SW, Scheinost D, Potenza MN et al. Connectome-based prediction of cocaine abstinence. *Am J Psychiatry* 2019;176:156-64.
384. Carroll KM, Kiluk BD, Nich C et al. Toward empirical identification of a clinically meaningful indicator of treatment outcome: features of candidate indicators and evaluation of sensitivity to treatment effects and relationship to one year follow up cocaine use outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2014;137:3-19.
385. Reinhard I, Lemenager T, Fauth-Buhler M et al. A comparison of region-of-interest measures for extracting whole brain data using survival analysis in alcoholism as an example. *J Neurosci Methods* 2015;242:58-64.
386. Parvaz MA, Moeller SJ, Malaker P et al. Abstinence reverses EEG-indexed attention bias between drug-related and pleasant stimuli in cocaine-addicted individuals. *J Psychiatry Neurosci* 2017;42:78-86.
387. Parvaz MA, Moeller SJ, Goldstein RZ. Incubation of cue-induced craving in adults addicted to cocaine measured by electroencephalography. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1127-34.
388. Grimm JW, Hope BT, Wise RA et al. Incubation of cocaine craving after withdrawal. *Nature* 2001;412:141-2.
389. Pickens CL, Airavaara M, Theberge F et al. Neurobiology of the incubation of drug craving. *Trends Neurosci* 2011;34:411-20.
390. Versace F, Engelmann JM, Deweese MM et al. Beyond cue reactivity: non-drug-related motivationally relevant stimuli are necessary to understand reactivity to drug-related cues. *Nicotine Tob Res* 2017;19:663-9.
391. Moeller SJ, Stoops WW. Cocaine choice procedures in animals, humans, and treatment-seekers: can we bridge the divide? *Pharmacol Biochem Behav* 2015;138:133-41.
392. Czoty PW, Stoops WW, Rush CR. Evaluation of the "pipeline" for development of medications for cocaine use disorder: a review of translational preclinical, human laboratory, and clinical trial research. *Pharmacol Rev* 2016;68:533-62.
393. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005;162:1403-13.
394. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:652-69.
395. Garland EL, Froeliger B, Zeidan F et al. The downward spiral of chronic pain, prescription opioid misuse, and addiction: cognitive, affective, and neuropsychopharmacologic pathways. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2597-607.
396. Wilcox CE, Abbott CC, Calhoun VD. Alterations in resting-state functional connectivity in substance use disorders and treatment implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;91:79-93.
397. Moeller SJ, Bederson L, Alia-Klein N et al. Neuroscience of inhibition for addiction medicine: from prediction of initiation to prediction of relapse. *Prog Brain Res* 2016;223:165-88.
398. Wemm SE, Sinha R. Drug-induced stress responses and addiction risk and relapse. *Neurobiol Stress* 2019;10:100148.
399. Blaine SK, Wemm S, Fogelman N et al. Association of prefrontal-striatal functional pathology with alcohol abstinence days at treatment initiation and heavy drinking after treatment initiation. *Am J Psychiatry* 2020;177:1048-59.
400. Parvaz MA, Rabin RA, Adams F et al. Structural and functional brain recovery in individuals with substance use disorders during abstinence: a review of longitudinal neuroimaging studies. *Drug Alcohol Depend* 2022;232:109319.
401. Moeller SJ, Maloney T, Parvaz MA et al. Enhanced choice for viewing cocaine pictures in cocaine addiction. *Biol Psychiatry* 2009;66:169-76.
402. Moeller SJ, Maloney T, Parvaz MA et al. Impaired insight in cocaine addiction: laboratory evidence and effects on cocaine-seeking behaviour. *Brain* 2010;133(Pt. 5):1484-93.
403. Parikh A, Moeller SJ, Garland EL. Simulated opioid choice linked to opioid use disorder severity among Veterans with chronic pain: initial validation of a novel paradigm. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2022;48:403-12.
404. Moeller SJ, Okita K, Robertson CL et al. Low striatal dopamine D2-type receptor availability is linked to simulated drug choice in methamphetamine users. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:75160.
405. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD et al. Neurofunctional reward processing changes in cocaine dependence during recovery. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2112-21.
406. Gowin JL, Harle KM, Stewart JL et al. Attenuated insular processing during risk predicts relapse in early abstinent methamphetamine-dependent individuals. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1379-87.
407. Kearney-Ramos TE, Dowdle LT, Lench DH et al. Transdiagnostic effects of ventromedial prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation on cue reactivity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:599-609.
408. Kohno M, Dennis LE, McCreedy H et al. Dopamine dysfunction in stimulant use disorders: mechanistic comparisons and implications for treatment. *Mol Psychiatry* 2022;27:220-9.
409. Deak JD, Johnson EC. Genetics of substance use disorders: a review. *Psychol Med* 2021;51:2189-200.
410. Tsuang MT, Lyons MJ, Meyer JM et al. Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:967-72.
411. Vollstädt-Klein S, Wichert S, Rabinstein J et al. Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction* 2010;105:1741-9.
412. Zhou X, Zimmermann K, Xin F et al. Cue reactivity in the ventral striatum characterizes heavy cannabis use, whereas reactivity in the dorsal striatum mediates dependent use. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:751-62.
413. Lüscher C, Robbins TW, Everitt BJ. The transition to compulsion in addiction. *Nat Rev Neurosci* 2020;21:247-63.
414. Gillespie NA, Neale MC, Kendler KS. Pathways to cannabis abuse: a multi-stage model from cannabis availability, cannabis initiation and progression to abuse. *Addiction* 2009;104:430-8.
415. Edenberg HJ, Gelernter J, Agrawal A. Genetics of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:26.
416. Chand S, Gowen A, Savine M et al. A comprehensive study to delineate the role of an extracellular vesicle-associated microRNA-29a in chronic methamphetamine use disorder. *J Extracell Vesicles* 2021;10:e12177.
417. Morcuende A, Navarrete F, Nieto E et al. Inflammatory biomarkers in addictive disorders. *Biomolecules* 2021;11:1824.
418. Casey BJ, Cannonier T, Conley MI et al. The Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study: imaging acquisition across 21 sites. *Dev Cogn Neurosci* 2018;32:43-54.
419. Ostergaard S, Jensen S, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:495-6.
420. Kotov R, Cicero DC, Conway CC et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) in psychiatric practice and research. *Psychol Med* 2022;52:1666-78.
421. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
422. Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature* 2020;582:84-8.
423. Humer E, Pieh C, Probst T. Metabolomic biomarkers in anxiety disorders. *Int J Mol Sci* 2020;21:4784.
424. Breen MS, Stein DJ, Baldwin DS. Systematic review of blood transcriptome profiling in neuropsychiatric disorders: guidelines for biomarker discovery. *Hum Psychopharmacol* 2016;31:373-81.
425. Savage JE, Sawyers C, Roberson-Nay R et al. The genetics of anxiety-related negative valence system traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174:156-77.
426. Oathes DJ, Balderston NL, Kording KP et al. Combining transcranial magnetic stimulation with functional magnetic resonance imaging for probing and modulating neural circuits relevant to affective disorders. *Interdiscip Rev Cogn Sci* 2021;12:e1553.
427. Xia F, Kheirbek MA. Circuit-based biomarkers for mood and anxiety disorders. *Trends Neurosci* 2020;43:902-15.
428. Adams WZ, McClure EA, Gray KM et al. Mobile devices for the remote acquisition of physiological and behavioral biomarkers in psychiatric clinical research. *J Psychiatr Res* 2017;85:1-14.
429. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
430. Mufford MS, van der Meer DJ, Andreassen OA et al. A review of systems biology research of anxiety disorders. *Braz J Psychiatry* 2021;43:414-23.
431. Checkrout AM, Bondar J, Delgadillo J et al. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:154-70.
432. Traut N, Heuer K, Lemaître G et al. Insights from an autism imaging biomarker challenge: promises and threats to biomarker discovery. *Neuroimage* 2022;255:119171.

DOI:10.1002/wps.21078

Biomarcadores para uso clínico en psiquiatría: ¿dónde estamos y hasta dónde llegaremos algún día?

En la actualidad, casi todos los aspectos de la práctica psiquiátrica se basan en la evaluación de la presencia y en el cambio de los síntomas para diagnosticar y tratar a los pacientes. Los trastornos psiquiátricos se diagnostican basándose en grupos de síntomas que se presentan juntos durante al menos un periodo mínimo de tiempo, tal y como se define en el DSM-5 y la CIE-11. La eficacia de los nuevos tratamientos para los trastornos psiquiátricos y la aprobación de nuevos medicamentos por parte de las autoridades reguladoras se basan únicamente en los cambios en la gravedad de los síntomas según las escalas de valoración.

Sin embargo, la mayoría de los tratamientos para los trastornos psiquiátricos solo son efectivos en aproximadamente la mitad de los pacientes y, sin ninguna herramienta de predicción para guiar las decisiones terapéuticas, las intervenciones ofrecidas a un paciente determinado se basan generalmente en las preferencias del médico y del paciente. Dada esta insatisfactoria situación, está claro que la psiquiatría, más que ninguna otra especialidad médica, necesita biomarcadores predictivos clínicamente útiles para avanzar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Entonces, ¿qué son los biomarcadores y cómo pueden ayudar? El Grupo de Trabajo de Biomarcadores de los Institutos Nacionales de Salud de la *Food and Drug Administration* de EE.UU. define un biomarcador como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención”. En función de sus aplicaciones clínicas, los biomarcadores pueden clasificarse en: biomarcadores diagnósticos que ayudan a detectar una enfermedad; biomarcadores de susceptibilidad o riesgo para predecir el riesgo de desarrollo de una enfermedad; biomarcadores predictivos que predicen la respuesta o falta de respuesta a una intervención; biomarcadores de seguimiento que indican el cambio en el estado de una enfermedad; biomarcadores pronósticos que ayudan a predecir la remisión o la recidiva; y biomarcadores de seguridad que predicen la probabilidad de un efecto adverso tras una intervención.

Los biomarcadores se utilizan ampliamente para ayudar al diagnóstico y tratamiento de enfermedades en muchas especialidades médicas y quirúrgicas. Por ejemplo,

antes del descubrimiento de los biomarcadores, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) se basaba principalmente en el perfil de síntomas clínicos, ya que el diagnóstico definitivo requería un examen anatomopatológico cerebral post mortem. El proceso de diagnóstico se transformó con el descubrimiento de biomarcadores de imágenes y de líquido cefalorraquídeo que ahora pueden utilizarse para confirmar el diagnóstico de EA en seres humanos vivos¹.

Dada la urgente y apremiante necesidad de biomarcadores para transformar la práctica psiquiátrica, la revisión del estado de los biomarcadores potenciales en psiquiatría realizada por Abi-Dargham et al² es de lo más oportuna. Señalan correctamente que “la prueba de fuego para los biomarcadores en los trastornos psiquiátricos es su capacidad para cambiar la práctica clínica”. Si bien su revisión identifica algunos biomarcadores potenciales prometedores para pruebas adicionales, lamentablemente ninguno ha pasado por todas las etapas de validación requeridas para el desarrollo de biomarcadores, y pocos (si alguno) mantienen la promesa de una sensibilidad y especificidad significativas para su adopción en la práctica clínica. Por lo tanto, su conclusión de que “todavía no disponemos de biomarcadores clínicamente procesables en psiquiatría” está plenamente justificada.

Huelga decir que, a pesar de décadas de importantes inversiones en la investigación de biomarcadores, la falta de avances en el descubrimiento de biomarcadores clínicamente útiles en psiquiatría es decepcionante. Abi-Dargham et al² analizan los obstáculos fundamentales para la investigación de biomarcadores en psiquiatría, como la excesiva dependencia de los diseños de estudios de casos y controles, la heterogeneidad de los trastornos psiquiátricos, el conocimiento insuficiente de los mecanismos y funcionamiento del cerebro, y los efectos de confusión de la edad, el género y la medicación.

De hecho, los diseños de estudios que comparan pacientes con diagnósticos según el DSM vs. controles sanos aún no han encontrado alteraciones neurobiológicas o neuroquímicas precisas subyacentes a la expresión de los síntomas de los trastornos psiquiátricos, lo que supone un gran impedimento para el descubrimiento selectivo de biomarcadores. Esto no es sorprendente, dada

la heterogeneidad de muchos trastornos psiquiátricos definidos por el DSM, ya que no cabría esperar las mismas alteraciones biológicas subyacentes en diversos subgrupos de pacientes. Las dificultades para definir el “fenotipo adecuado” para el descubrimiento y validación de biomarcadores se complican aún más por el escaso acuerdo entre evaluadores para varios diagnósticos del DSM³ y la presencia de comorbilidades, efectos de la medicación y cronicidad, entre otros factores.

Además, a pesar de los rápidos avances en la obtención de imágenes para estudiar la estructura, conectividad, neuroquímicos y sus receptores, y el funcionamiento del cerebro, aún no son factibles los métodos para explorar varios procesos que tienen lugar a nivel celular y molecular en el cerebro. Aunque se han desarrollado modelos animales para muchos trastornos psiquiátricos, ninguno cumple la tríada de validez aparente, validez de constructo y validez predictiva, lo que limita su utilidad para proporcionar información neuronal sobre estas afecciones. Por estos motivos, nuestra capacidad para comprender plenamente las alteraciones neurobiológicas y neuroquímicas en el cerebro de personas con trastornos psiquiátricos sigue siendo muy limitada.

Dados estos retos, ¿veremos algún día biomarcadores relevantes para el uso clínico en psiquiatría? Abi-Dargham et al² ofrecen algunas sugerencias para avanzar en el descubrimiento de biomarcadores, como centrarse en los biomarcadores prometedores potenciales identificados en su revisión, diseñar estudios con el objetivo explícito de descubrir biomarcadores para una indicación concreta, adoptar formas alternativas de clasificación para probar biomarcadores potenciales en subgrupos de pacientes basados en características neurobiológicas, estudios epi/genéticos con la potencia adecuada de mega-muestras bien caracterizadas en su evolución clínica y respuesta al tratamiento, y enfoques de estratificación *a priori* para probar enfoques preventivos y terapéuticos. Todas ellas son vías útiles para la investigación de biomarcadores.

Además, los avances en el uso de la tecnología de células madre pluripotenciales inducidas humanas (iPSC)⁴, especialmente la ingeniería de tejidos tridimensionales (3D) basada en iPSC como modelo *in vitro* para enfermedades⁵ y la edición de genes

CRISPR-Cas9, deberían aprovecharse para cuestionar y comprender los mecanismos moleculares subyacentes a los trastornos psiquiátricos con el fin de facilitar el descubrimiento de biomarcadores. Asimismo, deben desarrollarse protocolos estándar de recopilación de datos para el fenotipado clínico profundo, las evaluaciones cognitivas, el muestreo biológico y de imagen, con el fin de permitir la agrupación de datos de centros de todo el mundo.

La Iniciativa de Neuroimagen de la EA (ADNI, por sus siglas en inglés) es un ejemplo de esta iniciativa⁶. ADNI comenzó en 2004 con una importante financiación de asociaciones público-privadas que permitió a centros académicos de todo el mundo estandarizar la recopilación y agrupación de datos, lo que condujo al descubrimiento de biomarcadores para la EA. Iniciativas similares en psiquiatría, como el proyecto Establecimiento de Moderadores y Firmas Biológicas de la Respuesta Antidepresiva para la Atención Clínica de la Depresión (EMBARC), la Red Canadiense de Integración de Biomarcadores en la Depresión

(CAN-BIND), el Consorcio de Herramientas de Pronóstico Personalizado para el Manejo Temprano de la Psicosis (PRO-NIA), y el estudio longitudinal de cohortes planeado por la recientemente lanzada Red Integrada⁷ BD², son claramente pasos en la dirección correcta.

Además, los programas de ensayos clínicos de fase 2/3 patrocinados por la industria que determinan la eficacia de nuevos fármacos para trastornos psiquiátricos generan enormes cantidades de datos sobre tratamientos. Estos datos podrían constituir un enorme recurso para el descubrimiento de biomarcadores si los ensayos aplicaran protocolos estandarizados de recopilación de datos que incluyeran un fenotipado clínico profundo y un muestreo biológico, y los datos se pusieran a disposición para su agrupación con otras redes.

De cara al futuro, la probabilidad de descubrir biomarcadores diagnósticos que se correspondan con precisión con trastornos específicos del DSM-5 es muy baja, dada la heterogeneidad de los trastornos y el solapamiento sintomático entre ellos. Sin embargo, la evidencia emergente revisada

por Abi-Dargham et al y los continuos avances en los métodos de investigación para el descubrimiento de biomarcadores ofrecen un rayo de esperanza de que los marcadores de susceptibilidad para la conversión de la enfermedad y los biomarcadores predictivos para la respuesta al tratamiento se conviertan en una futura realidad en psiquiatría.

Lakshmi N. Yatham

Department of Psychiatry, Institute of Mental Health, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

1. Cummings J, Kinney J. *Medicina* 2022;58:952.
2. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
3. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE et al. *Am J Psychiatry* 2013;170:59-70.
4. Alciati A, Reggiani A, Caldirola D et al. *J Pers Med* 2022;12:1340.
5. Qian L, TCW J. *Int J Mol Sci* 2021;22:1203.
6. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ et al. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:869-77.
7. McInnis MG, Andreassen OA, Andreazza AC et al. *Bipolar Disord* 2022;24:499-508.

DOI:10.1002/wps.21079

(Yatham LN. Biomarkers for clinical use in psychiatry: where are we and will we ever get there? World Psychiatry 2023;22:263-264)

Enfoques prometedores en la búsqueda de biomarcadores del trastorno bipolar

Abi-Dargham et al¹ destacan las lagunas críticas que existen en la validación de los biomarcadores potenciales de los principales trastornos psiquiátricos. Señalan que uno de los problemas de varios estudios de grandes consorcios ha sido la carencia de “objetivos de biomarcadores procesables”, ya que los estudios se han diseñado en gran medida para identificar diferencias entre grupos y/o asociaciones en cuanto a medidas en lugar de biomarcadores para fines específicos como la predicción del riesgo o la respuesta al tratamiento. Otros problemas son la considerable heterogeneidad de muchos de los principales trastornos psiquiátricos y las técnicas de medición insuficientemente precisas. Los autores hacen varias recomendaciones sobre los enfoques que deberían adoptarse en futuros estudios de descubrimiento y validación de biomarcadores. Uno de ellos es centrarse en fenotipos intermedios que reflejen mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que las categorías diagnósticas de la enfermedad.

Me gustaría ofrecer ejemplos de cómo puede aplicarse este enfoque en el estudio de los biomarcadores del trastorno bipolar. Probablemente debido a la compleja presentación clínica de este trastorno, ha

sido muy difícil identificar marcadores neurobiológicos que reflejen los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Sin embargo, yo diría que es posible empezar a superar este reto centrándose en el estudio de los mecanismos neurobiológicos subyacentes a algunos constructos clave que caracterizan el rasgo definitorio del trastorno bipolar, es decir, la manía/hipomanía.

La bibliografía bien conocida indica que la manía/hipomanía se caracteriza, y se predice su aparición y el deterioro funcional asociado, por una elevada sensibilidad a la recompensa y una sobrevaloración de los objetivos², y una toma de decisiones y un comportamiento impulsivos³. Estas características están estrechamente relacionadas con otros rasgos clínicos de la manía/hipomanía, como el aumento de la energía y la reducción de la necesidad de dormir, y un estado de ánimo exuberante/irritable. Centrarse en esas dos características es, por tanto, una forma de identificar los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la manía/hipomanía.

Las características anteriores pueden desencadenarse en contextos de expectativa de recompensa en individuos con trastorno bipolar². Dos de estos contextos de expectativa de recompensa que pueden modelarse en para-

digmas experimentales son: a) expectativa de recompensa incierta durante la búsqueda de un objetivo (recompensa), donde la probabilidad de una recompensa futura inmediata es variada e incierta, y donde las potenciales recompensas futuras serán sobrevaloradas por los individuos sensibles a la recompensa o propensos a la sobrevaloración de objetivos²; y b) toma de decisiones intertemporal, donde se elige entre una opción de recompensa menor inmediata frente a una opción de recompensa mayor diferida, basándose en el valor subjetivo de estas dos opciones, y donde la toma de decisiones y el comportamiento impulsivos impulsados por la recompensa (es decir, elegir la recompensa menor inmediata, a menudo más desventajosa) pueden desencadenarse en los individuos más impulsivos. La expectativa incierta de recompensa y la toma de decisiones intertemporal son, por tanto, contextos ideales para examinar los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la sensibilidad a la recompensa y la sobrevaloración del objetivo, y a la toma de decisiones y el comportamiento impulsivos impulsados por la recompensa.

Es probable que las anomalías en la transmisión de la dopamina subyazcan a la predisposición a las características clave

de manía/hipomanía mencionadas anteriormente, ya que la anfetamina puede inducir manía/hipomanía, y los medicamentos antipsicóticos utilizados para tratar o prevenir la recidiva de la manía/hipomanía afectan a la transmisión de la dopamina⁴. Además, la red neuronal de recompensa prefrontal cortical-estriatal, implicada en el trastorno bipolar y la predisposición a la manía/hipomanía⁵, tiene amplias proyecciones de dopamina: área tegmental ventral del mesencéfalo al cuerpo estriado ventral (mesolímbico), parte compacta de la sustancia negra del mesencéfalo al cuerpo estriado dorsal (nigroestriatal), y área tegmental ventral a la corteza prefrontal (mesocortical).

Además, la liberación de dopamina en el cuerpo estriado ventral inducida por anfetaminas se asoció positivamente con el aumento de manía/hipomanía en adultos con trastorno bipolar vs. participantes de control no psiquiátricos⁶; y una amplia bibliografía sobre roedores asocia la transmisión elevada de dopamina en el área tegmental ventral de la red de recompensa con el comportamiento impulsivo activado por la recompensa, así como con otras características de la manía/hipomanía, como la disminución del sueño y el aumento de energía⁴.

En conjunto, estos hallazgos indican que la combinación de paradigmas específicos de expectativa de recompensa y enfoques de imágenes multimodales que examinan la actividad de la red neuronal relacionada con la expectativa de recompensa y la modulación dopaminérgica subyacente es una forma prometedora de identificar biomarcadores que reflejen mecanismos neurobiológicos que predispongan a la manía/hipomanía.

El trastorno bipolar también se ha conceptualizado como un trastorno de la regulación energética⁷, que implica altos niveles de disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo que podría resultar de la transmisión elevada de dopamina. Investigaciones traslacionales refinadas en ratones y humanos han demostrado que una elevada síntesis sostenida de dopamina da lugar a un aumento de la dopamina citosólica, que a su vez conduce a un aumento del metabolismo de la dopamina por la monoamino oxidasa⁸. En este proceso, la monoamino oxidasa se ancla a la mem-

brana mitocondrial externa y transfiere los electrones generados por la desaminación de la dopamina al espacio intermembranal mitocondrial, aumentando la actividad de la cadena de transporte de electrones y apoyando la síntesis y liberación elevadas de dopamina. Sin embargo, el aumento de la demanda metabólica puede conducir en última instancia a un deterioro de la función mitocondrial y a una cascada tóxica en la que la elevada disfunción mitocondrial inducida por el estrés oxidativo da lugar a la oxidación de la dopamina citosólica, y la elevada dopamina citosólica contribuye aún más al estrés oxidativo mitocondrial⁹. Así pues, la transmisión elevada de dopamina y la disfunción mitocondrial asociada es un mecanismo putativo subyacente a la disfunción de la regulación energética que caracteriza a la manía/hipomanía en el trastorno bipolar.

Estos ejemplos proporcionan posibles enfoques que pueden ser adoptados por futuros estudios destinados a identificar biomarcadores que reflejen los mecanismos neurobiológicos centrales que subyacen a los rasgos clave que caracterizan y predisponen a la manía/hipomanía. Sin embargo, es importante señalar que estos rasgos, especialmente la toma de decisiones y el comportamiento impulsivos activados por la recompensa, están asociados, al menos en parte, con otros trastornos, como los trastornos por consumo de sustancias. Por lo tanto, es probable que estos enfoques determinen biomarcadores que no sean necesariamente específicos de un trastorno psiquiátrico determinado, tal y como se define actualmente en el DSM-5, sino que reflejen mecanismos neurobiológicos subyacentes a constructos que atraviesan diferentes categorías diagnósticas.

Este enfoque transdiagnóstico concuerda con el modelo de Criterios de Dominio de Investigación, en el que los dos contextos de expectativa de recompensa descritos anteriormente se vinculan con dos subconstructos del constructo de Valoración de Recompensa de los Sistemas de Valencia Positiva. Como destacan Abi-Dargham et al en su artículo, un determinado trastorno definido en el DSM-5 puede estar asociado con varios biomarcadores diferentes, cada uno de los cuales refleja un mecanismo neurobiológico relacionado

con un constructo transdiagnóstico, lo que puede promover un avance hacia sistemas de clasificación de base biológica en psiquiatría.

Está claro que es necesario realizar un trabajo exhaustivo de replicación de los hallazgos en muestras independientes para, en última instancia, proporcionar biomarcadores sólidos y fiables para cualquier trastorno. Sin embargo, mantengo la esperanza de que, con técnicas de neuroimagen cada vez más sofisticadas (p. ej., resonancia magnética de mayor intensidad de campo), junto con mejores modelos animales y celulares, existe actualmente la oportunidad de dilucidar los mecanismos neurobiológicos de constructos transdiagnósticos clave y proporcionar biomarcadores sólidos que ayuden a dar forma a nuevos sistemas de clasificación. De este modo se obtendrán objetivos que ayuden a identificar riesgos y a desarrollar nuevas intervenciones.

Como señalan Abi-Dargham et al, no solo se trata de un importante objetivo científico en nuestro campo, sino también de una misión clínica crítica para mejorar la salud y el bienestar de todos los que padecen estas enfermedades debilitantes y, sin embargo, frecuentes.

Mary L. Phillips

Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Johnson SL, Edge MD, Holmes MK et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:243-67.
3. Muhtadie L, Johnson SL, Carver CS et al. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:100-8.
4. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:666-79.
5. Edmiston EK, Fournier JC, Chase HW et al. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:660-8.
6. Anand A, Verhoeff P, Seneca N et al. *Am J Psychiatry* 2000;157:1108-14.
7. Stork C, Renshaw PF. *Mol Psychiatry* 2005;10:900-19.
8. Graves SM, Xie Z, Stout KA et al. *Nature Neurosci* 2020;23:15-20.
9. Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR et al. *Science* 2017;357:1255-61.

DOI:10.1002/wps.21080

(Phillips ML. *Promising approaches in the search for biomarkers of bipolar disorder. World Psychiatry* 2023;22:264-265)

Equilibrio entre lo bello y lo bueno en la búsqueda de biomarcadores para la depresión

El resumen de Abi-Dargham et al¹ ofrece una perspectiva sobre el desarrollo de biomarcadores psiquiátricos basada principalmente en el modelo clásico de

traslación directa. Este enfoque, actualmente priorizado por el Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU., postula una trayectoria lineal desde la identificación

inicial de un proceso biológico patológico hasta el desarrollo de una intervención que involucre el objetivo fisiopatológico y produzca una mejora clínica.

Este modelo refleja la belleza de la neurociencia traslacional en su forma más pura. Cuando tiene éxito, aporta una gran satisfacción intelectual y tiene la ventaja añadida de permitir una explicación clara para que los clínicos la utilicen para reforzar sus recomendaciones de tratamiento a los pacientes, generando así confianza en la intervención para todos los implicados.

El esquema describe varias áreas novedosas de investigación de biomarcadores para los trastornos del estado de ánimo, aunque todos los ejemplos están aún lejos de las esenciales tercera (validación externa) y cuarta (utilidad clínica) fases de desarrollo.

Desde nuestro punto de vista, hay tres cuestiones clínicas clave a las que dar prioridad en el desarrollo de biomarcadores para el trastorno depresivo mayor (TDM). En primer lugar, la mayor utilidad clínica que pueden ofrecer los biomarcadores consistiría en asignar a los individuos el tratamiento con más probabilidades de ser eficaz, sin efectos nocivos, lo que comúnmente se caracteriza como “medicina de precisión”. La medicina de precisión está impulsada por la variabilidad de los resultados terapéuticos en el contexto de un diagnóstico específico. Hay poca controversia en torno a este objetivo, pero hasta la fecha la mayoría de biomarcadores para TDM se han centrado en distinguir a los pacientes con TDM de los controles sanos. Esta distinción tiene poca relevancia clínica, dado que las personas sin depresión no acuden a la clínica para recibir atención.

En segundo lugar, el principal reto diagnóstico en la evaluación de un paciente que presenta un estado de ánimo deprimido es el diagnóstico diferencial de TDM vs. trastorno bipolar, no vs. “no deprimido”. Un biomarcador que pudiera distinguir estos dos trastornos del estado de ánimo tendría una gran utilidad clínica, ya que informaría directamente sobre las opciones de tratamiento que difieren y conllevan distintos niveles de riesgo. Este diagnóstico diferencial es de suma importancia para adolescentes y jóvenes, en quienes un episodio depresivo mayor puede ser la queja de presentación del estado de ánimo, pero la historia de vida es demasiado corta para haber experimentado hipomanía o manía, y para quienes el inicio de una medicación antidepresiva sin un estabilizador del estado de ánimo cuando sea necesario podría dar lugar a trágicas consecuencias.

Por último, los biomarcadores pronósticos de la evolución del TDM tendrían una gran utilidad clínica para la planificación de los cuidados y como objetivos de intervención. A pesar de la clara evidencia clínica de un subgrupo de pacientes con TDM que

tienen una evolución progresiva y degenerativa de la enfermedad que requiere tratamiento con electroterapia convulsiva de mantenimiento o estimulación cerebral profunda, el campo ha adolecido de una grave falta de inversión en estudios longitudinales biológicamente informados de TDM que podrían identificar biomarcadores de peor pronóstico y creciente resistencia al tratamiento. Además, la mayoría de pacientes con trastornos del estado de ánimo tratados en la actualidad reciben antidepresivos durante periodos mucho más prolongados que en el pasado, pero se desconocen casi por completo los efectos potencialmente adversos de una modulación neuroquímica tan prolongada sobre la evolución de la enfermedad. El desarrollo de biomarcadores que indiquen una probable recidiva del TDM, complementados con medidas conductuales, podría fundamentar la toma de decisiones sobre el mantenimiento o reducción gradual del tratamiento, y guiar el desarrollo de intervenciones dirigidas a la biología del riesgo de recidiva.

Como principal órgano de interés en los trastornos del estado de ánimo, no se puede exagerar la caracterización del estado del cerebro como un componente del desarrollo de biomarcadores. Se ha demostrado que marcadores inflamatorios y metabólicos de la sangre modulan neurocircuitos centrales en el TDM^{2,3}. La caracterización de los estados anatómicos y funcionales de los neurocircuitos en el marco de los estudios de desarrollo de biomarcadores para la selección de tratamientos, y su vinculación con las características clínicas, también puede servir de base para otros estudios mecanicistas estratégicos de traslación inversa, aumentando la probabilidad de identificar objetivos de gran impacto para la investigación⁴⁻⁶.

Dada su elevada utilidad clínica potencial, ¿cómo debería enfocarse el desarrollo de biomarcadores de selección de tratamiento para pacientes con TDM? El enfoque clásico de identificar un objetivo patológico y agentes de ingeniería para atacar ese objetivo es el que ofrece mayores beneficios a largo plazo, ya que equipara los trastornos mentales a los trastornos médicos cuya fisiopatología está más claramente definida. Pero, ¿debería ser este el único camino para identificar biomarcadores relevantes para el tratamiento⁷? El resumen de Abi-Dargham et al sugiere que la tierra prometida para la aplicación de biomarcadores de traslación directa está muy lejos en el futuro. ¿Qué se puede hacer hoy para obtener biomarcadores más rápidamente aplicables y con alta utilidad clínica? Creemos que el descubrimiento de biomarcadores

puede tener un enorme valor a partir de los mecanismos de acción altamente divergentes de los tratamientos existentes para el TDM y la heterogeneidad de las respuestas de los pacientes a dichos tratamientos. A los pacientes les puede ir mal con la psicoterapia y de maravilla con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y viceversa. Estudios anteriores ya han demostrado que estos resultados no reflejan dos redes cerebrales diferentes, sino diferentes estados de la misma red^{4,5,8}, lo que sugiere que los enfoques clásicos de traslación directa por sí solos pueden resultar inadecuados. Además, los pacientes que no responden a una clase de medicación pueden lograr la remisión con el cambio a una clase alternativa o tras la adición de un antipsicótico atípico o litio, mientras que otros solo mejoran tras recibir un tratamiento con ketamina o un enfoque neuromodulador. Los cambios mecánicos que conducen a la mejoría con cada uno de estos tratamientos probablemente difieren, incluso si, como se postuló, todos conducen en última instancia a una vía común final de sinaptogénesis mejorada u otros modos de neuroplasticidad en cualquier “estado cerebral” de depresión en el que se introduzcan.

Por lo tanto, para la selección final de la psicoterapia, farmacoterapia o terapia de neuromodulación “correctas” es fundamental una comprensión y caracterización más profundas del estado cerebral actual del paciente y de lo que hace que un paciente no pueda responder a un tratamiento o pierda la respuesta a un tratamiento que antes era efectivo. Las respuestas diferenciales a formas invasivas y no invasivas de neuromodulación tienen un poder explicativo particular. De hecho, además de identificar los estados cerebrales de respuesta a las diferentes formas de estimulación, la actividad dentro de las redes que contribuyen a esos estados puede ser modulada directamente por la intervención, fundamentando así un enfoque mecanicista traslacional directo al desarrollo del biomarcador⁹.

Esta rica mezcla de una variedad de tratamientos efectivos con distintos efectos biológicos, combinada con la variabilidad individual de respuesta a tratamientos específicos, ofrece un gran valor para revelar biomarcadores de alta utilidad clínica. Sin embargo, la inversión en estos enfoques ha sido mínima. Sospechamos que esta falta de inversión se debe a la falta de pruebas de hipótesis mecanicistas en los métodos basados en la exploración y basados en asociaciones. La aplicación de un enfoque de ingeniería inversa, trabajando hacia atrás a partir de la heterogeneidad de los resul-

tados del tratamiento para identificar biomarcadores de selección de tratamiento (que pueden no tener ningún papel causal directo en la fisiopatología de la enfermedad), ya ha demostrado ser válida y potencialmente productiva⁴⁻⁸. La utilidad clínica de estos biomarcadores reside en su potencial para permitir a los profesionales ir más allá del estándar actual de prueba y error, acortando así el tiempo hasta la remisión y minimizando la exposición a posibles efectos adversos. La aplicación de biomarcadores de selección de tratamiento trascendería aún más el concepto de “estadios clínicos” de resistencia al tratamiento, permitiendo a los pacientes pasar inmediatamente a tratamientos más intensivos que, en los modelos de atención actuales, se retienen hasta que el paciente demuestra que no responde a los tratamientos estándar.

Los investigadores deben tener presente la naturaleza seductora de los clásicos modelos médicos traslacionales que proceden linealmente desde una fisiopatología definida hasta un tratamiento. Hay verdad en su

belleza, pero el día de su aparición para los trastornos del estado de ánimo sigue estando lejano. Mientras tanto, existen otros enfoques, quizá menos satisfactorios desde el punto de vista intelectual, que, no obstante, pueden suponer avances significativos en la selección del tratamiento y la mitigación de la evolución de la enfermedad. Explicar la variabilidad de los resultados clínicos a través de biomarcadores integrados en ensayos comparativos de tratamiento bien realizados tiene el mayor potencial inmediato para informar la toma de decisiones en el marco de la medicina de precisión. Descuidar la inversión y el reconocimiento del valor de estas estrategias de biomarcadores clínicamente procesables y de impacto más inminente es un mal servicio a los millones de pacientes que están sufriendo ahora y seguirán sufriendo en el futuro.

Helen S. Mayberg¹, Boadie W. Dunlop²

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New

York, NY, USA; ²Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

Los autores agradecen a S. Tye sus valiosos comentarios sobre este trabajo.

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Felger JC, Li Z, Haroon E et al. *Mol Psychiatry* 2016;21:1358-65.
3. Brydges C, Fiehn O, Mayberg HS et al. *Sci Rep* 2021;11:21011.
4. Dunlop BW, Rajendra JK, Craighead WE et al. *Am J Psychiatry* 2017;174:533-45.
5. McGrath CL, Kelley ME, Dunlop BW et al. *Biol Psychiatry* 2014;76:527-35.
6. Kelley ME, Choi KS, Rajendra JK et al. *Biol Psychiatry* 2021;90:236-42.
7. Markowitz JC, Milrod BL. *J Clin Psychiatry* 2022;83:e1-4.
8. Dunlop BW, Cha J, Choi KS et al. *Am J Psychiatry* 2023; 180:218-29.
9. Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE et al. *Biol Psychiatry* 2014;76:963-9.

DOI:10.1002/wps.21081

(Mayberg HS, Dunlop BW. Balancing the beautiful and the good in pursuit of biomarkers for depression. World Psychiatry 2023;22:265–267)

Ha llegado el momento de empezar a evaluar los biomarcadores en la clínica

A pesar de las considerables inversiones realizadas, no hay biomarcadores que se utilicen regularmente para ayudar a las personas con problemas de salud mental y consumo de sustancias. Sin embargo, puede haber oportunidades para evaluar biomarcadores en el ámbito clínico y cambiar potencialmente el cuidado y la práctica clínica. Abi-Dargham et al¹ ofrecen una descripción exhaustiva del estado actual de los potenciales biomarcadores en los trastornos psiquiátricos. Su esfuerzo es amplio e impresionante, y describe potenciales biomarcadores prometedores y lagunas en el trastorno del espectro autista, esquizofrenia, ansiedad, trastorno de estrés posttraumático, trastornos del estado de ánimo y trastornos por consumo de sustancias.

Ya es hora de que nuestro campo deje de permitir que lo perfecto sea enemigo de lo bueno. A menudo estamos divididos (a veces incluso nos preguntamos si algunos de los trastornos que tratamos tienen fundamentos biológicos en absoluto) y somos muy autocríticos. Esto suele ser saludable, pero a veces es contraproducente. La predicción de resultados, eventos o respuesta al tratamiento no tiene por qué ser perfecta. Tiene que ser mejor que el azar, aportar más beneficios que perjuicios y, en la medida de lo posible, ser rentable. Rentable en la medida de lo posible, porque a veces deter-

minados beneficios sociales o de otro tipo, aunque sean más costosos, pueden considerarse valiosos en función de los sistemas de valores. Aquí propongo un camino a seguir para los biomarcadores más prometedores identificados por Abi-Dargham et al, utilizando el ejemplo del índice de conectividad estriatal (SCI) en la esquizofrenia.

Los autores identifican el SCI como un biomarcador especialmente prometedor para evaluar la respuesta al tratamiento (y la resistencia) a la medicación antipsicótica en el primer episodio de psicosis^{2,3}. En lo que respecta al Paso 1 del desarrollo de biomarcadores (la focalización de la pregunta clínica), la respuesta a los antipsicóticos tiene una importancia indiscutible, ya que la falta de respuesta a menudo conduce a la hospitalización y, en ocasiones, a la muerte. En cuanto al Paso 2 (validación interna), está claro que este biomarcador se dirige al proceso subyacente, debido al riguroso diseño del estudio que utilizó un tratamiento algorítmico, participantes con una exposición limitada o nula a los antipsicóticos y pruebas con diferentes antipsicóticos. El Paso 3 (validación externa) tuvo éxito, utilizando un nivel aún más alto, realizando pruebas en una muestra con esquizofrenia crónica. Además, los documentos originales que examinaban el SCI mostraron que estaba asociado con días de hospitalización, creando un

argumento aún más fuerte para su potencial, mediante la asociación con un “resultado de alto riesgo”. Este biomarcador tiene implicaciones para conseguir que los pacientes de primer episodio reciban clozapina más rápidamente, lo que puede salvarles la vida a algunos, dado que aquellos que no responden a los antipsicóticos convencionales podrían ser identificados en su primer episodio de psicosis. Entonces, ¿qué queda por hacer? Evaluar la utilidad clínica, es decir, el Paso 4.

Ha llegado el momento de realizar ensayos controlados aleatorizados que evalúen directamente la utilidad de biomarcadores prometedores en la práctica asistencial habitual. Siguiendo con el ejemplo del SCI, esto podría significar la realización de un ensayo controlado aleatorizado de pacientes con psicosis temprana estratificados a través de su SCI. Este ensayo podría explorar si el uso temprano de clozapina en aquellos identificados por el SCI como probables no respondedores a los antipsicóticos convencionales tiene realmente un impacto positivo en términos de mejora clínica, por ejemplo, reduciendo los días de hospitalización, ayudando así a entender si el SCI es clínicamente útil. Es decir, ¿el uso del SCI en la práctica asistencial contribuye a mejores resultados en este grupo de pacientes que la atención habitual? Aunque esto podría interpretarse simplemente como una

cuestión sobre la utilización más temprana de la clozapina, no se trata de una utilización más temprana para todos. Más bien, el biomarcador guiaría la utilización más temprana por parte de los médicos solo para ese grupo de pacientes con un valor de SCI que indexa la probable falta de respuesta a los antipsicóticos convencionales. Un ensayo como este, si tiene éxito, tendría el potencial de cambiar las guías de prescripción y regulación específicamente para los pacientes evaluados por el SCI como susceptibles de no responder a antipsicóticos convencionales. Esto podría significar que un biomarcador en psiquiatría tendría impacto en el mundo real, cuando actualmente no es así.

En el mismo ensayo podría existir la oportunidad de incorporar el genotipo del receptor de melanocortina 4, que confiere un riesgo casi cinco veces mayor de aumento de peso en relación con la exposición a antipsicóticos⁴. Asimismo, aunque la agranulocitosis es rara, un alelo en el gen HLA-DQB1 conlleva un riesgo ~15 veces mayor de este evento potencialmente letal⁵. Por lo tanto, se podría estratificar a los pacientes en función de múltiples biomarcadores, maximizando los beneficios potenciales y minimizando los daños potenciales, en el mismo ensayo clínico. Los análisis de rentabilidad podrían reforzar aún más este argumento. Ahorrar incluso un día de hospital probablemente compensaría los costes de la resonancia magnética (RM) y las pruebas genéticas.

Si nos tomamos en serio la introducción de los biomarcadores en la práctica clínica, el campo biomarcador/biología y el de los servicios psiquiátricos deben trabajar en conjunto para una implementación exitosa. Sería importante contar con la participación de pacientes y familiares con experiencias vividas. Un padre que haya sido testigo de la recuperación de su hijo adolescente o joven de una psicosis temprana gracias al uso de un biomarcador determinado sería un poderoso defensor, proporcionando una voz de experiencia vivida que podría ayudar a apoyar la escala y la difusión (es decir, la implementación) de ese biomarcador en

la práctica clínica. Además, sería prudente implicar en las primeras fases del proceso a los responsables políticos que puedan tener algo que decir sobre los incentivos del sistema sanitario, así como a los organismos reguladores pertinentes.

El cambio de práctica es notoriamente difícil. Incluso la implantación de la atención basada en mediciones en las clínicas de salud mental, por ejemplo, el uso sistemático de una escala para orientar las decisiones de tratamiento, puede ser un reto. Si disponemos de los datos necesarios para trasladar los resultados de una resonancia magnética o una prueba genética a la clínica, el reto de la implantación puede ser aún mayor. Afortunadamente, en relación con el ejemplo del biomarcador SCI en la psicosis temprana, la presencia de redes de clínicas que forman parte de un sistema sanitario de aprendizaje –p.ej., a través de EPI-NET en EE.UU., así como iniciativas similares en Canadá, Australia y otros lugares– podría ser un entorno tan bueno como el que podríamos esperar para impulsar con éxito los esfuerzos de traslación a la práctica clínica. En ese sentido, ahora es el momento también, y habiéndose descrito la noción más amplia de medicina de precisión, ciencia de la implementación y sistema sanitario de aprendizaje⁶; podría aplicarse en psiquiatría.

Gran parte de la revisión exhaustiva de Abi-Dhargam et al se centra en la psiquiatría de adultos. Sin embargo, la edad máxima de aparición de las enfermedades mentales es a los 14,5 años⁷. Al describir o planificar la evaluación de biomarcadores en ansiedad o depresión, donde muchos casos tienen su inicio durante la adolescencia, se podría argumentar que la mayoría de los estudios deberían realizarse en ese momento de la vida. La evolución dinámica de la enfermedad mental en ese momento también ofrece oportunidades de prevención primaria y secundaria. Por ejemplo, el 75% de todos los pacientes con episodios psicóticos índice ya han acudido a atención psiquiátrica en etapas anteriores de la vida por otras enfermedades mentales⁸. Por lo tanto, capitalizar nuestro conocimiento

de los intervalos de desarrollo cerebral que se emparejan con los intervalos de inicio de la enfermedad mental (y consumo de sustancias) podría ayudar a un diseño de estudio más óptimo relacionado con el tiempo.

Además, los financiadores podrían considerar la posibilidad de invertir en “ensayos observacionales maestros”, que se han denominado “una nueva clase de protocolo maestro para avanzar en la medicina de precisión”⁹, actualmente emergente en oncología. El ensayo observacional maestro es un ensayo prospectivo y observacional que acepta ampliamente pacientes y recopila datos exhaustivos de cada uno. Toda la información se reúne en un registro observacional prospectivo que utiliza métricas e informes estandarizados. El objetivo de estos ensayos, que supondrían un enorme beneficio para la psiquiatría, es aprovechar el poder de los datos del mundo real para avanzar en el descubrimiento de biomarcadores y probar la utilidad clínica de la medicina de precisión y personalizada.

Aristotle Voineskos

Campbell Family Mental Health Research Institute, CAMH, Toronto, ON, Canada; Department of Psychiatry, University of Toronto, Ontario, Canada

1. Abi-Dhargam A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5-13.
3. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
4. Malhotra AK, Correll CU, Chowdhury NI et al. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:904-12.
5. Legge SE, Hamshere ML, Ripke S et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:1502-8.
6. Chambers DA, Feero GW, Khoury MJ. *JAMA* 2016;315:1941-2.
7. Solmi SM, Radua J, Olivola M et al. *Mol Psychiatry* 2021;27:281-5.
8. Simon GE, Stewart C, Hunkeler EM et al. *Am J Psychiatry* 2018;175:434-42.
9. Dickson D, Johnson J, Bergan R et al. *Cell* 2020;180:9-14.

DOI:10.1002/wps.21082

(Voineskos A. *The time is now to start evaluating biomarkers in the clinic. World Psychiatry* 2023;22:267–268)

Búsqueda de biomarcadores en la fluidez de la enfermedad mental

¿Qué cerca estamos de establecer biomarcadores de trastornos psiquiátricos? Todavía lejos, según la revisión de Abi-Dhargam et al del conocimiento actual de algunas de las afecciones mentales y del neurodesarrollo más prevalentes y debilitantes¹. Los autores ofrecen una evaluación equilibrada de la evidencia actual, que expone las deficiencias de los biomarcado-

res emergentes, como los problemas para captar la heterogeneidad entre individuos dentro de los diagnósticos psiquiátricos, la sensibilidad y especificidad limitadas, y los obstáculos para la transición desde el descubrimiento en la muestra hasta las fases de validación externa y clínica. Para cambiar el panorama, proponen habilitar estudios con la potencia adecuada que estén diseñados

específicamente para el descubrimiento de biomarcadores (vs. los enfoques tradicionales de caso-control), dar prioridad a los estudios de cohortes a largo plazo respaldados por experimentos mecanicistas *ad hoc* y aprovechar las nuevas ontologías de fenotipos y herramientas digitales para refinar la estratificación *a priori* (es decir, para analizar la heterogeneidad) y la fiabilidad y

validez de la medición. Se trata de soluciones audaces y sensatas, y aquí destacaré los posibles elementos facilitadores y los retos adicionales que pueden implicar, basándome en ejemplos procedentes sobre todo de la literatura sobre trastornos por consumo de sustancias, pero también de estudios recientes sobre esquizofrenia y trastorno bipolar.

Un punto que surge de la revisión de Abi-Dargham et al es que los estudios colaborativos y multimodales (p. ej., ómicos, múltiples modalidades de neuroimagen, medidas cognitivas y psicosociales) que incluyen flujos de trabajo de predicción flexibles son un enfoque prometedor para descubrir biomarcadores para trastornos psiquiátricos. Existen ejemplos alentadores de esta metodología en el contexto de la escalada del consumo de sustancias. En un estudio de cohortes europeo a gran escala y multicéntrico (el estudio IMAGEN), los índices de neuroimagen estructural y funcional basados en el aprendizaje automático de las alteraciones de la red de funciones ejecutivas fronto-parietales predijeron la escalada del consumo compulsivo de alcohol en la adolescencia media, tanto en la muestra como mediante validación cruzada². Esta evidencia puede aportar información directamente para el diseño de programas de prevención sensibles al tiempo y dirigidos a la función ejecutiva durante este periodo crítico del desarrollo.

Aunque el campo de la prevención basada en la neurociencia se encuentra todavía en fase inicial, las intervenciones emergentes dirigidas al control ejecutivo o que utilizan psicoeducación basada en información de la neurociencia han mostrado resultados iniciales positivos³. También hay un esfuerzo creciente por incorporar medidas mecanicistas pragmáticas y biológicamente informadas de la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos de entrenamiento cognitivo y remediación para los trastornos por consumo de sustancias. Por ejemplo, los índices electroencefalográficos de los cambios theta en la línea media frontal, relacionados con la función ejecutiva, se han utilizado con éxito como marcador de la respuesta terapéutica al entrenamiento en regulación emocional basado en la atención plena (*mindfulness*) para el abuso de opiáceos⁴. Estos ensayos basados en mecanismos tienen un gran potencial para mejorar nuestra comprensión de las firmas neurobiológicas de los principios activos del tratamiento y, por tanto, informar para el desarrollo de biomarcadores predictivos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

La investigación de biomarcadores emergentes probablemente aprovechará el rápido avance de la tecnología. Las alteraciones neurobiológicas que subyacen a varios trastornos psiquiátricos –como la esquizofrenia, trastornos por consumo de sustancias, del estado de ánimo, de ansiedad y relacionados con el estrés– dependen de la interacción entre las redes de función ejecutiva, procesamiento de recompensas y regulación emocional. En la actualidad, estas redes pueden medirse y manipularse con precisión utilizando técnicas de conectómica cerebral humana y de estimulación cerebral no invasiva, respectivamente, así como herramientas de quimio- y optogenética para experimentos traslacionales con animales. Los estudios que utilizan estas novedosas técnicas están generando mapas neuronales y neuroquímicos detallados, así como sofisticados conocimientos sobre la valencia y direccionalidad de las alteraciones a nivel de circuito asociadas a la gravedad y progresión de los trastornos mentales⁵. Esto crea una oportunidad para realizar estudios específicos, basados en hipótesis, que investiguen alteraciones comunes y diferenciales a nivel de circuitos en distintos trastornos. Este enfoque específico puede contribuir a acelerar la eficiencia y mejorar la especificidad del descubrimiento de biomarcadores cerebrales.

A nivel conductual, las tecnologías digitales y los modelos psicométricos avanzados también están mejorando la precisión, especificidad y validez de las medidas cognitivas, que se sitúan en la interfaz entre las redes neuronales identificadas y el comportamiento cotidiano y la expresión de los síntomas⁶. Estas medidas cognitivas están mejor preparadas para detectar diferencias individuales en los mecanismos cognitivos relacionados con la función ejecutiva, el procesamiento de recompensas y las redes de regulación de las emociones, y por tanto pueden aprovecharse para refinar el fenotipado conductual y mejorar los enfoques de estratificación *a priori* para el descubrimiento de biomarcadores.

Pero aun así, ¿estaremos cerca del objetivo? Es probable que los desafíos clave sean duraderos. Los trastornos mentales son multifactoriales y fluidos. Tomando como ejemplo la progresión del consumo de alcohol en el estudio IMAGEN, mientras que los marcadores de neuroimagen multimodales contribuyeron de forma significativa y optimizaron el flujo de trabajo de predicción general, las experiencias vitales psicosociales, como las rupturas sentimentales, fueron el factor predictivo más influyente en la escalada de consumo². La preeminencia

de los factores psicosociales sobre los biológicos pone de manifiesto la importancia de integrar los biomarcadores con las experiencias subjetivas. En el futuro, las interfases cerebro-ordenador podrían ayudar a esta integración vinculando las lecturas biológicas con los informes subjetivos *in situ*. Esto podría contribuir a desentrañar la heterogeneidad entre sujetos, ya que ciertas lecturas podrían vincularse de forma significativa a factores psicosociales influyentes en algunas personas, pero no en otras.

Además de las diferencias entre individuos, cada vez se reconoce más la importancia de la gran variabilidad intraindividual en los trastornos mentales. Por ejemplo, las personas con trastornos por consumo de sustancias o bipolares muestran fluctuaciones sustanciales en los sistemas neuronales y procesos cognitivos que sustentan la función ejecutiva, que están vinculados a resultados clínicos significativos como la reducción del consumo de sustancias o la respuesta a intervenciones de rehabilitación cognitiva⁷. Este fenómeno habla de la importancia de considerar biomarcadores no solo estáticos, sino también dinámicos, sensibles a las fluctuaciones relacionadas con el estado de la función cognitiva y de las redes neuronales. También sugiere que, desde un punto de vista metodológico, deberíamos elaborar estrategias para el desarrollo y armonización de protocolos que maximicen la fiabilidad test-retest y permitan el seguimiento de trayectorias de biomarcadores dinámicos que puedan predecir de forma fiable los resultados (y minimizar el error) a lo largo del tiempo.

Un aspecto relacionado con la variabilidad relacionada con el estado es que, a pesar del atractivo científico e intuitivo de los biomarcadores predictivos basados en mecanismos, la eficacia de los tratamientos para los trastornos mentales puede depender a menudo de factores motivacionales no específicos. Por ejemplo, la modificación del sesgo cognitivo (es decir, redirigir los sesgos lejos de las señales de mala adaptación) es una intervención validada para el trastorno por consumo de alcohol que tiene un mecanismo activo bien definido que implica una reducción del valor apetitivo de los estímulos relacionados con el alcohol. Sin embargo, la motivación general para el tratamiento (es decir, el estado de búsqueda de tratamiento) es un mejor predictor de la eficacia de la intervención que este mecanismo activo específico⁸.

Otro reto importante para establecer biomarcadores de trastornos psiquiátricos es la frecuente presencia de comorbilidades.

En particular, algunas de estas comorbilidades pueden afectar a la identificación de biomarcadores de formas inesperadas: en lugar de amplificar la capacidad de detectar marcadores desadaptativos, pueden oscurecer la detección de estos marcadores. Por ejemplo, algunos biomarcadores periféricos putativos de la esquizofrenia, como las interleucinas proinflamatorias y los niveles elevados de endocannabinoides relacionados con la anandamida, no se observan en personas con esquizofrenia y trastorno comórbido por consumo de cannabis⁹. Este hallazgo pone de relieve la naturaleza maleable de los marcadores biológicos en el contexto de comorbilidades altamente prevalentes (es decir, trastornos por consumo de sustancias) que coexisten no solo con la esquizofrenia, sino también con otros trastornos mentales y del neurodesarrollo.

En conjunto, las conclusiones de la revisión de Abi-Dargham et al¹ y los avances,

limitaciones y oportunidades que aquí se comentan sugieren que, junto con el entusiasmo que los nuevos enfoques y tecnologías probablemente aportarán al campo del descubrimiento de biomarcadores, debemos seguir siendo conscientes de los retos inherentes, en particular la naturaleza biopsicosocial de los trastornos psiquiátricos y las múltiples fuentes de variabilidad inter- e intraindividual que influyen en los resultados clínicos. También tenemos que trabajar para que los esfuerzos de investigación estén mejor preparados para abordar estos retos mediante la colaboración entre científicos biológicos y psicosociales, los esfuerzos internacionales concertados a gran escala para mejorar y armonizar las medidas biológicas y conductuales (así como sus ontologías subyacentes), y la incorporación de las experiencias vitales de las personas en nuestras definiciones y mediciones de biomarcadores.

Antonio Verdejo-García

School of Psychological Sciences and Turner Institute for Brain and Mental Health, Monash University, Melbourne, VIC, Australia

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Whelan R, Watts R, Orr CA et al. *Nature* 2014;512:185-9.
3. Lees B, Garcia AM, Debenham J et al. *Neuropharmacology* 2021;187:108500.
4. Garland EL, Hanley AW, Hudak J et al. *Sci Adv* 2022;8:eabo4455.
5. Oldehinkel M, Llera A, Faber M et al. *Elife* 2022;11:e71846.
6. Verdejo-García A, Tiego J, Kakoschke N et al. *Nat Hum Behav* 2021;5:1562-77.
7. Ott CV, Macoveanu J, Bowie CR et al. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:1113-21.
8. Gladwin TE, Wiers CE, Wiers RW. *Prog Brain Res* 2016;224:323-44.
9. Ibarra-Lecue I, Unzueta-Larrinaga P, Barrena-Barbadillo R et al. *Addict Biol* 2022;27:e13233.

DOI:10.1002/wps.21083

(Verdejo-García A. *Searching for biomarkers in the fluidity of mental ill-health. World Psychiatry* 2023;22:268–270)

Descubriendo biomarcadores informativos en psiquiatría

Podría decirse que no hay un tema más importante en la psiquiatría actual que los biomarcadores. No tenemos muchos; algunos dirían que ninguno. El panel de autores del artículo de Abi-Dargham et al¹ es eminente y amplio, y han sido capaces de resumir nuestras necesidades actuales y asesorar sobre el desarrollo y el uso de biomarcadores en nuestro campo.

Los autores señalan una brecha en el proceso de validación de biomarcadores, es decir, en la demostración de que cada biomarcador individual es válido, fiable y útil. En este sentido, no les falta razón. En el caso de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, disponemos de muchos biomarcadores. Algunos de ellos se identificaron antes de que fueran útiles, de modo que, una vez listos para su validación, ya se habían recogido datos para el análisis. En psiquiatría, aún nos quedan muchos datos por recopilar.

Un modelo excepcional para avanzar en el descubrimiento de biomarcadores está representado por el Framingham Heart Study, un proyecto motivado por la muerte prematura del presidente Roosevelt a causa de una enfermedad cardiovascular en 1945 y que lleva en marcha desde 1948². Tenemos miles de descubrimientos, datos e innovaciones en cardiología que se derivan en parte de este rico estudio de cohortes longitudinal, transgeneracional y de exhaustivo fenotipado. Ha sido tanto la organización científica como la estructura de las colaboraciones eficaces lo que ha permitido a este proyecto transformar el conocimiento sobre

cardiología. Además, se introdujo la idea del sistema sanitario de aprendizaje³ para ayudar a los profesionales clínicos a conceptualizar cómo utilizar el sistema de salud no solo para prestar asistencia, sino también para asociar hechos clínicos y biomarcadores a resultados con el fin de avanzar en el conocimiento en este campo. Se trata de dos modelos útiles en cualquier compendio sobre biomarcadores. Pero, es la complejidad de la biología neuronal inexplicada lo que hace que el trabajo sea más duro y lento en psiquiatría.

Dentro de este marco, hay ciertos principios que describen el desarrollo de biomarcadores dentro de nuestro campo que parecen seguros, varios de los cuales se articulan en el artículo de Abi-Dargham et al. Además, en psiquiatría, el campo necesita descubrir y utilizar biomarcadores de la función cerebral, no solo de los diagnósticos psiquiátricos. Es necesario decir que ni siquiera sabemos si el campo tiene sus diagnósticos correctos, con escepticismo en esta área alimentada por la poligenicidad y pleotropía a través de muchos rasgos de la enfermedad⁴. Los diagnósticos psiquiátricos no tienen fundamento biológico y pueden llevar a conclusiones imprecisas.

Lo que se necesita con mayor urgencia en este campo son biomarcadores cerebrales asociados a las características de las enfermedades: sus factores de riesgo, mecanismos, tratamiento, evolución y resultados. La idea de un verdadero estudio de cohortes es utilizar la variabilidad en grandes muestras de sujetos para definir verdaderos patrones de la expresión de un biomarcador dentro de un trastorno

cerebral, en lugar de paralizar los resultados clínicos con muestras sesgadas. Puede que no estemos acostumbrados al gran tamaño necesario para este tipo de estudios², y pueden ser costosos. Costosos, sin embargo, a corto plazo, con recompensa en su aplicación. Es importante tener en cuenta y evitar la investigación acrítica sobre biomarcadores que no se derivan de la enfermedad, sino de los efectos crónicos de los fármacos utilizados para tratarla. Los biomarcadores en torno a las funciones dopaminérgicas en la psicosis y a las funciones noradrenérgicas en la depresión entran en esta categoría, a menos que el diseño del ensayo permita distinguir entre tratamiento y enfermedad. Es cierto que a veces las hipótesis más sólidas se desarrollan a partir de categorías terapéuticas, por ejemplo, la investigación sobre dopamina en la esquizofrenia, pero su validación debe implicar el uso de estrategias como el reclutamiento de sujetos que no sigan ninguna medicación, estudios en animales sobre los efectos crónicos de los fármacos y/o pruebas del biomarcador con y sin tratamiento con fármacos.

Además, la idea de aplicar una batería de biomarcadores, es decir, recoger múltiples medidas diversas de una población diana y agruparlas en una única población, suele ser productiva. A menudo, es demasiado difícil anticipar o plantear hipótesis sobre qué biomarcador puede ser realmente útil para qué, sin utilizar una batería de ellos, como primer paso. La aplicación de una batería completa de biomarcadores en un trastorno concreto es informativa con

respecto a qué biomarcadores se agrupan entre sí y cuáles se agrupan con un resultado objetivo, utilizando la replicación para generar confianza en una interpretación.

De hecho, en el estudio Red Bipolar y de Esquizofrenia para Fenotipos Intermedios (BSNIP, por sus siglas en inglés)⁵, fue toda la batería de biomarcadores la que se utilizó para definir las características finales de las entidades experimentales definidas por biomarcadores, que se denominaron “biotipos de psicosis”. Estas construcciones de biotipos han proporcionado a la investigación una alternativa a las entidades definidas fenomenológicamente, como una etapa en el desarrollo de categorías finales de enfermedades. Además, es la batería completa de biomarcadores la que puede aplicarse para distinguir y comprender características definidas de la enfermedad, como los síntomas negativos⁶.

Los investigadores del BSNIP han desarrollado varios estudios individuales, actualmente en curso, para probar la aplicabilidad clínica de los constructos de biotipo

mencionados anteriormente. Uno de esos estudios pone a prueba la hipótesis de que el biotipo 1, con su baja actividad EEG intrínseca, es un biomarcador que indica la capacidad de respuesta a la clozapina; en concreto, ponemos a prueba la hipótesis de que el aumento de la actividad EEG intrínseca con clozapina en el biotipo 1 se correlacionará con la mejora sintomatológica, utilizando el modelo de red de atractores⁶. Un segundo estudio, diseñado para predecir la respuesta al tratamiento en la psicosis temprana, plantea la hipótesis de que los biotipos definirán la respuesta buena (biotipo 3), moderada (biotipo 2) o mala (biotipo 1) a la atención especializada coordinada estándar (CSC)⁶. En cada uno de estos ejemplos, es necesario un ensayo a doble ciego de observación del biomarcador (actualmente en curso), y su aplicación solo puede respaldarse si se realiza con un diseño riguroso.

No cabe duda de que habrá que trabajar mucho en el estudio de los biomarcadores en psiquiatría antes de que podamos posicionarlos en un lugar clínicamente útil.

Sin embargo, la validación de los biomarcadores, como se analiza en el artículo de Abi-Dargham et al, puede ser tan decisiva para el futuro de nuestro campo que es necesario realizar estos estudios. Hay que asumir los costes. Sí, de forma inteligente; pero con urgencia.

Carol A. Tamminga

UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Mahmood SS, Levy D, Vasani RS et al. *Lancet* 2014;383:999-1008.
3. Olsen L, Aisner D, McGinnis JM (eds). *The learning healthcare system: workshop summary*. Washington: National Academies Press, 2007.
4. Jordan DM, Verbanck M, Do R. *Genome Biol* 2019;20:222.
5. Clementz BA, Parker DA, Trotti RL et al. *Schizophr Bull* 2022;48:56-68.
6. Hudgens-Haney ME, Clementz BA, Ivleva EI et al. *Schizophr Bull* 2020;46:1269-81.

DOI:10.1002/wps.21084

(Tamminga CA. Discovering informative biomarkers in psychiatry. World Psychiatry 2023;22:270-271)

La maldición y la oportunidad de la heterogeneidad en la búsqueda de biomarcadores psiquiátricos

Abi-Dargham et al¹ ofrecen una panorámica completa del estado de la investigación de biomarcadores en psiquiatría. En las dos últimas décadas, este campo ha sido testigo de un notable aumento de los estudios destinados a identificar biomarcadores para los trastornos mentales, facilitado por iniciativas de financiación a gran escala (p. ej., por el Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU.) y los avances en tecnologías de adquisición y enfoques informatizados. Sin embargo, aún no se ha identificado un biomarcador clínicamente procesable para ningún trastorno mental. Esta es una ocasión oportuna para reflexionar sobre algunos de los obstáculos y futuras vías de desarrollo de biomarcadores clínicamente útiles en psiquiatría.

Los autores definen diferentes etapas de desarrollo de biomarcadores: identificación del biomarcador, validación interna, validación externa y demostración de utilidad clínica¹. La mayoría de los biomarcadores identificados no han superado la segunda etapa, y son pocos los biomarcadores validados externamente en conjuntos de datos independientes. Los pocos estudios que han analizado el rendimiento predictivo de los biomarcadores en muestras de validación externa han utilizado a menudo muestras de pequeño tamaño, lo que puede dar lugar a estimaciones de rendimiento predictivo sistemáticamente

infladas². La escasez de estudios con validación externa y tamaños de muestra suficientemente grandes refleja la etapa de estudio piloto de la investigación en este ámbito, en que los resultados pueden interpretarse como prometedores, pero aún están en pañales.

De acuerdo con las conclusiones de los autores, creo que es poco probable que el enfoque actual para identificar biomarcadores diagnósticos (en su mayoría estudios de casos y controles relativos a un único trastorno mental) conduzca a un marco diagnóstico para trastornos mentales basado o asistido por biomarcadores. Este juicio se basa en la observación de que la mayoría de los marcadores individuales de neuroimagen, genéticos y periféricos tienen magnitudes de efecto relativamente pequeñas, explicando una cantidad insuficiente de varianza de los fenotipos de la enfermedad. Incluso cuando, por ejemplo, se combinan medidas de neuroimagen multimodales con la esperanza de obtener efectos mayores, la precisión diagnóstica suele seguir siendo limitada³. Los pequeños efectos y la limitada capacidad diagnóstica de las anomalías biológicas identificadas pueden explicarse por el hecho de que los trastornos mentales son de naturaleza altamente multifactorial, y un amplio conjunto de factores psicológicos y ambientales contribuyen a la vulnerabilidad.

Una explicación alternativa, o quizá complementaria, puede encontrarse en la imprecisa medición de los fenotipos de nuestras enfermedades. A diferencia de otros campos de la medicina, como la oncología, que se basa en la histopatología para el diagnóstico, la psiquiatría está plagada de cuadros clínicos muy complejos y heterogéneos dentro y a través de cada categoría diagnóstica. Las clasificaciones diagnósticas actuales asumen incorrectamente la existencia de síndromes con un conjunto fijo de síntomas idénticos para todos los pacientes. Sin embargo, las personas con diferentes perfiles sintomáticos dentro de una categoría diagnóstica psiquiátrica probablemente difieran entre sí con respecto a sus procesos biológicos subyacentes, gravedad o funcionamiento. Por ejemplo, estudios recientes a gran escala (N>150.000) han identificado un perfil sintomático específico del trastorno depresivo mayor (TDM), caracterizado por una sintomatología típica relacionada con la energía. Este perfil está vinculado a una firma biológica única, en concreto una desregulación del sistema inmunitario⁴. De hecho, se observan efectos de mayor magnitud en las asociaciones de desregulaciones inmunitarias y metabólicas con este perfil específico de síntomas de depresión que cuando se comparan todos los pacien-

tes diagnosticados de TDM con individuos sanos⁵. La práctica común de agregar perfiles de síntomas diversos o incluso opuestos ha obstaculizado el desarrollo de biomarcadores diagnósticos clínicamente útiles para los trastornos mentales.

Además, la mayoría de las anomalías genéticas y (neuro)biológicas identificadas no son específicas de un único trastorno mental⁶, lo que las hace inadecuadas para el diagnóstico diferencial, que podría decirse que es un objetivo más significativo que distinguir a las personas con un trastorno mental de las que están sanas. Por ejemplo, es probable que el perfil de síntomas atípicos de la depresión relacionados con la energía y vinculados a desregulaciones inmunometabólicas antes mencionado no sea exclusivo del TDM, ya que se observan síntomas similares, así como alteraciones inmunológicas y metabólicas, en otros trastornos (p. ej., trastorno bipolar). Por consiguiente, la incorporación de dimensiones transdiagnósticas sintomáticas o conductuales como el fenotipo de interés tiene el potencial de avanzar significativamente en el desarrollo de biomarcadores, aunque no necesariamente de facilitar un diagnóstico más preciso.

Es importante recordar que el valor de identificar marcadores biológicos de los trastornos mentales no se limita a si pueden o no representar herramientas útiles para el diagnóstico; también pueden proporcionar pistas importantes para la optimización de los tratamientos existentes o el desarrollo de nuevas intervenciones. Por ejemplo, se ha planteado que la conectividad funcional anormal entre la corteza prefrontal dorsal y la corteza cingulada anterior subgenua es un déficit funcional central en el TDM. La magnitud de efecto de este déficit es demasiado pequeña para que pueda servir como biomarcador diagnóstico. No obstante, se ha demostrado que es una zona diana importante para la estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr). Trabajos preliminares recientes sugieren que la EMTr puede optimizarse y personalizarse dirigiéndose a zonas de la corteza prefrontal dorsolateral que muestran una mayor conectividad funcional negativa con la corteza cingulada subgenua⁷, reduciendo así la heterogeneidad de los resultados del tratamiento con EMTr.

A pesar de las estrategias propuestas para mejorar la identificación de biomarcadores diagnósticos, estoy de acuerdo con los autores en que sería apropiado cambiar el enfoque de biomarcadores diagnósticos a biomarcadores pronósticos o predictivos. La identificación de biomarcadores pronósticos de recaída y recurrencia o de respuesta al tratamiento puede ser un esfuerzo más fructífero, ya que corresponden más claramente a procesos implicados en el resultado en cuestión (p. ej., un tratamiento biológico). De hecho, los estudios han demostrado que los resultados terapéuticos suelen estar relacionados con las diferencias cerebrales previas al tratamiento, y que el cerebro cambia como consecuencia del tratamiento. Además, agrupar a las personas en función de su respuesta a un tratamiento puede dar lugar a muestras más homogéneas que las basadas en un diagnóstico del DSM, lo que aumenta aún más la probabilidad de derivar biomarcadores clínicamente procesables. Algunos estudios están empezando a mostrar biomarcadores de tratamiento potenciales prometedores que han sido validados interna y/o externamente, incluyendo, por ejemplo, biomarcadores EEG de respuesta a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en pacientes con TDM^{8,9}.

No obstante, es posible que siga existiendo heterogeneidad dentro de los grupos de personas que responden al tratamiento o que experimentan episodios recurrentes de enfermedad mental, ya que diferentes mecanismos subyacentes pueden conducir al mismo resultado en diferentes personas (la mayoría de los tratamientos no tienen un único mecanismo claro de acción). Lamentablemente, la mayoría de los ensayos clínicos no han tenido la potencia adecuada para desentrañar esta heterogeneidad dentro de los grupos, y se requieren futuros ensayos clínicos a mayor escala (p. ej., a través de redes de ensayos clínicos), iniciativas de agrupación de datos de ensayos existentes o diseños de ensayos más flexibles.

Otra consideración importante para el futuro desarrollo de biomarcadores pronósticos y predictivos es la ampliación de los modelos predictivos con predictores variables en el tiempo, facilitada por los recientes avances en el aprendizaje automático (p. ej., redes neuronales recurrentes). La

inclusión de biomarcadores variables en el tiempo podría mejorar la precisión predictiva, dado que la respuesta al tratamiento o la recurrencia de la enfermedad mental no suelen ser procesos estáticos, sino dinámicos. Hasta la fecha, en muy pocos estudios se ha explotado la naturaleza variable en el tiempo de las variables predictoras, aunque los estudios iniciales están empezando a mostrar una mayor precisión en la predicción de la respuesta al tratamiento cuando se añaden cambios tempranos en los biomarcadores a los predictores de referencia⁸.

En conclusión, aunque todavía no se ha descubierto un biomarcador clínicamente procesable, varios avances –incluidos estudios y colaboraciones a mayor escala (que permiten la validación independiente), avances en los métodos estadísticos y un fenotipado más preciso– tienen potencial para acelerar el progreso en la investigación de biomarcadores psiquiátricos en los próximos años. Aprovechar la heterogeneidad dentro y a través de nuestras clasificaciones diagnósticas actuales, así como dentro de los grupos de respondedores al tratamiento, será clave para el éxito futuro de los biomarcadores en la optimización de la atención a la próxima generación de personas con trastornos mentales.

Lianne Schmaal

Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; Orygen, Parkville, VIC, Australia

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Flint C, Cearns M, Opel N et al. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:1510-7.
3. Dau D, Wang J, Hua J et al. *Front Syst Neurosci* 2012;6:63.
4. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z et al. *Mol Psychiatry* 2021;26:7393-402.
5. Milaneschi Y, Lamers F, Berk M et al. *Biol Psychiatry* 2020;88:369-80.
6. Hansen JY, Shafiei G, Vogel JW et al. *Nat Commun* 2022;13:4682.
7. Cash RFH, Cocchi L, Lv J et al. *Hum Brain Mapp* 2021;42:4155-72.
8. Zhdanov A, Atluri S, Wong W et al. *JAMA Netw Open* 2020;3:e1918377.
9. Wu W, Zhang Y, Jiang J et al. *Nat Biotechnol* 2020;38:439-47.

DOI:10.1002/wps.21085

(Schmaal L. *The curse and opportunity of heterogeneity in the pursuit of psychiatric biomarkers. World Psychiatry* 2023;22:271–272)

La naturaleza no ergódica de la salud mental y los trastornos psiquiátricos: implicaciones para la investigación diagnóstica y de biomarcadores

El objetivo último tanto del diagnóstico como de los biomarcadores en psiquiatría

–como en todas las áreas de la medicina– es conseguir mejores resultados a través de

un mejor tratamiento, adaptado según sea necesario a cada paciente. Como muestran

Abi-Dargham et al en su magistral visión general del tema¹, a pesar de un esfuerzo de investigación masivo que abarca medio siglo, no se han identificado biomarcadores que hayan demostrado ser lo suficientemente útiles y válidos como para cambiar la práctica asistencial de la psiquiatría (los autores no incluyen las demencias, un grupo de trastornos psiquiátricos en los que los biomarcadores son de hecho relevantes para el tratamiento).

Aunque la complejidad de las enfermedades mentales es tal que incluso ahora puede considerarse que este campo se encuentra en sus primeras fases, quizá no sea prematuro examinar si existen supuestos implícitos fundamentales en esta búsqueda de biomarcadores válidos que deban reconsiderarse o modificarse. Aquí propongo que la estructura temporal de la salud mental y los trastornos psiquiátricos no queda suficientemente reflejada en la forma en que se definen y validan los diagnósticos y los biomarcadores en psiquiatría. Específicamente, argumentaré que la naturaleza no ergódica de la mente limita la utilidad de construir biomarcadores transversalmente. Esbozaré un programa de investigación que puede ayudar a abordar esta cuestión en futuras investigaciones.

Sin entrar en detalles matemáticos², un sistema se denomina ergódico si la variación entre componentes es asintóticamente equivalente a la variación dentro de los componentes (es decir, en el curso del tiempo). Si esto es cierto, la media temporal y el valor esperado de un observable serán iguales. Esta formulación procede de la mecánica estadística y está pensada para sistemas en equilibrio termodinámico, como los gases. Sin embargo, se ha aplicado ampliamente en toda la ciencia, e incluso a grupos de seres humanos y sus procesos mentales.

En psiquiatría, el supuesto de ergodicidad implica que se pueden hacer inferencias sobre el modo en que una persona concreta se comportará o responderá al tratamiento (el objetivo de los biomarcadores predictivos) a partir de un análisis estadístico transversal entre individuos capturados en un momento dado: la media del grupo será el resultado más probable para el individuo. Aunque esta suposición rara vez se cuestiona, a menudo es evidentemente falsa: dependiendo de cómo se definan los pagos, una ronda de ruleta rusa en 100 individuos puede producir un buen beneficio medio, mientras que una partida de 100 rondas de ruleta rusa en un individuo significa una muerte segura.

Gran parte de la investigación actual sobre biomarcadores depende directamente de la capacidad de hacer inferencias de grupos a individuos, porque muchos biomarcadores se derivan de muestras muy grandes de participantes evaluados una sola vez o en pocos puntos temporales. Esto es especialmente cierto en el caso de las mayores colaboraciones multinacionales que recopilan datos genéticos (p. ej., el Consorcio Psiquiátrico GWAS) o de neuroimagen (p. ej., ENIGMA). Los supuestos de ergodicidad también están implícitos en gran parte del trabajo de creación de sistemas diagnósticos en psiquiatría, como el DSM-5 y la CIE-11, porque estos sistemas pretenden optimizar la fiabilidad en secciones transversales de muestras clínicas. Lo peor es que estos dos enfoques se complican porque muchos biomarcadores pretenden realizar predicciones transversales de diagnósticos (p. ej., las puntuaciones de riesgo poligénico) que se definen de un modo que solo hace la referencia más rudimentaria (a través de criterios de duración o exclusión) al curso temporal de la enfermedad mental. Por lo tanto, aunque rara vez se explicita, el éxito de los biomarcadores así derivados depende de la presencia de ergodicidad. ¿Qué evidencia hay al respecto?

Lamentablemente, numerosos estudios muestran que los supuestos de ergodicidad no son válidos para los procesos mentales³. Un ejemplo de ello son las llamadas falacias ecológicas, en que los datos de grupo predicen lo contrario de lo que se observa en los individuos. Por ejemplo, entre los individuos, un mayor estrés está relacionado con una menor actividad física, mientras que para una persona determinada se da la relación contraria. Un estudio sistemático demostró que la variabilidad intraindividual de las puntuaciones del estado de ánimo superaba varias veces a la individual³. Esto no es sorprendente, ya que el cerebro y la mente del ser humano funcionan claramente muy lejos del equilibrio y muestran un amplio repertorio de dinámicas. Así pues, la investigación de biomarcadores debe tomarse en serio este problema y tratar de abordarlo en futuros trabajos.

Por suerte, la inferencia deseada del grupo al individuo es a veces posible incluso en sistemas no ergódicos, cuando las desviaciones de los supuestos subyacentes se abordan mediante métodos experimentales o estadísticos. En este sentido, no existe tanto una dicotomía en blanco y negro como un “continuo de no ergodicidad”⁴. Las dos principales desviaciones de la ergodicidad que hay que considerar

son: a) heterogeneidad entre individuos y b) no estacionariedad de la dinámica en el curso del tiempo dentro de los individuos. De estas dos, la heterogeneidad interindividual está bien reconocida en psiquiatría y es el foco de gran parte del trabajo de desarrollo clínico y de biomarcadores. Por ejemplo, la aleatorización en los estudios clínicos se realiza precisamente para tener en cuenta la heterogeneidad no observada de los participantes en el estudio, con el fin de que las diferencias observadas entre un tratamiento y una condición de control sean aplicables a las respuestas individuales⁴. De forma similar, gran parte de los trabajos sobre biomarcadores tiene como objetivo identificar variaciones relevantes no recogidas por los diagnósticos categóricos actuales¹. Para abordar de forma óptima la (no) ergodicidad, los futuros trabajos sobre heterogeneidad también deberían tener como objetivo captar la variación interindividual independientemente de los diagnósticos, ya que estos también son potencialmente problemáticos. Por ejemplo, hemos encontrado que los descriptores dimensionales del comportamiento y la neuropsicología están vinculados a la neurofunción a través y más allá de los diagnósticos⁵.

Un potencial transformador aún mayor en la investigación de biomarcadores reside en los métodos y paradigmas para abordar la no estacionariedad. La ubicuidad de los teléfonos inteligentes, los sensores que contienen y que se encuentran en los dispositivos portátiles, y los nuevos métodos de análisis permiten ahora que la investigación salga del laboratorio y capture el curso temporal de los parámetros psiquiátricamente relevantes dentro de los individuos con un detalle y a una escala sin precedentes⁶. Este enfoque de evaluación ecológica momentánea (EMA) impulsa dos avances cualitativos en este campo: a) hace accesible la variabilidad intraindividual y descubre así una dimensión crítica, previamente inaccesible, para futuros biomarcadores relacionados con la salud mental; y b) permite caracterizar el contexto ambiental (físico, pero sobre todo social) que genera cambios en el estado mental. Por ejemplo, hemos observado fuertes vínculos entre la reactividad intraindividual a las exposiciones ambientales y el riesgo para la salud mental⁷.

La capacidad de captar la evolución de los síntomas y los estados mentales es especialmente importante en psiquiatría, porque muchos trastornos mentales –al menos en sus fases iniciales– se manifiestan en el contexto de acontecimientos vitales y crisis que desbordan la capacidad

homeostática individual. Por tanto, pueden reflejar inherentemente cambios críticos en la dinámica mental subyacente que pueden captarse a partir de series temporales de EMA mediante métodos de la teoría de sistemas dinámicos. Esto hace explícitas las no estacionariedades esenciales y permite tenerlas en cuenta en la investigación de biomarcadores. Incluso potencialmente más importante, la variación interindividual que predice tales cambios en la dinámica puede y debe buscarse. Por ejemplo, hemos descubierto que las variaciones en los genes dopaminérgicos influyen en el repertorio dinámico de las redes cerebrales⁸. Por último, los nuevos enfoques de aprendizaje automático para la elaboración de modelos normativos ofrecen una perspectiva de la dimensión temporal de los trastornos mentales en el curso de toda la vida, que puede

caracterizar la desviación de un individuo de una línea temporal de desarrollo normativo como biomarcador de apoyo a la intervención temprana y enfoques de prevención⁹.

Varias de estas recomendaciones metodológicas para futuras investigaciones encajan con la perspectiva esbozada por Abi-Dargham et al¹. En conjunto, tienen el potencial de generar avances significativos en la predictividad y aplicabilidad clínica de los biomarcadores al abordar los obstáculos de la inferencia grupal a la individual. Es probable que pacientes, familiares, médicos y la investigación se beneficien de ello.

Andreas Meyer-Lindenberg

Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg/Medical Faculty Mannheim, Mannheim, Germany

1. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
2. Molenaar PC. *Dev Psychobiol* 2008;50:60-9.
3. Fisher AJ, Medaglia JD, Jeronimus BF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E6106-15.
4. Adolf JK, Fried EI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:6540-1.
5. Schwarz K, Moessnang C, Schweiger JI et al. *Schizophr Bull* 2020;46:592-602.
6. Reichert M, Gan G, Renz M et al. *Exp Neurol* 2021;345:113807.
7. Tost H, Reichert M, Braun U et al. *Nat Neurosci* 2019;22:1389-93.
8. Braun U, Harneit A, Pergola G et al. *Nat Commun* 2021;12:3478.
9. Rieg T, Schwarz E. *Nat Comput Sci* 2022;2:278-80.

DOI:10.1002/wps.21086

(Meyer-Lindenberg A. The non-ergodic nature of mental health and psychiatric disorders: implications for biomarker and diagnostic research. World Psychiatry 2023;22:272–274)

Prevalencia y tendencias de los trastornos mentales comunes desde 2007-2009 hasta 2019-2022: resultados de la Encuesta de Salud Mental y Estudios de Incidencia de los Países Bajos (NEMESIS), incluida la comparación de las tasas de prevalencia antes vs. durante la pandemia de COVID-19

Margreet ten Have¹, Marlous Tuithof¹, Saskia van Dorsselaer¹, Frederiek Schouten¹, Annemarie I. Luik^{1,2}, Ron de Graaf¹

¹Netherlands Institute of Mental Health and Addiction (Trimbos Institute), Utrecht, The Netherlands; ²Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

La información actualizada sobre la prevalencia y las tendencias de los trastornos mentales comunes es relevante para la política y la planificación de la atención sanitaria, debido a la elevada carga de morbilidad asociada a estos trastornos. En la primera ola de la tercera Encuesta de Salud Mental y Estudio de Incidencia de los Países Bajos (NEMESIS-3), se entrevistó en persona a una muestra representativa a nivel nacional desde noviembre de 2019 hasta marzo de 2022 (6.194 sujetos; 1.576 entrevistados antes y 4.618 durante la pandemia de COVID-19; rango de edad: 18-75 años). Se utilizó una versión ligeramente modificada de la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta 3.0 para evaluar los diagnósticos según DSM-IV y DSM-5. Se examinaron las tendencias en las tasas de prevalencia de los trastornos mentales según el DSM-IV en un periodo de 12 meses comparando estas tasas entre NEMESIS-3 y NEMESIS-2 (6.646 sujetos; rango de edad: 18-64 años; entrevistados entre noviembre de 2007 y julio de 2009). Las estimaciones de prevalencia a lo largo de la vida según el DSM-5 en NEMESIS-3 fueron de 28,6% para trastornos de ansiedad, 27,6% para trastornos del estado de ánimo, 16,7% para trastornos por consumo de sustancias y 3,6% para trastorno por déficit de atención con hiperactividad. En los últimos 12 meses, las tasas de prevalencia fueron de 15,2%, 9,8%, 7,1% y 3,2%, respectivamente. No se encontraron diferencias en las tasas de prevalencia en los 12 meses anteriores vs. durante la pandemia de COVID-19 (26,7% prepandemia vs. 25,7% durante la pandemia), incluso después de controlar las diferencias en las características sociodemográficas de los encuestados entrevistados en estos dos periodos. Este fue el caso para las cuatro categorías de trastornos. De 2007-2009 a 2019-2022, la tasa de prevalencia de cualquier trastorno en 12 meses según los criterios del DSM-IV aumentó significativamente del 17,4% al 26,1%. Se encontró un aumento más fuerte en la prevalencia en estudiantes, jóvenes (18-34 años) y habitantes de la ciudad. Estos datos sugieren que la prevalencia de trastornos mentales ha aumentado en la última década, pero esto no se explica por la pandemia de COVID-19. El ya elevado riesgo de trastornos mentales en jóvenes ha aumentado especialmente en los últimos años.

Palabras clave: Trastornos mentales comunes, prevalencia, tendencias, jóvenes, estudios NEMESIS, pandemia de COVID-19, trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos por consumo de sustancias, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

(Ten Have M, Tuithof M, van Dorsselaer S, Schouten F, Luik AI, de Graaf R. Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic. World Psychiatry 2023;22:275-285)

En las últimas décadas, se ha sugerido que una proporción cada vez mayor de la población está empeorando su salud mental^{1,2}. Si efectivamente hay un aumento de la prevalencia de los trastornos mentales, esto es relevante para la política y planificación de la asistencia sanitaria, debido a la elevada carga de morbilidad asociada a estos trastornos³.

Los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de consumo de sustancias son comunes en todo el mundo, pero los estudios en los que se examinan las tendencias de su prevalencia en muestras representativas de la población adulta han mostrado resultados dispares. Algunos estudios han constatado un aumento de las tasas de prevalencia de los trastornos mentales o problemas de salud mental a lo largo del tiempo⁴⁻¹³, mientras que en otros se han informado tasas de prevalencia estables¹⁴⁻²³. En ningún estudio se ha encontrado evidencia de una disminución de la prevalencia.

Los estudios de tendencias existentes tienen muchas limitaciones. La mayoría de ellos se han centrado únicamente en episodios de depresión mayor, mientras que las tendencias en los trastornos de ansiedad y de consumo de sustancias se exploraban mucho menos (en 1 y 4 de los 20 estudios mencionados, respectivamente). Solo unos pocos estudios utilizaron entrevistas diagnósticas totalmente estructuradas para evaluar los trastornos mentales, mientras que la mayoría se basó en versiones abreviadas de dichas entrevistas o en cuestionarios de autoinforme de síntomas. Casi en ningún estudio

se investigaron las diferencias sociodemográficas en las tendencias temporales. Casi en ningún estudio se examinaron las tendencias en la última década.

Sin embargo, precisamente en estos últimos años, la prevalencia de los trastornos mentales en la población general de los países occidentales puede haber cambiado, debido a factores como la crisis económica iniciada en 2008²⁴, la mayor desigualdad de ingresos²⁵, la mayor individualización de la sociedad²⁶, así como la reciente pandemia de COVID-19. El aumento registrado en el uso de los servicios de salud mental^{27,28} podría indicar que la prevalencia de los trastornos mentales ha aumentado, pero esto también puede explicarse por la mejora de la accesibilidad, eficiencia y capacidad de atención.

Desde el estallido de la pandemia de COVID-19, ha aumentado enormemente el número de estudios en los que se examina el estado de salud mental de la población general y de grupos específicos. La mayoría de estos estudios eran encuestas en línea, basadas en muestras de conveniencia con una sola recogida de datos, que sugerían aumentos drásticos en ansiedad y depresión clínicamente significativos al principio de la pandemia²⁹. Sin embargo, una revisión sistemática de estudios de población general en los que se comparaban las tasas de prevalencia antes vs. durante la pandemia informó de un aumento mucho más modesto en la prevalencia de trastornos depresivos y de ansiedad durante el primer año de pandemia³⁰.

Dicha revisión se basó en gran medida en estudios con escalas de síntomas de referencia corta. Solo incluía tres estudios que utilizaban entrevistas diagnósticas que permitían hacer afirmaciones sobre las tendencias de los trastornos mentales. Dos de estos estudios indicaban niveles estables de depresión³¹ y trastornos mentales³² durante la pandemia en comparación con los niveles pre-pandémicos, mientras que otro sugería un gran aumento en la prevalencia de trastornos mentales³³. Sin embargo, en los tres estudios se utilizó un método diferente para recopilar datos antes y durante la pandemia, por ejemplo, pasando de entrevistas presenciales o con lápiz y papel a entrevistas telefónicas o por internet.

Nuestro estudio intenta evitar estos inconvenientes de los estudios de la era COVID utilizando una fuente de datos sólida: se utilizó un instrumento diagnóstico estandarizado y el mismo método de entrevista (presencial) antes y durante los dos primeros años de pandemia, evaluando no solo los episodios de depresión mayor, sino también los trastornos de ansiedad y por consumo de sustancias.

Presentamos las tasas de prevalencia de los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) según el DSM-5, así como sus correlatos sociodemográficos, basándonos en los datos de la tercera Encuesta de Salud Mental y Estudio de Incidencia de los Países Bajos (NEMESIS-3)³⁴. Se trata de un estudio epidemiológico psiquiátrico de la población general holandesa de entre 18 y 75 años, diseñado para proporcionar información actualizada sobre la prevalencia de los trastornos mentales. Como el trabajo de campo de la primera ola del NEMESIS-3 se realizó antes y durante la pandemia de COVID-19, pudimos investigar hasta qué punto la pandemia ha tenido un efecto sobre la salud mental de la población.

Además, nos fue posible evaluar las tendencias temporales en las tasas de prevalencia en 12 meses de los trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias y TDAH según el DSM-IV en la ola de referencia de NEMESIS-3 vs. NEMESIS-2 (es decir, en 2019-2022 vs. 2007-2009). También pudimos examinar en qué medida estas tendencias eran similares en diferentes grupos sociodemográficos, y si las tendencias en la prevalencia de trastornos eran paralelas a las del uso de servicios por problemas de salud mental.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se utilizó un procedimiento de muestreo aleatorio estratificado en varias etapas. En primer lugar, se extrajo una muestra aleatoria de municipios. En segundo lugar, en NEMESIS-3³⁴, se extrajo una muestra aleatoria de individuos de 18 a 75 años del registro de población holandés (*Basisregistratie Personen*, BRP). Esto se compara con NEMESIS-2³⁵, en que se extrajo una muestra aleatoria de direcciones de hogares privados de los registros postales, cada dirección con la misma probabilidad de selección. Se seleccionó al azar un individuo de 18 a 64 años al que se pidió que participara, basándose en la fecha de cumpleaños más reciente en el primer contacto dentro del hogar. En ambos estudios se excluyó a personas con dominio insuficiente del holandés, así como a personas institucionalizadas (es decir, que vivían en albergues, hospicios o prisiones). Se contactó con las personas que vivían temporalmente en instituciones para entrevistarlas tras su regreso a casa.

Para NEMESIS-3, el Comité Ético de Investigación Médica (METC Utrecht) declaró que la Ley Holandesa de Investigación Médica en Seres Humanos (WMO) no era aplicable (número de referencia: WAG/mb/19/017126; 15 de mayo de 2019). Por lo tanto, no se requería aprobación oficial en virtud de la WMO. Los procedimientos de campo, la información para los encuestados y los formularios de consentimiento informado fueron evaluados positivamente por el comité de revisión ética local. NEMESIS-2 fue aprobado por un comité de ética médica (el Comité de Revisión de Ética Médica para Instituciones sobre Atención de Salud Mental, METiGG; número de referencia: CCMO/NL18210.097.07), ya que incluía la recogida de saliva. En ambos estudios, los encuestados dieron su consentimiento informado por escrito, después de que se les facilitara información completa, escrita y verbal, sobre el estudio antes y al inicio de la entrevista.

Trabajo de campo y características de las entrevistas

En NEMESIS-3, la ola basal se realizó de noviembre de 2019 a marzo de 2022, e incluyó tres periodos sin trabajo de campo debido a la pandemia de COVID-19. En NEMESIS-2, la primera ola se llevó a cabo de noviembre de 2007 a julio de 2009. En ambos estudios, los métodos de reclutamiento fueron intensivos y se eligió un periodo de trabajo de campo relativamente largo a fin de disponer de tiempo suficiente para volver a contactar con los potenciales encuestados.

En ambos estudios, las entrevistas presenciales fueron asistidas por ordenador portátil, y casi todas se realizaron en el domicilio del encuestado. En NEMESIS-3, se entrevistó a 1.576 participantes (25,4%) antes de la pandemia de COVID-19 y a 4.618 (74,6%) durante la misma. Un total de 500 entrevistas (8,1%) se completaron mediante videollamada. La duración media de las entrevistas fue de 91 minutos en NEMESIS-3 y de 95 minutos en NEMESIS-2.

Respuesta y generalización a la población general

Gracias a los métodos de trabajo de campo, fue posible alcanzar tasas de respuesta relativamente altas³⁶⁻³⁸: 54,6% (N=6.194) en NEMESIS-3³⁴, y 65,1% (N=6.646) en NEMESIS-2³⁵. En ambos estudios, los siguientes grupos estaban algo infrarrepresentados: jóvenes, personas con estudios secundarios superiores, personas que no vivían en pareja, personas que vivían en ciudades más grandes y personas de origen no occidental^{34,35}. Para permitir la generalización de los datos a la población holandesa, sobre la base de la estratificación posterior, se construyó un factor de ponderación para cada estudio. Tras la ponderación, la distribución de las características sociodemográficas de ambas muestras de estudio fue muy similar a la de la población holandesa en el periodo de estudio concreto^{34,35}.

Evaluación diagnóstica

En ambos estudios, los diagnósticos de trastornos mentales comunes basados en el DSM-IV se determinaron mediante la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) 3.0. Se trata de una entrevista diagnóstica totalmente estructurada, desarrollada para su uso en la Iniciativa de la Encuesta Mundial de Salud Mental³⁹. En NEMESIS-3 se utilizó una versión ligeramente modificada de CIDI 3.0 para permitir diagnósticos tanto del DSM-IV como del DSM-5³⁴.

Se evaluaron los siguientes trastornos: trastornos del estado de ánimo (trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente o distimia, trastorno bipolar); trastornos de ansiedad (trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad social o fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad generalizada); trastornos por consumo de sustancias (trastornos por consumo de alcohol y drogas); y TDAH. Estos trastornos se evalúan con buena validez mediante la CIDI 3.0^{40,41}.

La mayoría de las definiciones de trastornos mentales del DSM-5 se basan en información ya disponible en la CIDI 3.0, y se aplicaron introduciendo pequeños cambios en los algoritmos³⁴. Sin embargo, para permitir la evaluación del TDAH según los criterios del DSM-5, las preguntas sobre síntomas en la infancia se referían a su presentación antes de los 12 años, en lugar de los 7 años como en el DSM-IV. Debido a este cambio, no informamos sobre la tendencia de las tasas de prevalencia del TDAH entre los estudios.

Otras variables

Durante la entrevista se recogió información sobre género, edad, educación, situación vital, situación laboral, ingresos familiares, país de origen, urbanicidad y uso de servicios.

Los ingresos del hogar se calcularon en base a los ingresos del encuestado y, en su caso, de su pareja, para diversas situaciones de vida (p. ej., vivir con pareja e hijos, vivir con pareja sin hijos, monoparental, vivir solo), y luego se dividieron en el 25% de ingresos más bajos, 50% de ingresos medios y 25% de ingresos más altos por situación de vida. El país de origen se clasificó como holandés (encuestado y ambos progenitores nacidos en los Países Bajos) o no holandés. El uso de servicios se definió como al menos un contacto realizado en atención médica general o de salud mental por problemas emocionales o de alcohol o drogas en los 12 meses anteriores.

En NEMESIS-3 se utilizaron las mismas preguntas y métodos de medición que en NEMESIS-2, para permitir las comparaciones^{34,35}.

Análisis estadístico

Las características de la muestra de NEMESIS-3 se describieron mediante tablas de frecuencia. Se calcularon las tasas de prevalencia en el curso de la vida y en 12 meses para los trastornos según el DSM-5 (trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias, TDAH) para la muestra total y estratificada por género. Además, se exploró la asociación de las características sociodemográficas con las tasas de prevalencia de trastornos del DSM-5 en 12 meses mediante un análisis de regresión logística ajustado por género y edad.

Con el fin de evaluar las diferencias antes vs. durante la pandemia de COVID-19, calculamos las tasas de prevalencia en 12 meses para los trastornos según el DSM-5 por separado en los individuos entrevistados antes y durante la pandemia. Comprobamos las diferencias entre estas tasas mediante un análisis de regresión logística ajustado a las características sociodemográficas (género, edad, educación, situación de vida, situación laboral, urbanicidad).

Para estudiar las tendencias en el curso del tiempo, se combinaron en un conjunto de datos los trastornos según el DSM-IV (trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias) en 12 meses entre el mismo rango de edad de los encuestados (18-64 años) en NEMESIS-3 y NEME-

SIS-2, siendo el *estudio* la variable independiente y *las variables sociodemográficas* factores de confusión. Las tendencias de estos trastornos se calcularon mediante estadística descriptiva y se analizaron mediante regresión logística ajustada por diferencias en las características sociodemográficas entre las muestras (género, edad, educación, situación de vida, situación laboral, urbanicidad), ya que la estructura de la población y, por tanto, la composición de la muestra de los estudios había cambiado con el tiempo. Para analizar si la tendencia era la misma para todos los grupos sociodemográficos, se estimaron efectos de interacción aditivos entre el estudio y cada característica sociodemográfica utilizando modelos lineales generalizados con una distribución binomial y una función de enlace de identidad ajustada para las características sociodemográficas^{42,43}. También se examinaron las tendencias en el uso de la atención de salud mental, para determinar en qué medida eran comparables a las de los trastornos mentales.

RESULTADOS

Descripción de la muestra de NEMESIS-3

La Tabla 1 ofrece una descripción de la muestra. La edad media fue 46,2 años (error estándar, EE: 0,35). La muestra incluía 50,0% de mujeres; 42,2% con estudios secundarios superiores; 63,0% que vivía en pareja; 64,0% con empleo remunerado; 56,3% que vivía en una ciudad (es decir, grado de urbanización alto y muy alto); y 81,2% de origen holandés.

Prevalencia de los trastornos del DSM-5

La Tabla 2 muestra las tasas de prevalencia a lo largo de la vida de los trastornos del DSM-5 en NEMESIS-3. Casi la mitad de los encuestados (48,4%) presentaba algún trastorno en el curso de su vida. Los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad fueron las categorías de trastornos más prevalentes (27,6% y 28,6%, respectivamente), seguidos de los trastornos por consumo de sustancias (16,7%) y el TDAH (3,6%). Los trastornos específicos más prevalentes fueron el trastorno depresivo mayor (24,9%), la fobia social (13,1%), la fobia específica (11,8%) y el trastorno por consumo de alcohol (12,8%). De todos los encuestados, el 21,8% tuvo un trastorno en el curso de su vida, el 11,8% tuvo dos y el 14,8% tuvo tres o más.

Uno de cada cuatro encuestados (25,9%) cumplía los criterios de algún trastorno en los 12 meses previos a la entrevista. De los que habían padecido algún trastorno en el curso de su vida, más de la mitad (53,5%) también lo habían padecido en el último año. La categoría de trastorno más prevalente fue la de los trastornos de ansiedad (15,2%), seguida de los trastornos del estado de ánimo (9,8%), trastornos por consumo de sustancias (7,1%) y TDAH (3,2%). El TDAH seguía presente en la edad adulta en la gran mayoría de casos con ese trastorno en la infancia (88,9%). De las personas con un trastorno mental en los últimos 12 meses, 42,5% presentaban dos o más trastornos.

Correlatos sociodemográficos de los trastornos del DSM-5 en los últimos 12 meses

Las mujeres tenían más probabilidades de padecer algún trastorno mental en los últimos 12 meses que los hombres (Tabla 3).

Tabla 1 Descripción de la muestra de NEMESIS-3 (2019-2022) de personas de 18-75 años (N=6.194), en números no ponderados y porcentajes ponderados

	N	%
Género		
Hombres	3.071	50,0
Mujeres	3.123	50,0
Edad en la entrevista (años)		
10-24	665	12,1
25-34	938	17,5
35-44	1.004	16,2
45-54	1.096	19,4
55-64	1.266	18,6
65-75	1.225	16,3
Educación		
Primaria o secundaria inferior	1.367	23,2
Secundaria superior	2.259	42,2
Formación profesional superior o universitaria	2.568	34,6
Situación de vida		
Con pareja e hijos	2.138	33,8
Con pareja sin hijos	2.025	29,1
Sin pareja con hijos (monoparental)	260	5,0
Solo	987	17,3
Con otro(s)	784	14,7
Situación laboral		
Trabajo remunerado	3.876	64,0
Ama de casa	318	5,1
Estudiante	454	8,1
Desempleado/discapacitado	479	8,6
Jubilado	1.067	14,2
Ingresos		
Bajos	1.584	27,8
Medios	2.892	48,6
Altos	1.462	23,6
Urbanicidad		
Muy baja	570	7,6
Baja	1.414	20,9
Media	994	15,1
Alta	1.819	30,4
Muy alta	1.397	25,9
País de origen		
Holandés	5.125	81,2
No holandés	1.069	18,8

Los datos se ponderaron en función de la estratificación posterior para facilitar la generalización a la población holandesa. Urbanicidad: muy baja, < 500 domicilios por km²; baja, 500-1.000 domicilios por km²; media, 1.000-1.500 domicilios por km²; alta, 1.500-2.500 domicilios por km²; muy alta, ≥ 2.500 domicilios por km².

Mientras que la prevalencia de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad fue mayor en mujeres, la de trastornos por consumo de sustancias y TDAH fue mayor en hombres. La menor edad se asoció con mayor prevalencia de todas las categorías de trastornos.

Los encuestados con educación primaria o secundaria inferior, y los que tenían ingresos familiares bajos, presentaban con más frecuencia trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y TDAH, pero no trastornos por consumo de sustancias. Los encuestados que vivían solos tenían más probabilidades de padecer todas las categorías de trastornos que los que vivían en pareja y con hijos. Para todas las categorías de trastornos, los sujetos desempleados o discapacitados estaban en peor situación que los que tenían un empleo remunerado. Mientras que el grado de urbanización del lugar de residencia estaba claramente asociado con la prevalencia de trastornos en 12 meses, el país de origen no lo estaba.

Tasas de prevalencia antes y durante la pandemia de COVID-19

La Tabla 4 muestra que la tasa de prevalencia de cualquier trastorno del DSM-5 en los últimos 12 meses evaluado antes vs. durante la pandemia de COVID-19 no difirió significativamente (26,7% pre-pandemia vs. 25,7% durante la pandemia), incluso después de controlar las diferencias en las características sociodemográficas de los encuestados entrevistados en estos dos periodos. Esto fue aplicable a las cuatro categorías de trastornos.

En un análisis de sensibilidad, también evaluamos las diferencias en las tasas de prevalencia en 6 meses para garantizar que las tasas de los encuestados entrevistados después del primer confinamiento (a partir de septiembre de 2020) solo estuvieran relacionadas con un periodo durante la pandemia de COVID-19. Estos análisis mostraron que las tasas de prevalencia de cualquier trastorno del DSM-5 de 6 meses antes vs. durante la pandemia de COVID-19 no diferían significativamente (21,8% pre-pandemia vs. 19,7% durante la pandemia). Sin embargo, tras controlar las diferencias en las características sociodemográficas, la tasa de prevalencia a los 6 meses de cualquier trastorno del DSM-5 fue significativamente menor durante la pandemia que antes de la pandemia (19,5% vs. 22,5%, respectivamente; odds ratio ajustada, ORa=0,82; IC 95%: 0,70-0,96). También fue evidente una menor prevalencia durante la pandemia en la prevalencia a los 6 meses de los trastornos por consumo de sustancias (ORa=0,70; IC 95%: 0,54-0,91), pero no de los trastornos del estado de ánimo (ORa=0,82; IC 95%: 0,67-1,00) ni de los trastornos de ansiedad (ORa=0,91; IC 95%: 0,75-1,10).

Tendencias en la prevalencia de trastornos en 12 meses

La Tabla 5 muestra que la tasa de prevalencia de cualquier trastorno del estado de ánimo, de ansiedad o por consumo de sustancias del DSM-IV en el periodo de 12 meses en las personas de 18-64 años aumentó significativamente y sustancialmente del 17,4% en NEMESIS-2 al 26,1% en NEMESIS-3, y que este cambio siguió siendo significativo tras controlar las diferencias en las características sociodemográficas entre los estudios. Se observó una tendencia similar para cualquier trastorno del estado de ánimo (del 6,0% al 10,8%) y cualquier trastorno de ansiedad (del 10,1% al 15,6%). La prevalencia de cualquier trastorno por consumo de sustancias también aumentó (del 5,5% al 7,1%), pero el cambio no fue significativo tras controlar las diferencias en las características sociode-

Tabla 2 Tasas de prevalencia de trastornos según el DSM-5 a lo largo de la vida y en 12 meses en personas de 18-75 años, basadas en NEMESIS-3 (2019-2022; N= 6.194), en porcentajes ponderados con error estándar (EE)

	Prevalencia a lo largo de la vida						Prevalencia en 12 meses					
	Hombre		Mujer		Total		Hombre		Mujer		Total	
	%	EE	%	EE	%	EE	%	EE	%	EE	%	EE
Cualquier trastorno del estado de ánimo	22,1	0,9	33,0	1,2	27,6	0,8	8,1	0,7	11,5	0,7	9,8	0,5
Trastorno depresivo mayor	19,2	0,8	30,5	1,2	24,9	0,8	6,7	0,6	10,4	0,7	8,5	0,5
Trastorno depresivo persistente	6,7	0,5	11,4	0,8	9,1	0,5	2,6	0,4	4,4	0,6	3,5	0,3
Trastorno bipolar	2,5	0,3	1,8	0,3	2,1	0,2	1,3	0,2	1,1	0,2	1,2	0,2
Cualquier trastorno de ansiedad	21,8	0,9	35,5	1,3	28,6	1,0	11,0	0,7	19,4	1,0	15,2	0,7
Trastorno de pánico	3,7	0,4	7,5	0,6	5,6	0,4	1,5	0,2	2,9	0,5	2,2	0,3
Agorafobia	2,4	0,3	5,5	0,4	4,0	0,3	1,1	0,2	2,7	0,4	1,9	0,2
Fobia social	10,8	0,7	15,3	0,8	13,1	0,6	4,6	0,5	6,7	0,6	5,6	0,4
Fobia específica	7,5	0,6	16,1	0,8	11,8	0,6	4,6	0,4	11,0	0,7	7,8	0,4
Trastorno de ansiedad generalizada	6,5	0,5	12,6	0,6	9,5	0,5	2,8	0,3	4,8	0,5	3,8	0,3
Cualquier trastorno por consumo de sustancias	22,5	1,4	11,0	1,2	16,7	1,2	9,5	1,1	4,8	0,6	7,1	0,7
Trastorno por consumo de alcohol	17,8	1,2	7,9	0,9	12,8	0,9	7,5	0,8	3,3	0,4	5,4	0,6
Trastorno por consumo de drogas	8,5	1,0	4,7	0,7	6,6	0,7	2,8	0,6	1,7	0,3	2,3	0,4
Trastorno por consumo de cannabis	5,9	0,7	1,9	0,3	3,9	0,4	1,9	0,3	0,6	0,1	1,3	0,2
TDAH	4,3	0,4	3,0	0,3	3,6	0,3	3,7	0,3	2,7	0,3	3,2	0,3
Un trastorno mental	22,1	0,8	21,5	0,8	21,8	0,6	14,9	1,0	15,0	0,8	15,0	0,7
Dos trastornos mentales	11,2	0,7	12,5	0,6	11,8	0,5	5,2	0,5	6,0	0,6	5,6	0,4
Tres o más trastornos mentales	11,8	0,8	17,8	1,1	14,8	0,8	4,0	0,5	6,8	0,7	5,4	0,5
Cualquier trastorno mental	44,9	1,3	51,8	1,5	48,4	1,2	24,0	1,3	27,8	1,2	25,9	1,1

Los datos se ponderaron en función de la estratificación posterior para facilitar la generalización a la población holandesa; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

mográficas entre ambos estudios. Todos los trastornos específicos del estado de ánimo, ansiedad y consumo de sustancias evaluados en ambos estudios aumentaron significativamente en el periodo entre NEMESIS-2 y NEMESIS-3 tras controlar las diferencias en las características sociodemográficas entre los estudios, excepto el trastorno por consumo de alcohol.

Entre las personas con algún trastorno del estado de ánimo, de ansiedad o por consumo de sustancias durante el periodo de 12 meses, la proporción de las que presentaban un trastorno leve, moderado o grave se mantuvo igual entre ambos estudios (34,8%, 31,4% y 33,9% en NEMESIS-2 vs. 34,6%, 31,3% y 34,1% en NEMESIS-3, respectivamente). El porcentaje de personas con dos o más trastornos mentales aumentó significativamente (del 32,6% en NEMESIS-2 al 41,3% en NEMESIS-3), y el aumento siguió siendo significativo tras controlar las diferencias en las características sociodemográficas entre ambos estudios (OR=1,50; IC 95%: 1,21-1,86).

Post-hoc, se evaluaron las diferencias en las tasas de prevalencia a 3 años de los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de sustancias del DSM-IV durante las tres olas de seguimiento de NEMESIS-2, para guiar nuestra interpretación de las tendencias temporales. Las tasas de prevalencia de todas las categorías aumentaron con el tiempo tras controlar las diferencias en las características sociodemográficas. Los aumentos fueron más evidentes entre la primera y última ola de seguimiento (es decir, entre 2010-2012 y 2016-2018) (Tabla 6).

Tendencias en los correlatos sociodemográficos de los trastornos en 12 meses

Para estudiar si la tendencia era la misma en todos los grupos sociodemográficos, se estimaron efectos aditivos de interacción entre el estudio y cada característica sociodemográfica ajustada para todas las demás variables sociodemográficas. Se observó un mayor aumento de la prevalencia en 12 meses de cualquier trastorno del DSM-IV en el periodo entre los dos estudios en los jóvenes (18-34 años) en comparación con los mayores de 35 años ($p<0,001$), en estudiantes en comparación con los que tenían un trabajo remunerado ($p<0,001$), y en los que vivían en una ciudad en comparación con los residentes no urbanos ($p=0,002$). Por el contrario, los jubilados mostraron un aumento menos marcado en comparación con las personas con trabajo remunerado ($p=0,030$). No se encontraron efectos de interacción para género, educación y situación de vida.

Tendencias en el uso de servicios para problemas de salud mental

Paralelamente a estas tendencias crecientes en la prevalencia de los trastornos mentales comunes, la atención médica general y especializada en salud mental aumentó significativa y sustancialmente

Tabla 3 Asociación entre características sociodemográficas y trastornos según los criterios del DSM-5 en 12 meses en personas de 18-75 años, en base a NEMESIS-3 (2019-2022; N=6.194), en porcentajes ponderados, odds ratio ajustadas (ORa) e intervalos de confianza (IC) del 95%, controlados por género y edad.

	Trastornos del estado de ánimo		Trastornos de ansiedad		Trastornos por consumo de sustancias		TDAH		Cualquier trastorno mental	
	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)
Género										
Hombres	8,1	1	11,0	1	9,5	1	3,7	1	24,0	1
Mujeres	11,5	1,50 (1,21-1,86)	19,4	1,97 (1,66-2,34)	4,8	0,48 (0,38-0,60)	2,7	0,73 (0,55-0,96)	27,8	1,24 (1,07-1,44)
Edad en la entrevista (años)										
18-24	13,3	3,04 (1,91-4,83)	19,9	2,68 (2,00-3,57)	15,8	7,17 (4,45-11,57)	3,7	3,67 (1,78-7,59)	39,6	4,09 (3,16-5,28)
25-34	13,1	2,97 (2,01-4,37)	19,8	2,62 (2,05-3,36)	12,6	5,56 (3,65-8,48)	3,9	3,86 (1,92-7,76)	35,2	3,37 (2,76-4,11)
35-44	11,1	2,41 (1,46-3,96)	17,5	2,20 (1,72-2,83)	7,4	3,13 (1,75-5,59)	5,5	5,66 (2,68-11,95)	27,7	2,35 (1,76-3,14)
45-54	9,5	2,05 (1,48-2,85)	13,3	1,61 (1,24-2,09)	4,1	1,65 (1,05-2,58)	2,9	2,90 (1,31-6,41)	21,8	1,72 (1,39-2,14)
55-64	7,9	1,67 (1,05-2,66)	13,8	1,68 (1,31-2,16)	3,3	1,30 (0,78-2,15)	2,5	2,44 (1,14-5,20)	21,4	1,68 (1,34-2,12)
65-75	4,9	1	8,7	1	2,6	1	1,0	1	13,9	1
p de linealidad		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		<0,001
Educación										
Primaria o secundaria inferior	12,0	2,21 (1,70-2,87)	17,0	1,79 (1,46-2,20)	6,4	1,16 (0,82-1,64)	5,0	3,25 (1,99-5,32)	27,9	1,77 (1,43-2,20)
Secundaria superior	10,2	1,37 (1,08-1,74)	15,9	1,28 (1,06-1,53)	6,3	0,72 (0,57-0,89)	3,0	1,44 (0,93-2,24)	26,0	1,13 (0,98-1,31)
Formación profesional superior o universitaria	7,9	1	13,3	1	8,6	1	2,2	1	24,4	1
Situación de vida										
Con pareja e hijos	7,7	1	12,9	1	4,0	1	2,8	1	20,5	1
Con pareja sin hijos	7,5	1,20 (0,92-1,57)	11,8	1,09 (0,85-1,40)	5,3	1,85 (1,33-2,57)	2,5	1,09 (0,67-1,76)	20,6	1,32 (1,10-1,58)
Monoparental	12,2	1,53 (0,96-2,44)	23,0	1,75 (1,15-2,66)	5,0	1,63 (1,00-2,68)	5,2	2,14 (1,26-3,64)	31,1	1,71 (1,18-2,47)
Solo	14,0	2,23 (1,68-2,97)	19,4	1,86 (1,47-2,36)	9,9	2,83 (1,95-4,11)	3,8	1,43 (1,00-2,05)	32,7	2,23 (1,80-2,75)
Con otro(s)	13,6	1,24 (0,89-1,74)	19,9	1,20 (0,90-1,60)	15,4	1,67 (1,16-2,41)	4,2	0,87 (0,57-1,33)	39,0	1,40 (1,11-1,77)
Situación laboral										
Trabajo remunerado	8,1	1	13,2	1	6,7	1	2,7	1	23,3	1
Ama de casa	11,2	1,47 (0,97-2,22)	18,9	1,39 (1,00-1,93)	3,9	1,15 (0,60-2,21)	3,3	1,84 (0,99-3,41)	26,8	1,41 (1,05-1,88)
Estudiante	13,5	1,06 (0,76-1,47)	20,3	1,03 (0,78-1,37)	17,4	1,27 (0,99-1,64)	3,1	0,74 (0,38-1,47)	41,1	1,21 (0,96-1,52)
Desempleado/discapacitado	27,6	4,70 (3,58-6,16)	35,6	3,90 (3,08-4,94)	11,2	2,30 (1,53-3,46)	11,3	5,34 (3,89-7,33)	52,0	4,17 (3,27-5,30)
Jubilado/otro	4,2	0,95 (0,55-1,63)	7,9	1,01 (0,76-1,35)	2,2	1,26 (0,71-2,26)	0,8	0,56 (0,23-1,35)	12,9	1,13 (0,81-1,56)
Ingresos										
Bajos	13,1	1,77 (1,34-2,32)	19,2	1,45 (1,13-1,86)	8,0	1,05 (0,75-1,48)	4,4	1,88 (1,19-2,99)	30,5	1,41 (1,13-1,74)
Medios	9,2	1,32 (1,01-1,73)	14,5	1,16 (0,93-1,44)	7,1	1,11 (0,85-1,44)	2,9	1,32 (0,82-2,11)	25,4	1,23 (1,04-1,44)
Altos	6,9	1	12,3	1	6,2	1	2,3	1	21,3	1

Tabla 3 (Cont.) Asociación entre características sociodemográficas y trastornos según los criterios del DSM-5 en 12 meses en personas de 18-75 años, en base a NEMESIS-3 (2019-2022; N=6.194), en porcentajes ponderados, odds ratio ajustadas (ORa) e intervalos de confianza (IC) del 95%, controlados por género y edad.

	Trastornos del estado de ánimo		Trastornos de ansiedad		Trastornos por consumo de sustancias		TDAH		Cualquier trastorno mental	
	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)	%	ORa (IC 95%)
Urbanidad										
Muy baja	6,4	1	10,3	1	3,4	1	1,9	1	16,5	1
Baja	7,7	1,20 (0,70-2,06)	10,9	1,04 (0,70-1,55)	5,2	1,54 (0,77-3,09)	2,5	1,27 (0,62-2,58)	20,4	1,27 (0,92-1,74)
Media	7,5	1,14 (0,62-2,07)	14,4	1,42 (0,91-2,19)	6,5	1,92 (0,95-3,88)	3,3	1,71 (0,85-3,44)	23,2	1,47 (1,04-2,07)
Alta	10,8	1,73 (1,02-2,93)	17,3	1,77 (1,20-2,60)	6,0	1,81 (0,92-3,54)	3,3	1,69 (0,86-3,30)	27,3	1,85 (1,38-2,49)
Muy alta	12,7	1,94 (1,17-3,23)	18,2	1,78 (1,19-2,66)	11,6	3,22 (1,57-6,60)	4,0	1,95 (0,99-3,84)	33,0	2,24 (1,63-3,07)
p de linealidad		<0,001		<0,001		<0,01		<0,05		<0,001
País de origen										
Holandés	9,3	1	14,5	1	7,0	1	3,1	1	24,9	1
No holandés	12,3	1,23 (0,92-1,65)	18,7	1,21 (0,98-1,50)	7,8	0,99 (0,78-1,25)	3,9	1,19 (0,75-1,90)	30,2	1,15 (0,96-1,38)

Los datos se ponderaron en función de la estratificación posterior para facilitar la generalización a la población holandesa. Los valores significativos de ORa o p de linealidad (<0,05) se destacan en negrita. Urbanidad: muy baja, <500 domicilios por km²; baja, 500-1.000 domicilios por km²; media, 1.000-1.500 domicilios por km²; alta, 1.500-2.500 domicilios por km²; muy alta, ≥2.500 domicilios por km². TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Tabla 4 Tasas de prevalencia de trastornos según el DSM-5 en 12 meses antes vs. durante la pandemia de COVID-19 en NEMESIS-3 (2019-2022; N=6.194), en porcentajes ponderados, odds ratio (OR) u odds ratio ajustadas (ORa), e intervalos de confianza (IC) del 95%

	Prepandemia (N=1.576)		Durante la pandemia (N=4.618)		Modelo no ajustado	Modelo ajustado
	%	IC 95%	%	IC 95%	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Trastornos del estado de ánimo	10,2	8,5-11,9	9,7	8,6-10,9	0,95 (0,79-1,14)	0,91 (0,75-1,11)
Trastornos de ansiedad	15,7	13,4-18,1	15,1	13,6-16,6	0,95 (0,80-1,14)	0,92 (0,77-1,09)
Trastornos por consumo de sustancias	7,8	5,8-9,8	7,0	5,5-8,4	0,89 (0,71-1,11)	0,80 (0,63-1,00)
TDAH	3,4	2,5-4,4	3,2	2,6-3,8	0,94 (0,66-1,33)	0,91 (0,65-1,27)
Cualquier trastorno mental	26,7	23,5-29,9	25,7	23,5-27,8	0,95 (0,82-1,09)	0,89 (0,77-1,02)

Los datos se ponderaron en función de la estratificación posterior para facilitar la generalización a la población holandesa, Modelo no ajustado: OR y p no controladas por diferencias sociodemográficas entre los encuestados entrevistados antes y durante la pandemia. Modelo ajustado: ORa y p controladas por diferencias sociodemográficas (género, edad, educación, situación de vida, situación laboral, urbanicidad) entre los encuestados entrevistados antes y durante la pandemia. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad

entre ambos estudios: del 9,0% y 6,2% en NEMESIS-2 al 15,0% y 10,0% en NEMESIS-3, respectivamente (Tabla 7). Lo mismo ocurrió con el uso de medicación psicotrópica, que aumentó del 5,7% al 6,9%. Por otra parte, la necesidad insatisfecha de atención también aumentó: del 1,8% al 4,0%. Todas estas tendencias en el uso de servicios siguieron siendo significativas tras controlar las diferencias en las características sociodemográficas entre los estudios.

DISCUSIÓN

En este estudio se presentan las tasas de prevalencia de los trastornos según los criterios del DSM-5 en una muestra representativa de la población general; se examina el efecto de la pandemia de COVID-19 en la salud mental de la población utilizando una entrevista diagnóstica estructurada en persona antes y durante la pandemia; y se exploran las tendencias de los trastornos del DSM-IV durante más de una década entre dos muestras altamente comparables extraídas aleatoriamente de la población general.

Casi la mitad de los encuestados de NEMESIS-3 (48,4%) padecían un trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno por consumo de sustancias o TDAH según el DSM-5 durante su vida, y uno de cada cuatro (25,9%) en los 12 meses previos a la entrevista. No hubo diferencias significativas en la prevalencia en 12 meses de trastornos mentales antes vs. durante la pandemia de COVID-19. La prevalencia de cualquier trastorno del estado de ánimo, de ansiedad o por consumo de sustancias según el DSM-IV

en el periodo de 12 meses aumentó sustancialmente con el tiempo (del 17,4% en 2007-2009 al 26,1% en 2019-2022), y esto fue paralelo a un marcado aumento en el uso de atención especializada en salud mental (del 6,2% al 10,0%). Al mismo tiempo, la necesidad insatisfecha de atención aumentó del 1,8% al 4,0%.

Las tasas de prevalencia de cualquier trastorno mental en el curso de la vida y en los últimos 12 meses en esta muestra de los Países Bajos son similares a las notificadas en EE.UU., pero superiores a las encontradas en otros países europeos, según estudios que se remontan a principios de siglo⁴⁵. El estudio de población más reciente realizado en EE.UU. mostró tasas similares de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad según el DSM-5, pero tasas más elevadas de trastornos por consumo de sustancias⁴⁶. Estos resultados muestran que los trastornos mentales son bastante frecuentes en la población general. Sin embargo, es importante reconocer que no todos los trastornos mentales son graves⁴⁷. No obstante, los casos leves y moderados son significativos, porque incluso los trastornos leves pueden ser perjudiciales y a menudo evolucionan con el tiempo hacia trastornos mentales graves⁴⁸.

Los correlatos sociodemográficos de padecer trastornos del DSM-5 en 12 meses en NEMESIS-3 coinciden en líneas generales con encuestas anteriores que utilizaban mayoritariamente criterios del DSM-IV: menor edad^{49,50}; género (ser mujer para cualquier trastorno de ansiedad y del estado de ánimo, y ser hombre para el trastorno por consumo de sustancias y TDAH^{40,49}); vivir solo^{16,51}; estar desempleado^{16,49,51}; nivel educativo bajo o bajos ingresos^{16,40,51}; y mayor grado de urbanización^{49,51}.

Tabla 5 Tendencias en las tasas de prevalencia de trastornos según el DSM-IV en 12 meses en personas de 18-64 años (N=11.615), basadas en NEMESIS-2 (2007-2009) y NEMESIS-3 (2019-2022), en porcentajes ponderados, odds ratios (OR) u odds ratios ajustadas (ORa), e intervalos de confianza (IC) del 95%

	NEMESIS-2		NEMESIS-3		Modelo no ajustado	Modelo ajustado
	%	IC 95%	%	IC 95%	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Trastornos del estado de ánimo	6,0	5,3-6,8	10,8	9,7-11,9	1,89 (1,59-2,24)	2,04 (1,71-2,42)
Trastornos de ansiedad	10,1	9,2-11,0	15,6	14,3-16,9	1,64 (1,44-1,87)	1,76 (1,56-1,99)
Trastornos por consumo de sustancias	5,5	4,5-6,5	7,1	6,1-8,2	1,32 (1,04-1,68)	1,27 (0,99-1,63)
Cualquier trastorno mental	17,4	16,0-18,7	26,1	24,2-28,0	1,68 (1,48-1,90)	1,78 (1,59-2,00)

Los datos se ponderaron para que fueran representativos de la población adulta en el periodo de estudio concreto, Modelo no ajustado: OR y p no controladas por diferencias sociodemográficas entre los estudios. Modelo ajustado: OR y p controladas por diferencias sociodemográficas (género, edad, educación, situación de vida, situación laboral, urbanicidad) entre los estudios. Los valores significativos de OR u ORa (<0,05) se destacan en negrita.

Tabla 6 Tasas de prevalencia de trastornos DSM-IV a los 3 años durante las oleadas de seguimiento de NEMESIS-2 (2010-2018; N=12,021), en porcentajes ponderados, odds ratio ajustadas (ORa) e intervalos de confianza (IC) del 95%

	Ola 2 (2010-2012)		Ola 3 (2013-2015)		Ola 4 (2016-2018)		Modelo ajustado (referencia: ola 2)	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	Ola 3	Ola 4
							ORa (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Trastornos del estado de ánimo	7,4	6,4-8,5	7,5	6,3-8,8	10,7	9,0-12,3	1,01 (0,81-1,27)	1,51 (1,22-1,86)
Trastornos de ansiedad	6,8	5,7-8,0	8,1	6,8-9,5	9,6	7,7-11,5	1,21 (1,00-1,47)	1,47 (1,15-1,88)
Trastornos por consumo de sustancias	4,8	3,8-5,8	6,1	4,5-7,6	6,5	4,8-8,1	1,31 (1,02-1,68)	1,42 (1,09-1,85)
Cualquier trastorno mental	15,3	13,5-17,1	17,3	15,1-19,4	20,2	17,7-22,7	1,17 (1,02-1,33)	1,44 (1,23-1,68)

La tendencia se muestra en las olas de seguimiento, porque al inicio no se evaluaron las tasas de prevalencia a 3 años. Los datos se ponderaron con base en la estratificación posterior para facilitar la generalización a la población holandesa. Los análisis se basan en los encuestados que participaron en todas las olas de seguimiento. Se obtuvieron resultados similares al incluir a todos los encuestados en los análisis. Modelo ajustado: % con IC del 95%, ORa y p controladas por las diferencias sociodemográficas (género, edad, educación, situación de vida, situación laboral) entre los encuestados entrevistados en las distintas olas de seguimiento. Los valores significativos de ORa (<0,05) se destacan en negrita.

Encontramos que las tasas de prevalencia de trastornos mentales antes vs. durante la pandemia de COVID-19 no diferían significativamente. Este hallazgo está en línea con dos estudios que utilizaron entrevistas diagnósticas antes y durante la pandemia^{31,32}, pero en contraste con un estudio que mostró un aumento en la prevalencia de trastornos mentales³³. Sin embargo, este último estudio utilizó un muestreo por cuotas de investigación de mercado, un diseño que probablemente sobreestima el aumento de la prevalencia del trastorno³⁰. Por el contrario, un cuarto estudio halló una disminución de la prevalencia del trastorno depresivo mayor y del trastorno de ansiedad generalizada en relación con los niveles prepandemia⁵². Otros estudios que utilizaron escalas de síntomas de referencia corta en lugar de entrevistas diagnósticas mostraron en general un aumento de la prevalencia de depresión y ansiedad durante la pandemia en comparación con los niveles prepandémicos³⁰. Estas diferencias en los hallazgos de los estudios de COVID indican que las valoraciones de los síntomas no equivalen a la presencia de trastornos mentales⁵³.

Encontramos un aumento sustancial en la prevalencia de todas las categorías principales de trastornos mentales comunes entre 2007-2009 y 2019-2022. Los análisis *post hoc* de los datos de NEMESIS-2 mostraron que el aumento de la prevalencia comenzó antes del inicio de NEMESIS-3. Los estudios de tendencias anteriores informaron hallazgos mixtos (es decir, sugiriendo un aumento o estabilización, pero no una disminución), pero esos estudios no examinaron las tendencias en la última década.

Aunque nuestro estudio no fue diseñado para proporcionar explicaciones sobre las tendencias entre 2007-2009 y 2019-2022, sugerimos con cautela posibles razones. Encontramos que los estudiantes y las personas de 18-34 años mostraron un mayor aumento en la prevalencia de cualquier trastorno en 12 meses en comparación con las personas con trabajo remunerado y las de 35 años o más, respectivamente. En las últimas décadas, los jóvenes pueden haberse visto más adversamente afectados por la mayor individualización de la sociedad²⁶, el auge de las redes sociales^{54,55}, y la creciente presión para conseguir el éxito⁵⁶. También pueden verse más perjudicados por problemas sociales actuales (p. ej., escasez de viviendas asequibles, preocupación por el cambio climático), o tener más dificultades para hacer frente a contratiempos, como no tener inmediatamente un trabajo de éxito o una vivienda en propiedad.

También se observó un mayor aumento de la prevalencia de cualquier trastorno durante el periodo de 12 meses entre los que vivían en una ciudad, que no se explicaba por las diferencias en las características sociodemográficas entre ambos estudios. Vivir en una ciudad puede conllevar hoy más desventajas que antes.

Entre los jubilados, se observó un menor aumento de la prevalencia de trastornos, quizá porque se han visto menos afectados por las consecuencias a largo plazo de la crisis económica que comenzó en 2008²⁴, o se ven menos perjudicados por los problemas sociales actuales que los trabajadores.

Aunque solo podemos especular sobre las razones de las tendencias, podemos descartar algunas explicaciones. El aumento

Tabla 7 Tendencias en el uso de servicios durante 12 meses por problemas de salud mental en personas de 18-64 años (N=11.615), basadas en NEMESIS-2 (2007-2009) y NEMESIS-3 (2019-2022), en porcentajes ponderados, odds ratios (OR) u odds ratios ajustadas (ORa), e intervalos de confianza (IC) del 95%

	NEMESIS-2		NEMESIS-3		Modelo no ajustado	Modelo ajustado
	%	IC 95%	%	IC 95%	OR (IC 95%)	ORa (IC 95%)
Atención médica general	9,0	8,3-9,7	15,0	13,8-16,1	1,77 (1,57-2,00)	1,85 (1,64-2,08)
Atención de salud mental	6,2	5,4-6,9	10,0	8,7-11,3	1,69 (1,42-2,02)	1,71 (1,44-2,04)
Uso de medicación psicotrópica	5,7	5,2-6,3	6,9	6,1-7,7	1,22 (1,04-1,44)	1,27 (1,07-1,50)
Necesidades asistenciales no cubiertas	1,8	1,5-2,2	4,0	3,3-4,7	2,22 (1,70-2,91)	2,14 (1,60-2,84)

Los datos se ponderaron para que fueran representativos de la población adulta en el periodo de estudio concreto. Modelo no ajustado: OR y p no controladas por diferencias sociodemográficas entre los estudios. Modelo ajustado: OR y p controladas por diferencias sociodemográficas (género, edad, educación, situación de vida, situación laboral, urbanicidad) entre los estudios. Los valores significativos de OR y ORa se destacan en negrita.

significativo de las tasas de prevalencia de los trastornos mentales en el curso del tiempo no puede atribuirse a la pequeña diferencia en el instrumento de evaluación clínica entre NEMESIS-3 y NEMESIS-2, ya que en ambos estudios los diagnósticos según el DSM-IV se basaron en las mismas preguntas utilizando los mismos algoritmos. El aumento tampoco está causado por el hecho de que 500 entrevistas (8,1%) se realizaran por videollamada en NEMESIS-3, ya que los entrevistados por videollamada no difirieron en las tasas de prevalencia en 12 meses ni a lo largo de la vida de los entrevistados en persona, una vez ajustadas las diferencias sociodemográficas entre ambos grupos³⁴. Los cambios en la estructura de la población, como un mayor número relativo de personas con estudios superiores y un mayor número de personas con trabajo remunerado, tampoco explican el fuerte aumento de la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, pero pueden haber desempeñado un papel limitado para explicar el aumento de los trastornos por consumo de sustancias.

El aumento de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad podría deberse a que hoy en día es más probable que las personas reconozcan y admitan problemas de salud mental que en el pasado. Sin embargo, creemos que estos factores contribuyen al aumento sustancial en la prevalencia de trastornos solo hasta cierto punto, ya que hemos utilizado un instrumento de evaluación clínica que pregunta sobre los síntomas de un trastorno y no sobre el trastorno en sí, que está menos sujeto a sentimientos de vergüenza y tabú.

Finalmente, el aumento no se puede atribuir a la pandemia de COVID-19, ya que encontramos que la pandemia no se asoció con una mayor prevalencia de trastornos mentales en la población general. El único efecto clínicamente relevante de la pandemia de COVID-19 en la salud mental de la población fue una disminución significativa en la prevalencia en 6 meses del trastorno por consumo de sustancias, que incluye principalmente el trastorno leve por consumo de alcohol, durante la pandemia. Una explicación podría ser que las restricciones sociales durante la pandemia redujeron la posibilidad de beber alcohol con otras personas o en bares y restaurantes, reduciendo así el consumo de alcohol y sus consecuencias.

Cabe mencionar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, aunque la CIDI 3.0 evalúa los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de sustancias del DSM-IV con una validez generalmente buena⁴¹, la validez y fiabilidad de nuestra CIDI 3.0 ligeramente modificada para evaluar los diagnósticos del DSM-5 no se han investigado formalmente. En segundo lugar, nuestras tasas de prevalencia se basan en el recuerdo retrospectivo: el diagnóstico de trastornos a lo largo de la vida, en lugar de en los últimos 12 meses, a menudo da lugar a un subregistro⁴⁴. En tercer lugar, la falta de respuesta a la encuesta podría dar lugar a un sesgo en las estimaciones de prevalencia: en línea con una tendencia internacional hacia la disminución de las tasas de respuesta en todos los tipos de encuestas³⁷, la falta de respuesta en NEMESIS-3 fue mayor que en NEMESIS-2; sin embargo, de forma similar a NEMESIS-2, encontramos que los encuestados de difícil acceso –que podrían parecerse más a los no respondedores– no difirieron en la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y por consumo de sustancias en comparación con los encuestados más fáciles de reclutar³⁴. En cuarto lugar, aunque la muestra era representativa de la población holandesa en la mayoría de los parámetros, se excluyó de la participación a quienes no dominaban suficientemente el holandés, a quienes no tenían una dirección de residencia permanente y a los que llevaban tiempo internados en alguna institución.

En conclusión, el presente estudio muestra que el estado mental de una población está sujeto a cambios graduales, probablemente relacionados con la evolución sociocultural a largo plazo, y que los jóvenes y los habitantes de las ciudades parecen ser más sensibles a esta evolución. El estudio también muestra que las adversidades de menor duración (como la pandemia de COVID-19) tienen poco o ningún efecto sobre ese estado mental. Esto podría sugerir una resiliencia y adaptación efectivas, aunque los efectos de la pandemia en el tiempo aún pueden dejarse sentir⁵³. Estos resultados reafirman el papel de los determinantes sociales como factores de riesgo de trastornos mentales comunes, y la necesidad de desarrollar e implementar programas efectivos de promoción de la salud mental, y de garantizar el acceso oportuno a la atención de la salud mental, especialmente para los jóvenes⁵⁷.

AGRADECIMIENTOS

NEMESIS-3 está siendo realizado por el Instituto Holandés de Salud Mental y Adicciones (Instituto Trimbos) en Utrecht. Ha recibido apoyo financiero del Ministerio de Sanidad, Bienestar y Deportes. El trabajo de campo para la primera ola fue realizado por I&O Research en Enschede, Países Bajos. Los autores quieren expresar su agradecimiento al comité asesor, formado por W. van den Brink (presidente), C. van den Brink, P. de Jonge, D. van de Mheen, B. Penninx, D. Rhebergen e I. Stoop.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fink G. Stress: the health epidemic of the 21st century. *Neuroscience*, April 26, 2016.
2. Fynes-Clinton J. Stress will take its toll. *Courier Mail*, May 10, 2012.
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
4. Andersen I, Thielen K, Bech P et al. Increasing prevalence of depression from 2000 to 2006. *Scand J Publ Health* 2011;39:857-63.
5. Compton WM, Conway KP, Stinson FS et al. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry* 2006;163:2141-7.
6. Fu TS, Lee C-S, Gunnell D et al. Changing trends in the prevalence of common mental disorders in Taiwan: a 20-year repeated cross-sectional survey. *Lancet* 2013;381:235-41.
7. Goldney RD, Eckert KA, Hawthorne G et al. Changes in the prevalence of major depression in an Australian community sample between 1998 and 2008. *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:901-10.
8. Grant BF, Chou SP, Saha TD et al. Prevalence of 12-month alcohol use, high-risk drinking, and DSM-IV alcohol use disorder in the United States, 2001-2002 to 2012-2013. Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *JAMA Psychiatry* 2017;74:911-23.
9. Hasin DS, Saha TD, Kerridge BT et al. Prevalence of marijuana use disorders in the United States between 2001-2002 and 2012-2013. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1235-42.
10. Park JE, Lee J-Y, Sohn JH et al. Ten-year trends in the prevalence and correlates of major depressive disorder in Korean near-elderly adults: a comparison of repeated nationwide cross-sectional studies from 2001 and 2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1399-406.
11. Park SH, Kim CH, Kim DJ et al. Secular trends in prevalence of alcohol use disorder and its correlates in Korean adults: results from Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2005 and 2009. *Subst Abuse* 2012; 33:327-35.
12. Twenge JM, Cooper AB, Joiner TE et al. Age, period, and cohort trends in mood disorder indicators and suicide-related outcomes in a nationally representative dataset, 2005-2017. *J Abnorm Psychol* 2019;128:185-99.
13. Yu B, Zhang X, Wang C et al. Trends in depression among adults in the United States, NHANES 2005-2016. *J Affect Disord* 2020;263:609-20.
14. Baumeister SE, Schomerus G, Schmidt C-O et al. Change in depressive symptoms and mental health-related quality of life in northeast Germany between 1997-2001 and 2008-2012. *Int J Publ Health* 2015;60:33-9.

15. Cebrino J, Portero de la Cruz S. Environmental, health and sociodemographic determinants related to common mental disorders in adults: a Spanish country-wide population-based study (2006-2017). *J Clin Med* 2020;9:2199.
16. De Graaf R, ten Have M, Van Gool C et al. Prevalence of mental disorders, and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012;47:203-13.
17. Dobson KG, Vigod SN, Mustard C et al. Trends in the prevalence of depression and anxiety disorders among working-age Canadian adults between 2000 and 2016. *Health Rep* 2020;31:12-23.
18. Eaton WW, Kalaydjian A, Scharfstein DO et al. Prevalence and incidence of depressive disorder: the Baltimore ECA follow-up, 1981-2004. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:182-8.
19. Kessler RC, Demler O, Frank RG et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med* 2005;352:2515-23.
20. Markkula N, Zitko P, Peña S et al. Prevalence, trends, correlates and treatment of depression in Chile in 2003 to 2010. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:399-409.
21. Mojtabai R, Jorm AF. Trends in psychological distress, depressive episodes and mental health treatment-seeking in the United States: 2001-2012. *J Affect Disord* 2015;174:556-61.
22. Patten SB, Williams JVA, Lavorato DH et al. The prevalence of major depression is not changing. *Can J Psychiatry* 2015;60:31-4.
23. Spiers N, Qassem T, Bebbington P et al. Prevalence and treatment of common mental disorders in the English national population, 1993-2007. *Br J Psychiatry* 2016;209:150-6.
24. Mehta K, Kramer H, Durazo-Arvizu R et al. Depression in the US population during the time periods surrounding the great recession. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e499-504.
25. 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.
26. Santos HC, Varnum MEW, Grossmann I. Global increases in individualism. *Psychol Sci* 2017;28:1228-39.
27. Ruths S, Haukenes I, Hetlevik Ø et al. Trends in treatment for patients with depression in general practice in Norway, 2009-2015: nationwide registry-based cohort study (The Norwegian GP- DEP Study). *BMC Health Serv Res* 2021;21:697.
28. Steffen A, Thom J, Jacobi F et al. Trends in prevalence of depression in Germany between 2009 and 2017 based on nationwide ambulatory claims data. *J Affect Disord* 2020;271:239-47.
29. Kessler RC, Ruhm CJ, Puac-Polanco V et al. Estimated prevalence of and factors associated with clinically significant anxiety and depression among US adults during the first year of the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2217223.
30. The COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12.
31. Ayuso-Mateos JL, Morillo D, Haro JM et al. Changes in depression and suicidal ideation under severe lockdown restrictions during the first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: a longitudinal study in the general population. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2021;30:e49.
32. Knudsen AKS, Stene-Larsen K, Gustavson K et al. Prevalence of mental disorders, suicidal ideation and suicides in the general population before and during the COVID-19 pandemic in Norway: a population-based repeated cross-sectional analysis. *Lancet Reg Health Eur* 2021;4:100071.
33. Winkler P, Mohrova Z, Mlada K et al. Prevalence of current mental disorders before and during the second wave of COVID-19 pandemic: an analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *J Psychiatr Res* 2021;139:167-71.
34. ten Have M, Tuithof M, Van Dorsselaer S et al. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-3 (NEMESIS-3): objectives, methods and baseline characteristics of the sample. *Int J Methods Psychiatr Res* 2022; doi:10.1002/mpr.1942.
35. De Graaf R, ten Have M, van Dorsselaer S. The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2 (NEMESIS-2): design and methods. *Int J Methods Psychiatr Res* 2010;193:125-41.
36. Beullens K, Loosveldt G, Vandenplas C et al. Response rates in the European Social Survey: increasing, decreasing, or a matter of fieldwork efforts? *Survey Methods: Insights from the Field*, 2018. <https://surveyinsights.org/?p=9673>.
37. De Leeuw E, Hox J, Luiten A. International nonresponse trends across countries and years: an analysis of 36 years of labour force survey data. *Survey Methods: Insights from the Field*, 2018. <https://surveyinsights.org/?p=10452>.
38. Toledano MB, Smith RB, Brook JP et al. How to establish and follow up a large prospective cohort study in the 21st century – lessons from UK COSMOS. *PLoS One* 2015;10:e0131521.
39. 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.
40. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190:402-9.
41. Haro JM, Arbabzadeh-Bouchez S, Brugha TS et al. Concordance of the Com-posite International Diagnostic Interview Version 3.0 (CIDI 3.0) with standardised clinical assessments in the WHO World Mental Health Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006;15:167-80.
42. ten Have M, Oldehinkel A, Vollebergh W et al. Does educational background explain inequalities in care service use for mental health problems in the Dutch general population? *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:178-87.
43. Wall MM. Are you looking for the right interactions? Additive versus multiplicative interactions with dichotomous outcome variables. Presented at the Meeting of the Eastern North American Region International Biometric Society, Orlando, March 2013.
44. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010;40:899-909.
45. Kessler RC, Üstün TB (eds). *The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders*. New York: Cambridge University Press, 2008.
46. Olfson M, Blanco C, Wall MM et al. Treatment of common mental disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18m12532.
47. ten Have M, Nuyen J, Beekman A et al. Common mental disorder severity and its association with treatment contact and treatment intensity for mental health problems. *Psychol Med* 2013;43:2203-13.
48. Kessler RC, Merikangas KR, Berglund P et al. Mild disorders should not be eliminated from the DSM-V. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1117-22.
49. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109(Suppl. 420):21-7.
50. Reynolds K, Pietrzak RH, El-Gabalawy R et al. Prevalence of psychiatric disorders in U.S. older adults: findings from a nationally representative survey. *World Psychiatry* 2015;14:74-81.
51. Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998;33: 587-95.
52. Vloot A, Alessie RJM, Mierau JO et al. Gender differences in the mental health impact of the COVID-19 lockdown: longitudinal evidence from the Netherlands. *SSM Popul Health* 2021;15:100878.
53. Penninx BWJH, Benros ME, Klein RS et al. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nat Med* 2022;28:2027-37.
54. Sharma MK, John N, Sahu M. Influence of social media on mental health: a systematic review. *Curr Opin Psychiatry* 2020;33:467-75.
55. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
56. Cosma A, Stevens G, Martin G et al. Cross-national time trends in adolescent mental well-being from 2002 to 2018 and the explanatory role of schoolwork pressure. *J Adolesc Health* 2020;66:S50-8.
57. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. Designing and scaling up integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.

DOI:10.1002/wps.21087

Estado de la psicoterapia psicodinámica como tratamiento con apoyo empírico para los trastornos mentales comunes – una revisión general basada en criterios actualizados

Falk Leichsenring^{1,2}, Allan Abbass³, Nikolas Heim⁴, John R. Keefe⁵, Steve Kisely⁶, Patrick Luyten^{7,8}, Sven Rabung⁹, Christiane Steinert^{1,4}

¹Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Giessen, Giessen, Germany; ²Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Rostock, Rostock, Germany; ³Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; ⁴International Psychoanalytic University, Berlin, Germany; ⁵Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, NY, USA; ⁶School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ⁷Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium; ⁸Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; ⁹Department of Psychology, University of Klagenfurt, Klagenfurt, Austria

Para evaluar el estado actual de la terapia psicodinámica (TPD) como tratamiento empíricamente apoyado (EST), se llevó a cabo una revisión general sistemática registrada previamente que aborda la evidencia disponible para la TPD en trastornos mentales comunes en adultos, con base en un modelo actualizado para EST. Siguiendo este modelo, nos centramos en los metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados en los últimos dos años para evaluar la eficacia. Además, se revisó la evidencia sobre eficacia, rentabilidad y mecanismos de cambio. Los metaanálisis fueron evaluados por al menos dos calificadoros utilizando los criterios actualizados propuestos, es decir, magnitudes de efecto, riesgo de sesgo, inconsistencia, falta de direccionalidad, imprecisión, sesgo de publicación, fidelidad al tratamiento, y calidad, así como la de los estudios primarios. Para evaluar la calidad de la evidencia se aplicó el sistema GRADE. Una búsqueda sistemática identificó metaanálisis recientes sobre la eficacia de la TPD en trastornos depresivos, de ansiedad, de personalidad y de síntomas somáticos. La evidencia de alta calidad en los trastornos depresivos y de síntomas somáticos y la evidencia de calidad moderada en los trastornos de ansiedad y personalidad mostraron que la TPD es superior a las condiciones de control (inactivas y activas) para la reducción de los síntomas objetivo con magnitudes de efecto clínicamente significativas. La evidencia de calidad moderada sugiere que la TPD es tan eficaz como otras terapias activas en estos trastornos. Los beneficios de la TPD superan sus costes y perjuicios. Además, se encontró evidencia de efectos a largo plazo, mejora del funcionamiento, eficacia, rentabilidad y mecanismos de cambio en los trastornos previamente mencionados. Existen algunas limitaciones en áreas de investigación específicas, como el riesgo de sesgo y la imprecisión, que son, sin embargo, comparables a las de otras psicoterapias basadas en la evidencia. Así pues, según el modelo de EST actualizado, la TPD demostró ser un tratamiento con apoyo empírico para los trastornos mentales comunes. De las tres opciones de recomendación proporcionadas por el modelo actualizado (es decir, "muy fuerte", "fuerte" o "débil"), los nuevos criterios de EST sugieren que una recomendación fuerte para tratar los trastornos mentales mencionados con TPD es la opción más apropiada. En conclusión, la TPD representa una psicoterapia basada en la evidencia. Esto es importante desde el punto de vista clínico, ya que ningún enfoque terapéutico se adapta a todos los pacientes psiquiátricos, como muestran las limitadas tasas de éxito de todos los tratamientos basados en la evidencia.

Palabras clave: Terapia psicodinámica, psicoterapias, tratamientos con apoyo empírico, medicina basada en la evidencia, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad, trastornos de síntomas somáticos.

(Leichsenring F, Abbass A, Heim N, Keefe JR, Kisely S, Luyten P, et al. The status of psychodynamic psychotherapy as an empirically supported treatment for common mental disorders – an umbrella review based on updated criteria. *World Psychiatry* 2023;22:286–304)

Hace más de 20 años, se propusieron por primera vez los criterios para los tratamientos psicoterapéuticos con apoyo empírico (EST)^{1,2}. Estos criterios sugerían que se requerían al menos dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) de grupos de investigación independientes para demostrar que un tratamiento guiado manualmente era superior a las condiciones de control, o tan eficaz como un tratamiento ya establecido, para un trastorno mental específico¹.

Sin embargo, estos criterios suscitaban cierta preocupación. Se incluía el enfoque exclusivo en la mejoría de los síntomas mientras se descuidaba el funcionamiento psicosocial, la limitada generalización de los resultados de los entornos de investigación a la práctica asistencial, el descuido de los defectos de diseño y la lealtad de los investigadores, y el hecho de que solo se requerían dos ECA para demostrar la eficacia³. Además, una reevaluación empírica independiente de los estudios incluidos en la base de datos de EST de la *American Psychological Association* concluyó que las estimaciones de replicabilidad y potencia eran bajas en casi todos los EST⁴. Algunos EST calificados de "sólidos" según el modelo no superaron a sus homólogos "modestos" con respecto a la eficacia⁴.

Como resultado, se ha propuesto un nuevo modelo para EST que tiene en cuenta estas preocupaciones³. Este modelo requiere enfocarse en: a) revisiones sistemáticas (cuantitativas) (metaanálisis)

más que en estudios individuales, b) calidad de los estudios, c) significación clínica además de significación estadística, d) resultados a largo plazo además de eficacia a corto plazo, e) resultados funcionales u otros relacionados con la salud además de mejoría de los síntomas, f) generalización a entornos ajenos a la investigación, g) restar énfasis a los diagnósticos categóricos y hacer hincapié en los síndromes y pacientes con diagnósticos complejos, y h) mecanismos de psicopatología y cambio terapéutico³.

Para los tratamientos elegibles, el nuevo modelo de EST sugiere el uso de la Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones (GRADE) por un comité de expertos, para evaluar la calidad de la evidencia y el grado en que los beneficios superan a los daños potenciales⁵⁻⁸. El sistema GRADE original permite calificar la evidencia en las categorías de "calidad alta", "calidad moderada", "calidad baja" o "calidad muy baja"⁵⁻⁹. Si existen diferencias en las calificaciones de la evidencia entre los resultados primarios (críticos) y otros resultados (p. ej., efectos secundarios o costes), GRADE considera que los resultados de la eficacia son los más importantes en la mayoría de ocasiones, y sugiere que los paneles de guías clínicas pueden basar su calificación de la calidad de la evidencia exclusivamente en los datos de eficacia⁷.

Para obtener evidencia de alta calidad, el nuevo modelo de EST exige una amplia gama de estudios sin limitaciones impor-

tantes, con heterogeneidad reducida e intervalos de confianza (IC) estrechos³. Estas recomendaciones difieren considerablemente del enfoque original del grupo GRADE, que consideraba que eran necesarios “uno o más ECA bien diseñados que produzcan resultados consistentes aplicables directamente” para obtener evidencia de alta calidad⁷. El modelo de EST actualizado define la evidencia de calidad moderada como “unos pocos” estudios, algunos de los cuales presentan limitaciones, pero sin defectos importantes, con cierta variación entre los estudios o un IC amplio para la estimación resumida³. De nuevo, esta recomendación difiere del enfoque original del grupo GRADE, que definía la evidencia de calidad moderada para los ECA en términos de limitaciones “importantes”⁷. El grupo GRADE restringió originalmente la evidencia de baja calidad a los estudios observacionales y, solo ocasionalmente, a ECA con múltiples limitaciones graves⁷, mientras que los criterios de EST recientemente propuestos definen la evidencia de baja calidad como referida a “estudios” (sin especificar si ECA o estudios observacionales) con defectos importantes, o en los que existen variaciones importantes entre los estudios e IC muy amplios para la estimación resumida³.

En un siguiente paso, el sistema GRADE original da como resultado recomendaciones “fuertes” o “débiles” para un tratamiento⁵⁻⁷. En el nuevo modelo EST, se introdujo una tercera categoría, es decir, una recomendación “muy fuerte”³. Otros factores contextuales pueden aumentar o disminuir las recomendaciones GRADE (p. ej., eficacia comparativa con otros tratamientos, evidencia de los mecanismos de cambio, evidencia sobre la eficacia en minorías o en diversas subpoblaciones de pacientes)³. Basándose en los criterios de EST originales¹, el estado empírico de la terapia psicodinámica (TPD) se ha evaluado en varias revisiones¹⁰⁻¹⁴. Sin embargo, los criterios de EST revisados aún no se han aplicado a los estudios disponibles para TPD. No obstante, como señaló el Grupo de Trabajo sobre Promoción y Difusión de Procedimientos Psicológicos, es fundamental investigar si la TPD cumple los criterios actualizados, “si queremos que este tratamiento clínicamente verificado sobreviva en el mercado actual”¹⁵. Por este motivo, realizamos una revisión general de los metaanálisis sobre TPD para trastornos mentales comunes en adultos aplicando los criterios de EST revisados.

MÉTODOS

Los detalles de los procedimientos se describieron en un protocolo de estudio¹⁶, que también fue pre-registrado (PROSPERO: CRD42022342350).

Los autores de esta revisión cumplen los criterios propuestos por el nuevo modelo de EST³, es decir: a) una amplia gama de experiencia documentada, b) revelación de los conflictos de interés reales y potenciales (ver información complementaria), c) mantenimiento de un clima de apertura, d) utilización de procedimientos y métodos claramente definidos, tal y como se describe en el protocolo del estudio.

Definición de psicoterapia psicodinámica

La TPD incluye una familia de enfoques psicoterapéuticos que tienen en común un enfoque en la identificación de patrones recurrentes de relación con uno mismo y con los demás (incluida la relación terapéutica) y de expresión de la emoción, explora-

ción de patrones defensivos y análisis de experiencias pasadas que tienen impacto en las experiencias presentes de la persona¹⁷. La TPD opera en un continuo de apoyo-interpretación¹⁷. El uso de intervenciones más interpretativas o de apoyo depende de las necesidades y capacidades mentales de la persona¹⁷⁻¹⁹. Mientras que las intervenciones interpretativas mejoran la percepción de la persona sobre los conflictos repetitivos que sustentan sus problemas, el objetivo de las intervenciones de apoyo es reforzar las capacidades psicosociales (“funciones del yo”) a las que la persona no tiene acceso en la actualidad.

Similitud

Se requiere que los tratamientos incluidos en un metaanálisis muestren suficiente similitud²⁰, un criterio adoptado por el nuevo modelo EST³. Para muchas variantes de TPD, se ha demostrado que los puntos en común de las técnicas superan las diferencias, lo que permite el desarrollo de protocolos unificados²¹⁻²⁵. Los protocolos psicodinámicos unificados se centran en componentes o mecanismos compartidos, representando un “enfoque orientado a los mecanismos”²¹⁻²³. Se ha desarrollado un enfoque análogo en el ámbito de la terapia cognitivo-conductual (TCC)^{26,27}. De hecho, el modelo EST actualizado fomenta un enfoque centrado en las dimensiones centrales de la patología y los tratamientos, lo que puede reducir “la dependencia del movimiento EST de un gran número de manuales de tratamiento” y dar lugar a un sistema mucho más sencillo y “más fácil de usar por el profesional”³. Para cada trastorno mental incluido en esta revisión general, comprobamos si las técnicas de TPD aplicadas mostraban suficiente similitud.

Trastornos estudiados

Los siguientes trastornos mentales en adultos, definidos según la CIE o el DSM, fueron elegibles para su inclusión en esta revisión general: trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con el trauma y el estrés, trastornos disociativos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de síntomas somáticos, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con sustancias, trastornos de personalidad, trastorno bipolar, trastornos del espectro esquizofrénico. Además, también se incluyeron trastornos mentales complejos, definidos como trastornos crónicos, trastornos altamente comórbidos y trastornos asociados a trastornos de personalidad.

Criterios de inclusión

Siguiendo los criterios EST revisados³, al evaluar la eficacia de la TPD, nos centramos en los metaanálisis de ECA sobre trastornos mentales comunes en adultos publicados en los últimos dos años. Las revisiones más antiguas solo se incluyeron si proporcionaban datos no disponibles en las revisiones más recientes; como, por ejemplo, resultados sobre dominios específicos como el funcionamiento.

Se incluyeron metaanálisis que evaluaron la TPD frente a una condición de control (p. ej., lista de espera, tratamiento habitual, TAU; placebo en píldora o psicológico), o frente a farmacoterapia u otra forma de psicoterapia³. Los resultados se evaluaron por condición de comparación, divididos en todos los controles, controles

activos (p. ej., TAU, TAU mejorado, terapia de baja intensidad) y terapias activas (p. ej., farmacoterapia u otra forma de psicoterapia). Si se disponía de varios metaanálisis para un trastorno, se incluyó el de mayor tamaño, es decir, el que abarcaba más ECA.

Además, se evaluaron las revisiones sistemáticas centradas en los mecanismos de cambio de la TPD, incluyendo tanto ECA como estudios abiertos si mostraban todas las características de los ECA (p. ej., manuales de tratamiento, evaluación válida del trastorno y del resultado) con la excepción de no incluir una condición de control. Asimismo, como sugiere el nuevo modelo EST, se evaluaron los estudios de efectividad realizados en condiciones reales, así como los estudios de rentabilidad³. Se incluyeron estudios individuales si no había revisiones sistemáticas disponibles para un área específica de investigación, o si un estudio reciente no estaba incluido en las revisiones sistemáticas disponibles.

Resultados

Como resultado primario (crítico), se utilizaron las magnitudes de efecto en los síntomas objetivo específicos del trastorno después de la terapia, evaluados mediante escalas validadas. Además de la significación estadística, se evaluó la significación clínica de las magnitudes de efecto. Si fueron presentados por los autores de los metaanálisis incluidos, se incluyeron preferentemente datos de estudios de alta calidad y datos corregidos por sesgo de publicación o valores atípicos. A través de este trabajo, una magnitud de efecto negativa indica superioridad de la TPD.

Los resultados secundarios de valoración (importantes, pero no críticos) evaluados, si estaban disponibles, fueron efectos adversos, mejora del funcionamiento, efectividad en condiciones reales, rentabilidad e impacto en las minorías.

Búsqueda de estudios

Se realizaron búsquedas en PubMed y PsycINFO y en registros individuales de la Biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas, metaanálisis y ECA individuales sobre la eficacia de la TPD en trastornos mentales comunes en adultos publicados entre 2012 y diciembre de 2022. Nos propusimos centrarnos en los metaanálisis publicados en los últimos dos años, tal y como exigen los nuevos criterios de EST. Sin embargo, se permitió la inclusión de revisiones más antiguas que proporcionaran resultados no incluidos en las más recientes. Los términos de búsqueda fueron (meta-analy* o metaanaly*) y (“psychodynamic therapy” o “dynamic therapy” o “psychoanalytic therapy” o “psychodynamic psychotherapy” o “dynamic psychotherapy” o “psychoanalytic psychotherapy”). Además, se consultó una lista exhaustiva actualizada periódicamente que contenía ECA de tratamientos psicodinámicos ([researchgate.net/publication/317335876](https://www.researchgate.net/publication/317335876)) y se realizó una búsqueda manual en artículos de revistas y libros de texto. Se incluyeron estudios sobre TPD presencial y por internet, así como estudios sobre terapia individual y de grupo.

Además, se buscaron revisiones sistemáticas y estudios individuales sobre mecanismos de cambio en TPD, estudios de efectividad realizados en condiciones reales y estudios de rentabilidad de la TPD³. A estos efectos, los términos de búsqueda adicionales fueron “mechanisms of change”, “curative factors”, “process-outcome”, “cost-effectiveness” y “health economic analysis”. Al menos dos revisores examinaron de forma independiente los resultados de la

búsqueda de metaanálisis y estudios individuales pertinentes en las bases de datos. Si el título y el resumen de un artículo contenían información suficiente para determinar que no cumplía los criterios de inclusión especificados anteriormente, se excluía el trabajo. En el siguiente paso, se recuperaron los textos completos de todos los estudios posiblemente relevantes para su inclusión. Los desacuerdos sobre la inclusión de un metaanálisis o estudio se resolvieron por consenso o consultando a un tercer experto. Los resultados de la búsqueda de metaanálisis se documentaron en un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

Extracción de datos

Se utilizó un formulario de extracción de datos para recuperar los detalles de los metaanálisis incluidos. Se utilizó un formulario similar para los estudios individuales. Al menos dos autores extrajeron de forma independiente los resultados: tipo de trastorno, número de ECA incluidos, número de participantes, riesgo de sesgo, magnitudes de efecto, IC del 95%, heterogeneidad y eventos adversos. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Estos procedimientos se aplicaron a todas las calificaciones, incluida la evaluación del riesgo de sesgo, fidelidad al tratamiento, calidad de los metaanálisis y GRADE. Se estableció contacto con los autores de los metaanálisis incluidos para obtener información adicional.

Calidad de los metaanálisis y estudios primarios

Para calificar la calidad de los metaanálisis incluidos, se aplicó la Lista de Verificación de Evaluación Crítica para Revisiones Sistemáticas y Síntesis de Investigación del Instituto Joanna Briggs²⁸. Se utilizaron los 9 primeros ítems que hacen referencia a la calidad, complementados con el ítem 12 de AMSTAR 2 (“¿Se tuvo en cuenta el impacto del riesgo de sesgo en los estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis?”)²⁹ y un ítem adicional que abordaba si el metaanálisis estaba pre-registrado.

Si no se disponía de datos sobre el riesgo de sesgo en los metaanálisis incluidos, se calificó este riesgo para los estudios incluidos mediante los cuatro criterios de la Herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo³⁰ (generación adecuada de secuencias aleatorias, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los evaluadores y/o uso de medidas de autoinforme solamente, y uso de análisis por intención de tratar).

En cuanto a la calidad de los estudios primarios, se utilizaron calificaciones basadas en la Escala de Calificación de la Calidad de la Psicoterapia en Ensayos Controlados Aleatorizados (RCT-PQRS)³¹. La fidelidad al tratamiento se evaluó siguiendo los criterios propuestos por el nuevo modelo EST³ (es decir, uso de manuales de tratamiento, terapeutas experimentados o cualificados, seguimiento del tratamiento durante el ensayo y evaluación empírica de la integridad del tratamiento). La calidad de los estudios sobre mecanismos de cambio se evaluó según lo propuesto por Crits-Christoph y Connolly Gibbons³².

Síntesis de datos

Se utilizaron los criterios del nuevo modelo EST³ para evaluar el estado empírico de la TPD en cada uno de los trastornos mentales. Siguiendo el sistema GRADE, primero se identificaron

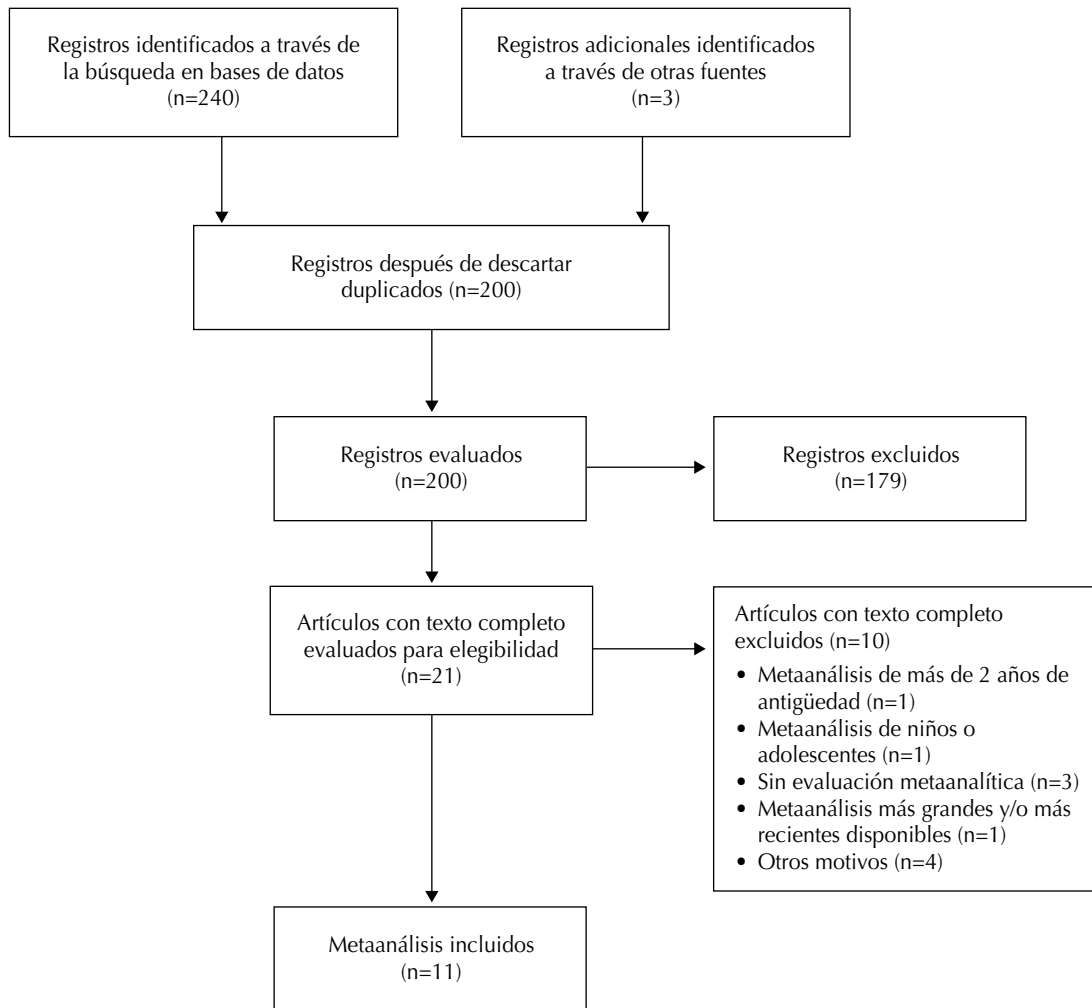


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA.

los resultados críticos (primarios) e importantes (secundarios)³³. Como resultados críticos, definimos la gravedad de los síntomas específicos del trastorno al final del tratamiento en comparación con las condiciones de control o con las terapias activas. Como resultados importantes, se definieron los efectos del tratamiento en los seguimientos, mejoras en el funcionamiento, costes, frecuencia de eventos adversos y datos sobre los mecanismos de cambio.

En un segundo paso, siguiendo GRADE, se calificó la calidad de la evidencia para cada resultado, teniendo en cuenta el riesgo de sesgo, inconsistencia, imprecisión, falta de direccionalidad y sesgo de publicación⁷. En cuanto a la inconsistencia, se consideraron los valores de I^2 del 25%, 50% y 75% como indicativos de heterogeneidad baja, moderada o alta³⁴, y se consideró que la heterogeneidad baja y moderada no indicaba inconsistencia grave. La falta de direccionalidad englobó las desviaciones en pacientes, resultados o tratamientos respecto a los de interés, así como las comparaciones indirectas (p. ej., comparar A y B con placebo sin comparar directamente A y B)^{7,35}. En cuanto al riesgo de sesgo, solo se podía alcanzar una calificación GRADE de evidencia de alta calidad si más del 50% de los estudios presentaban un riesgo bajo con respecto a la generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los evaluadores (o uso exclusivo de instrumentos de autoinforme) e integridad de los datos

(análisis por intención de tratar)³⁵. En cuanto a la imprecisión, se siguieron las directrices GRADE, que sugieren que la magnitud de efecto debe ser estadísticamente significativa y el tamaño total de la muestra debe superar el “tamaño óptimo de la información” (OIS); es decir, el tamaño de la muestra necesario para detectar una magnitud de efecto clínicamente significativa con una potencia de 0,80 a $\alpha=0,05$ ^{36,37}. También evaluamos si las recomendaciones diferirían en caso de que los límites superior o inferior de los IC representaran la verdad.

Por último, se clasificó la evidencia y se evaluaron las fortalezas de las recomendaciones de tratamiento^{3,8}.

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 243 resultados (Figura 1). En total, se incluyeron 11 metaanálisis. Cuatro metaanálisis recientes que abordaban la eficacia de la TPD cumplían los criterios de inclusión y se referían a trastornos depresivos, de ansiedad, de personalidad y de síntomas somáticos³⁸⁻⁴⁰. También se incluyeron dos revisiones más antiguas que cumplían los criterios de inclusión y que evaluaban la eficacia de la TPD^{41,42}. Otros metaanálisis incluidos abordaron la eficacia de la TPD administrada por internet⁴³, la eficacia de

añadir TPD a corto plazo a los antidepresivos en la depresión⁴⁴, la efectividad de la TPD en condiciones reales⁴⁵, los mecanismos de cambio⁴⁶ y la calidad de los ECA de TPD y TCC⁴⁷.

Trastornos depresivos

El metaanálisis reciente elegible en el que se evaluó la eficacia de la TPD para los trastornos depresivos, en comparación con condiciones de control o terapias activas, incluyó 27 ECA (N=3.163 pacientes)³⁸. Hubo suficiente similitud en las técnicas aplicadas para suponer que los diferentes estudios probaron el mismo tratamiento esencial^{21,22}.

Eficacia de la TPD frente a las condiciones de control

La TPD resultó superior a todas las condiciones de control en la mejoría de los síntomas depresivos, con una magnitud de efecto medio ($g=-0,58$; IC 95%: $-0,33$ a $-0,83$; $n=12$; $I^2=63\%$; $N=1.017$) y sin evidencia de sesgo de publicación (Tabla 1). En comparación con los controles en lista de espera únicamente, la magnitud de efecto fue grande ($g=-1,14$; IC 95%: $-1,66$ a $-0,62$; $n=3$; $N=115$), mientras que fue media en comparación con los controles activos ($g=-0,51$; IC 95%: $-0,68$ a $-0,35$; $I^2=26\%$; $n=9$; $N=945$).

La magnitud de efecto de $-0,58$ en comparación con todas las condiciones de control corresponde a una diferencia en las tasas de éxito de aproximadamente el 33%, o un número necesario a tratar de alrededor de 3⁴⁸, superando claramente el umbral de una magnitud de efecto clínicamente significativa de $d=\pm 0,24$ propuesto por Cuijpers et al⁴⁹. Lo mismo puede decirse de la magnitud de efecto de $-0,51$ alcanzada en comparación con los controles activos, que también se compara favorablemente con las halladas en los mayores metaanálisis de psicoterapia (0,31) y farmacoterapia (0,30) para los trastornos depresivos en comparación con TAU o placebo⁵⁰⁻⁵².

El umbral mencionado anteriormente de un efecto clínicamente significativo ($d=\pm 0,24$)⁴⁹ dio lugar a un OIS de 432⁵³. Para la TPD frente a todas las condiciones de control, la magnitud de efecto fue significativa y el tamaño de la muestra superó el OIS ($N=1.017 > 432$), lo que indica que no hubo imprecisiones graves. El límite inferior del IC ($-0,83$) representa una magnitud de efecto considerable, y el límite superior ($-0,33$) supera el $-0,24$, lo que representa una magnitud de efecto pequeña pero clínicamente significativa. Para la TPD vs. controles activos, no hubo imprecisiones graves ($N=945 > 432$), el límite inferior del IC ($-0,68$) representa una magnitud de efecto de media a grande, mientras que el límite superior ($-0,35$) superó $-0,24$, representando así una magnitud de efecto pequeña pero aun clínicamente significativa. La amplitud del IC para la comparación con los controles es similar a la de otras terapias activas, como la TCC vs. TAU (ver información complementaria).

No hubo indicios de falta de direccionalidad grave con respecto a pacientes, resultados del tratamiento o comparaciones.

Eficacia de TPD vs. terapias activas

En comparación con otras terapias activas, TPD no difirió significativamente en el resultado primario, es decir, la gravedad de la depresión ($g=-0,01$; IC 95%: $-0,34$ a $0,32$; $n=20$; $N=2.335$). La heterogeneidad fue alta ($I^2=90\%$), debido a un valor atípico⁵⁴.

Cuando se eliminó este, la heterogeneidad se redujo a un nivel moderado ($g=0,10$; IC 95%: $-0,06$ a $0,26$; $I^2=62\%$; $n=19$; $N=2.154$). La corrección por el sesgo de publicación en la muestra reducida no afectó a los resultados ($g=-0,03$; IC 95%: $-0,23$ a $0,17$; $I^2=73\%$) (Tabla 1).

La magnitud de efecto corregida no fue significativa y el tamaño de la muestra superó el OIS ($N=2.154 > 432$), lo que indica que no hubo imprecisiones graves. El IC de la magnitud de efecto corregida no superó $\pm 0,24$, lo que indica que no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia en comparación con otras terapias activas. Tanto el límite superior como el inferior del IC representan magnitudes de efecto pequeñas, clínicamente no significativas. La heterogeneidad fue moderada.

En los seguimientos de 2 a 55 meses, la diferencia entre TPD y terapias activas siguió siendo insignificante ($g=-0,01$; IC 95%: $-0,31$ a $0,29$; $n=10$; $I^2=71\%$). Tras eliminar un valor atípico⁵⁵, la heterogeneidad se redujo ($g=0,08$; IC 95%: $-0,14$ a $0,30$; $I^2=50\%$; $n=9$; $N=1.096$). La magnitud de efecto fue inferior a $0,24$ y el tamaño de la muestra superó el OIS ($N=693 > 432$), lo que indica que no hubo imprecisiones graves. Tanto el límite superior como el inferior del IC representan una magnitud de efecto pequeña. Sin embargo, el límite superior superó $0,24$.

Medidas de calidad

La calidad de los metaanálisis elegibles resultó ser satisfactoria, ya que se cumplieron 10 de los 11 ítems relevantes. La calidad de los estudios primarios, evaluada mediante RCT-PQRS, fue suficiente (puntuación total ≥ 24) para la mayoría de los estudios (74%).

En lo que respecta a la fidelidad al tratamiento, en la mayoría de los 27 estudios incluidos se utilizó un manual de tratamiento (87%), se incluyeron terapeutas experimentados o cualificados (91%), se controló el tratamiento durante el ensayo mediante supervisión (59%) y se evaluó empíricamente la integridad del tratamiento (57%).

La generación adecuada de secuencias aleatorias, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los evaluadores (o uso exclusivo de medidas de autoinforme) y el análisis por intención de tratar se aplicaron en 56%, 48%, 74% y 67% de los estudios, respectivamente, lo que indica que la mayoría de estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo (ver también información complementaria). Los valores correspondientes para la comparación con todas las condiciones de control fueron 54%, 54%, 54% y 85%; los correspondientes a la comparación con controles activos únicamente fueron 67%, 78%, 78% y 100%; y los correspondientes a la comparación con terapias activas fueron 50%, 40%, 75% y 55%, respectivamente.

Resultados secundarios

Varios estudios cubiertos en el reciente metaanálisis incluido³⁸ comunicaron datos sobre la tolerabilidad, no detectando ninguno o pocos eventos adversos.

En ese metaanálisis no se evaluó la mejoría del funcionamiento. Un metaanálisis anterior⁴² mostró que la TPD era superior a las condiciones de control con respecto a la mejora de la calidad de vida, con una magnitud de efecto media ($d=-0,49$; IC 95%: $-0,73$ a $-0,24$; $n=3$; $I^2=0\%$; $N=293$), mientras que no hubo diferencias en comparación con otras psicoterapias en la mejora del funcionamiento interpersonal, ni tras la terapia ($d=0,05$; IC 95%: $-0,23$

Tabla 1 Síntesis de los perfiles de evidencia para la terapia psicodinámica (TPD) en los trastornos depresivos

Resultados	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados		Calidad de la evidencia total de GRADE QSR, QS y FI		
	Calidad de la revisión sistemática (QSR)	Calidad de los estudios (QS) (ECA-PQRS ≥ 24)	Fidelidad al tratamiento (FI)	GRADE		N pacientes (ambos brazos)	Magnitud de efecto (IC 95%)			
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia direccionalidad				Imprecisión	Sesgo de publicación
Gravedad de los síntomas depresivos (críticos) 12 ECA	10/11	74%	+	No	No	No	No detectado	1.017	-0,58 (-0,33, -0,83) I ² =63%	++++ +++ Alto
	<i>TPD vs. todos los controles</i>									
	10/11	100%	+	No	No	No	No detectado	945	-0,51 (-0,68, -0,35) I ² =26%	++++ +++ Alto
Funcionamiento (importante) 3 ECA	9/11	100%	+	No	No	Sí	No evaluado	293	-0,49 (-0,73, -0,24) I ² =0%	+++ +++ Moderado
	<i>TPD vs. controles activos</i>									
	9/11	68%	+	Sí	No	No	Corregido	2.154	-0,03 (-0,23, 0,17) I ² =73%	--- +++ Moderado
Gravedad de los síntomas depresivos (críticos) 19 ECA (1 atípico excluido)	9/11	82%	+	Sí	No	No	No detectado	1.096	0,08 (-0,14, 0,30) I ² =50%	--- +++ Moderado
	<i>TPD vs. terapias activas</i>									
	9/11	60%	+	Sí	No	Sí	No evaluado	408	0,05 (-0,23, 0,34) I ² =40%	--- +++ Bajo
Seguimiento de síntomas depresivos (importantes) 9 ECA	9/11	75%	+	Sí	No	Sí	No evaluado	288	-0,15 (-0,70, 0,40) I ² =74%	--- +++ Bajo
	<i>TPD vs. terapias activas</i>									
	9/11	75%	+	Sí	No	Sí	No evaluado	288	-0,15 (-0,70, 0,40) I ² =74%	--- +++ Bajo

ECA, ensayos controlados aleatorizados; RCT-PQRS, Escala de Clasificación de la Calidad de la Psicoterapia en Ensayos Controlados Aleatorizados; GRADE, Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones.

a 0,34; n=5, I²=40%; N=408) ni durante el seguimiento (d=-0,15; IC 95%: -0,70 a 0,40; n=4; I²=74%; N=288). El uso de d=±0,24 y N=432 como OIS dio lugar a la calificación de alguna imprecisión en estas estimaciones (N=293, 408, 288 < 432). El riesgo de sesgo fue bajo para la generación de secuencias aleatorias (100% de los estudios), ocultación de la asignación (100%), cegamiento de los resultados (67%) e integridad de los datos (100%) (Tabla 1).

Un metaanálisis reciente sobre la eficacia de las psicoterapias administradas de forma rutinaria⁴⁵ mostró grandes magnitudes de efecto pre-post en los resultados de la depresión (d=0,96; IC 95%: 0,88-1,04), sin diferencias entre TCC y TPD (d=-0,07 a favor de TPD). Estos resultados fueron corroborados por un reciente estudio de efectividad sobre la TPD en la depresión crónica, que mostró una gran magnitud de efecto (d=-0,90) en comparación con la lista de espera⁵⁶. Como sugiere un ECA, la TPD puede ser una intervención rentable en los trastornos depresivos resistentes al tratamiento en comparación con el TAU⁵⁷.

Un ECA mostró que el género y la pertenencia a una minoría racial o étnica moderaban los resultados, y que la TPD era más eficaz que la farmacoterapia y la píldora placebo en hombres pertenecientes a minorías (principalmente afroamericanos)⁵⁸. Otro ECA llevado a cabo en un entorno comunitario, que incluía aproximadamente a 50% de pacientes que se identificaban como minoría racial o étnica, reveló que la TPD era tan eficaz como la TCC⁵⁹.

Otros resultados

En un metaanálisis, la TPD combinada con antidepresivos fue más eficaz que los antidepresivos con o sin terapia breve de apoyo, con una magnitud de efecto significativa pero pequeña después de la terapia (g=-0,26; error estándar, EE=0,10; p=0,01) y una magnitud de efecto media durante el seguimiento (g=-0,50; EE=0,10; p=0,001)⁴⁴. La generación adecuada de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los evaluadores (o uso exclusivo de medidas de autoinforme) y análisis por intención de tratar se aplicaron en 100%, 100%, 71% y 86% de los estudios, respectivamente.

En un metaanálisis de TPD administrada por internet⁴³ se informó de una magnitud de efecto media en comparación con los controles en los resultados de depresión (g=-0,46; IC 95%: -0,73 a -0,19; I²=23%; n=5; N=359), con dos valores atípicos excluidos. El riesgo de sesgo fue bajo para la mayoría de estudios y no hubo sesgo de publicación.

GRADE

De acuerdo con los resultados presentados anteriormente, la TPD alcanzó magnitudes de efecto medias en comparación con todas las condiciones de control (g=-0,58) y los controles activos (g=-0,51) en la reducción de los síntomas depresivos, y una magnitud de efecto pequeña clínicamente no significativa en comparación con otras terapias activas (g=-0,03). No hubo indicios graves de inconsistencia, falta de direccionalidad, imprecisión o sesgo de publicación en los resultados críticos (Tabla 1). La mayoría de los estudios (74%) mostraron una calidad aceptable según la evaluación RCT-PQRS. La fidelidad al tratamiento fue suficiente en la mayoría de los estudios. La calidad del metaanálisis se calificó como satisfactoria. Además, hubo una gama relativamente amplia de estudios (n=27), con heterogeneidad moderada e IC que indi-

caban suficiente precisión. Los beneficios superaron a los costes y perjuicios, como exige GRADE^{6,60}.

En lo que respecta a las comparaciones con todos los controles y controles activos, la mayoría de los estudios mostró un bajo riesgo de sesgo, lo que sugiere evidencia de alta calidad (ver también información complementaria). En lo referente a la comparación con terapias activas, el riesgo de sesgo fue bajo en la mayoría de los estudios para el cegamiento y la integridad de los datos, pero no para la generación de secuencias aleatorias y la ocultación de la asignación (ver Tabla 1 e información complementaria). Las directrices GRADE recomiendan ser conservadores con respecto a rebajar la calificación de la calidad de la evidencia⁶¹. Así, el panel de revisión decidió rebajar un nivel la evidencia para la TPD frente a las terapias activas, calificando la evidencia como moderada, mientras que la calidad de la evidencia para la TPD frente a todos los controles y los controles activos solo en depresión se calificó como alta para los resultados críticos (Tabla 1).

Trastornos de ansiedad

El metaanálisis reciente elegible que evaluaba la eficacia de la TPD para los trastornos de ansiedad, en comparación con condiciones de control o terapias activas, comprendía 17 ECA (N=1.798), incluyendo agorafobia con y sin trastorno de pánico, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés posttraumático (TEPT)³⁸. Había suficiente similitud en las técnicas aplicadas como para asumir que los distintos estudios evaluaban el mismo tratamiento esencial^{21,23,24}.

Eficacia de la TPD vs. condiciones de control

La TPD resultó ser superior a todas las condiciones de control en la reducción de los síntomas de ansiedad, con una considerable magnitud de efecto (g=-0,94; IC 95%: -1,55 a -0,33; n=7; I²=78%; N=565). La exclusión de un estudio atípico⁶² redujo la heterogeneidad a un nivel moderado (g=-0,72; IC 95%: -1,06 a -0,37; n=6; I²=43%, N=479) (Tabla 2). No hubo evidencia de sesgo de publicación. Las magnitudes de efecto no difirieron significativamente si las condiciones de control incluían un elemento activo vs. solo lista de espera (p=0,401). Para la comparación con controles activos, solo se disponía de tres ECA pequeños; la TPD produjo una magnitud de efecto media, pero el IC fue amplio (g=-0,64; IC 95%: -1,14 a -0,14; n=3; N=86).

La magnitud de efecto notificada de -0,72 en comparación con todas las condiciones de control corresponde a una diferencia en las tasas de éxito del 38% o un número necesario a tratar de 2,6⁴⁸. Por consiguiente, puede considerarse clínicamente significativo. Lo mismo puede decirse de la magnitud de efecto de -0,64 obtenida en comparación con los controles activos.

Se utilizó d=±0,25 como estimación conservadora para una magnitud mínima de efecto clínicamente significativa, similar a la magnitud de efecto propuesta de d=±0,24 para la depresión, lo que dio como resultado un OIS de 398⁵³. La magnitud de efecto alcanzada por la TPD en comparación con los controles fue estadísticamente significativa, y el tamaño de la muestra superó el OIS (479>398), lo que indica que no hubo imprecisiones graves. El límite inferior del IC representó una gran magnitud de efecto, mientras que el límite superior superó -0,25, una magnitud de efecto todavía clínicamente significativa. La amplitud del IC para la com-

Tabla 2 Síntesis de los perfiles de evidencia para la terapia psicodinámica (TPD) en los trastornos de ansiedad

Resultados	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados			Calidad de la evidencia	
	Calidad de la revisión sistemática (QSR)	Calidad de los estudios (QS) (ECA-PQRS ≥ 24)	Fidelidad al tratamiento (FI)	GRADE			N pacientes (ambos brazos)	Magnitud de efecto (IC 95%)		
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Falta de direccionalidad				Sesgo de publicación
Síntomas de ansiedad (críticos) 6 ECA (1 atípico excluido)	10/11	33%	+	Sí	No	No	No detectado	479	-0,72 (-1,06, -0,37) I ² =43%	-+++ +--+ Moderado
				<i>TPD vs. todos los controles</i>						
Síntomas de ansiedad (críticos) 3 ECA	10/11	33%	-	Sí	No	No	No evaluado	86	-0,64 (-1,14, -0,14) I ² =0%	-+- +-- Bajo
				<i>TPD vs. controles activos</i>						
Síntomas de ansiedad (críticos) 14 ECA (1 atípico excluido)	10/11	64%	+	Sí	No	No	No detectado	1.196	0,06 (-0,11, 0,23) I ² =45%	-+++ +++ Moderado
				<i>TPD vs. terapias activas</i>						
Funcionamiento interpersonal (importante) 3 ECA	8/11	100%	+	No	Sí	No	No evaluado	512	-0,03 (-1,19, 1,14) I ² =77%	+--+ +++ Bajo
				<i>TPD vs. terapias activas</i>						
Seguimiento a corto plazo de los síntomas de ansiedad (importante) 9 ECA (1 atípico excluido)	10/11	56%	+	Sí	No	No	Corregido	914	-0,03 (-0,25, 0,19) I ² =46%	-+++ +++ Moderado
				<i>TPD vs. terapias activas</i>						
Seguimiento a largo plazo de los síntomas de ansiedad (importante) 4 ECA (1 atípico excluido)	10/11	100%	+	No	No	No	No evaluado	617	0,00 (-0,20, 0,20) I ² =17%	++++ +++ Alto
				<i>TPD vs. terapias activas</i>						

ECA, ensayos controlados aleatorizados; RCT-PQRS, Escala de Clasificación de la Calidad de la Psicoterapia en Ensayos Controlados Aleatorizados; GRADE, Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones.

paración con los controles es similar a la de otras terapias activas, como la TCC vs. TAU o placebo (ver información complementaria). No hubo indicios de falta de direccionalidad grave con respecto a pacientes, resultados del tratamiento o comparaciones.

Eficacia de TPD vs. terapias activas

En comparación con otras terapias activas, la TPD no fue significativamente diferente en los resultados de ansiedad ($g=-0,01$; IC 95%: $-0,21$ a $0,20$; $n=15$; $I^2=60\%$; $N=1.242$). La exclusión de un posible valor atípico⁶³ redujo la heterogeneidad ($g=0,06$; IC 95%: $-0,11$ a $0,23$; $n=14$; $I^2=45\%$; $N=1.196$). No se encontraron indicios de sesgo de publicación. No hubo diferencias significativas en la magnitud de efecto alcanzada por la TPD vs. las terapias activas en el trastorno de ansiedad generalizada en comparación con otros trastornos de ansiedad ($p=0,181$), trastorno de pánico ($p=0,356$) o trastorno de ansiedad social ($p=0,977$).

La magnitud de efecto no fue significativa y el tamaño de la muestra superó el OIS ($N=1.196 > 398$), lo que indica que no hubo imprecisiones graves. La magnitud de efecto corregida y su IC no superaron $\pm 0,25$, lo que indica que no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia en comparación con otras terapias activas.

Las tasas de remisión de los trastornos de ansiedad no difirieron significativamente entre TPD y otras terapias activas (odds ratio logarítmica = $0,12$; IC 95%: $-0,76$ a $0,99$; $p=0,761$).

En el seguimiento de hasta un año después de la finalización, los resultados de la TPD no difirieron de otras terapias activas ($g=0,08$; IC 95%: $-0,25$ a $0,42$; $n=10$; $I^2=73\%$). La exclusión de un estudio atípico⁶⁴ redujo la heterogeneidad a un nivel moderado ($g=-0,03$; IC 95%: $-0,25$ a $0,19$; $n=9$; $I^2=46\%$; $N=914$). En el seguimiento durante más de un año tras la finalización, la TPD tampoco difirió de otras terapias activas ($g=0,21$; IC 95%: $-0,45$ a $0,87$; $n=5$, $I^2=85\%$). Al excluir un caso atípico⁶⁴, la heterogeneidad se redujo considerablemente ($g=0,00$; IC 95%: $-0,20$ a $0,20$; $n=4$; $I^2=17\%$; $N=617$). Las dos magnitudes de efecto corregidas no fueron estadísticamente significativas y los tamaños de las muestras superan el OIS, lo que indica que no hay imprecisiones graves (914 , $617 > 398$).

Medidas de calidad

La calidad del metaanálisis elegible resultó ser buena, ya que se cumplieron 10 de los 11 ítems relevantes. La calidad de los estudios primarios, evaluada mediante RCT-PQRS, fue suficiente (puntuación total ≥ 24) para la mayoría de los estudios (65%). Sin embargo, para la comparación con todas las condiciones de control, solo el 33% de los estudios obtuvo una puntuación ≥ 24 , debido a la inclusión de varios estudios más antiguos. En lo que respecta a las comparaciones con terapias activas, la mayoría de los ECA (64%) fueron de calidad suficiente.

En cuanto a la fidelidad al tratamiento, la mayoría de los 17 estudios incluidos utilizaron un manual de tratamiento (89%), incluyeron terapeutas experimentados o cualificados (89%) y controlaron el tratamiento durante el ensayo mediante supervisión (72%). La integridad del tratamiento se estudió empíricamente en el 33% de los estudios. La generación adecuada de secuencias aleatorias, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los evaluadores (o el uso exclusivo de medidas de autoinforme) y el análisis por intención

de tratar se notificaron en el 47%, 41%, 71% y 59% de los estudios, respectivamente (ver también información complementaria). Los valores correspondientes para la comparación con todos los controles fueron 29%, 29%, 57% y 43%; los de la comparación con terapias activas fueron 47%, 40%, 67% y 60%, respectivamente.

Resultados secundarios

En varios estudios del reciente metaanálisis incluido³⁸ se comunicaron datos sobre la tolerabilidad, no detectándose ninguno o solo pocos efectos adversos.

En ese metaanálisis no se evaluó la mejoría en el funcionamiento. Un metaanálisis anterior⁴¹ no mostró diferencias entre TPD y otras psicoterapias en la mejoría del funcionamiento interpersonal ($g=-0,03$; IC 95%: $-1,19$ a $1,14$; $n=3$; $N=512$). El número de pacientes superó el OIS ($512 > 398$), pero el IC fue amplio.

Un metaanálisis reciente sobre la eficacia de las psicoterapias administradas de forma sistemática⁴⁵ mostró grandes magnitudes de efecto pre-post en los resultados de ansiedad ($d=-0,80$; IC 95%: $0,71-0,09$), sin diferencias entre TPD y TCC ($d=0,00$). Un ECA no reveló diferencias de rentabilidad entre la TPD y la terapia centrada en la solución en los trastornos de ansiedad⁶⁵.

Otros resultados

En un metaanálisis sobre TPD administrada por internet⁴³ la magnitud de efecto fue pequeña en comparación con las condiciones de control en los resultados de ansiedad ($g=-0,32$; IC 95%: $-0,55$ a $-0,09$; $I^2=0\%$; $n=5$; $N=359$). El riesgo de sesgo fue bajo para la mayoría de los estudios y no se encontró sesgo de publicación, aunque el número de estudios fue pequeño. Un ECA no mostró diferencias en el resultado entre TPD y TCC aplicada por internet en el trastorno de ansiedad generalizada ($0,14$; IC 95%: $-0,50$ a $0,78$)⁶⁶.

GRADE

Según los resultados presentados anteriormente, la TPD alcanzó una magnitud de efecto media a grande ($g=-0,72$) en comparación con todas las condiciones de control en la reducción de los síntomas de ansiedad, y una magnitud de efecto pequeña en comparación con otras terapias activas ($g=0,06$). No hubo indicios graves de inconsistencia, falta de direccionalidad, imprecisión o sesgo de publicación en los resultados críticos (Tabla 2). La mayoría de los estudios (65%) mostró una calidad aceptable según la evaluación RCT-PQRS, excepto en la comparación con los controles (activos e inactivos), debido a la inclusión de varios estudios más antiguos. La fidelidad al tratamiento fue suficiente en la mayoría de estudios, excepto en las comparaciones con controles activos. La calidad del metaanálisis se calificó de buena. Además, había una variedad relativamente amplia de estudios ($n=17$), con heterogeneidad moderada e IC que indicaban suficiente precisión, excepto para las comparaciones con controles activos. Los beneficios superaron los costes y perjuicios, como exige GRADE^{6,60}.

En cuanto a las comparaciones con todos los controles, la mayoría de los estudios mostraron un riesgo de sesgo poco claro o alto en los resultados críticos para la generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la asignación y la compleción, pero no para el cega-

miento (ver también información complementaria). En lo referente a la comparación con terapias activas, el riesgo de sesgo fue bajo en la mayoría de los estudios para el cegamiento e integridad de los datos, mientras que fue incierto o alto para la generación de la secuencia aleatoria y la ocultación de la asignación. Como se ha señalado anteriormente, las directrices GRADE recomiendan ser conservadores con respecto a rebajar la calificación de la calidad de la evidencia⁶¹. Por lo tanto, el panel de revisión decidió rebajar un nivel la evidencia para la TPD en los trastornos de ansiedad, calificando la evidencia como moderada para los resultados críticos. Para la comparación con controles activos, dado que la evidencia se basaba solo en tres pequeños ECA antiguos de baja calidad, el panel de revisión calificó la calidad como baja (Tabla 2).

Trastornos de personalidad

El metaanálisis reciente elegible en el que se evaluó la eficacia de la TPD para los trastornos de personalidad, en comparación con las condiciones de control o las terapias activas, incluyó 16 ECA, que trataban los trastornos límite de personalidad o del Grupo C^{38,39}. Aunque hubo más heterogeneidad entre los métodos de TPD utilizados para tratar estos trastornos en comparación con los trastornos depresivos y de ansiedad, todos se basan en la teoría y técnica psicodinámicas y tienen dimensiones centrales en común^{17,25,67}.

Eficacia de la TPD vs. condiciones de control

Para los síntomas del trastorno central de personalidad, la TPD alcanzó una magnitud de efecto media en comparación con todas las condiciones de control ($g=-0,63$; IC 95%: $-0,87$ a $-0,41$; $n=5$; $I^2=11\%$; $N=239$) (Tabla 3). En comparación con los controles activos, la TPD alcanzó una magnitud de efecto media ($g=-0,65$; IC 95%: $-0,99$ a $-0,32$; $I^2=15\%$; $n=4$; $N=200$). El número de estudios fue demasiado pequeño para determinar cualquier efecto de sesgo de publicación.

Se utilizó una diferencia de medias estandarizada (DME) $\pm 0,43$ como estimación conservadora para una magnitud de efecto mínima clínicamente significativa⁷², lo que dio lugar a un OIS de 136⁵³. La magnitud de efecto de la TPD en la reducción de los síntomas del trastorno de personalidad en comparación con todos los controles fue estadísticamente significativa, y el tamaño de la muestra superó el OIS ($N=239 > 136$). Por lo tanto, no hubo imprecisiones graves. El límite inferior del IC representa una magnitud de efecto grande, mientras que el límite superior está cerca de $-0,43$, por lo que sigue representando una magnitud de efecto clínicamente significativa. Para la comparación con controles activos, el tamaño de la muestra ($N=200$) también supera el OIS, pero el límite inferior del IC está por debajo de $-0,43$.

Para las tendencias y pensamientos suicidas, la TPD fue superior a los grupos de control activo, con una magnitud de efecto grande ($g=-0,79$; IC 95%: $-1,38$ a $-0,20$; $n=5$; $I^2=72\%$). La eliminación de un valor atípico⁷¹ redujo la heterogeneidad a un nivel moderado y la magnitud de efecto a media ($g=-0,67$; IC 95%: $-1,13$ a $-0,20$; $n=4$; $I^2=40\%$; $N=239$). Se utilizó una DME de $\pm 0,53$ como magnitud de efecto mínima clínicamente significativa, lo que dio como resultado un OIS de 90⁵³. El tamaño de la muestra supera el OIS ($N=239 > 90$). La magnitud de efecto y el límite inferior del IC pueden considerarse clínicamente significativos, pero el límite superior queda por debajo del margen.

No hubo indicios de falta de direccionalidad grave con respecto a pacientes, resultados de los tratamientos o comparaciones.

Eficacia de la TPD vs. terapias activas

No se encontraron diferencias significativas entre TPD y otras terapias activas con respecto a los síntomas del trastorno central de personalidad ($g=0,05$; IC 95%: $-0,25$ a $0,35$; $n=7$; $I^2=54\%$; $N=473$). La eliminación de un posible valor atípico⁶⁹ redujo la heterogeneidad ($g=-0,04$; IC 95%: $-0,31$ a $0,22$; $n=6$; $I^2=38\%$; $N=473$). No hubo indicios de sesgo de publicación, pero el número de estudios fue pequeño. No hubo diferencias en las magnitudes de efecto entre los ensayos para los trastornos límite de personalidad y los trastornos de personalidad del Grupo C ($p=0,953$).

Las diferencias con otras terapias activas respecto a los síntomas del trastorno central de personalidad fueron insignificantes. El tamaño de la muestra superó el OIS ($N=473 > 136$). Por lo tanto, la precisión fue adecuada. La magnitud de efecto corregida es pequeña y su IC no supera $\pm 0,43$, lo que implica que no hay diferencias clínicamente significativas en la eficacia en comparación con otras terapias activas.

No hubo diferencias significativas en los estudios de seguimiento que compararon la TPD con terapias activas respecto a los síntomas del trastorno central de personalidad ($g=0,00$; IC 95%: $-0,48$ a $0,49$; $I^2=64\%$; $N=370$). La exclusión de un caso atípico⁷⁰ redujo la heterogeneidad ($g=-0,18$; IC 95%: $-0,38$ a $0,03$; $n=4$; $I^2=5\%$). La magnitud de efecto corregida no fue ni estadística ni clínicamente significativa, y el tamaño de la muestra supera el OIS ($N=370 > 136$), lo que indica que no hay imprecisiones graves.

Medidas de calidad

La calidad del metaanálisis elegible fue muy buena, con 11/11 ítems relevantes cumplidos. La calidad de los estudios primarios, evaluada mediante RCT-PQRS, fue suficiente (puntuación total ≥ 24) para la mayoría de estudios (81%).

En cuanto a la fidelidad al tratamiento, los 16 estudios incluidos utilizaron un manual de tratamiento (100%); en la mayoría de los estudios se describió una calificación adecuada de los terapeutas (87,5%) y se controló el tratamiento durante el ensayo mediante supervisión (94,5%). En un porcentaje menor se evaluó empíricamente la integridad del tratamiento (50%).

La generación adecuada de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los evaluadores (o uso exclusivo de medidas de autoinforme) y análisis por intención de tratar se notificaron en 50%, 44%, 69% y 50% de los estudios, respectivamente (ver también información complementaria). Los valores correspondientes a la comparación con todos los controles fueron 60%, 40%, 80% y 40%; los correspondientes a la comparación solo con controles activos fueron 75%, 50%, 75% y 50%; los correspondientes a la comparación con terapias activas fueron 43%, 43%, 71% y 47%, respectivamente.

Resultados secundarios

Para la mejoría del funcionamiento, la TPD produjo una magnitud de efecto media en comparación con todos los controles

Tabla 3 Síntesis de los perfiles de evidencia para la terapia psicodinámica (TPD) en los trastornos de personalidad

Resultados	Evaluación de la calidad				Resumen de los resultados			Calidad de la evidencia		
	Calidad de la revisión sistemática (QSR)	Calidad de los estudios (QS) (ECA-PQRS ≥ 24)	Fidelidad al tratamiento (FI)	GRADE			N pacientes (ambos brazos)		Magnitud de efecto (IC 95%)	Calificación total de GRADE QSR, QS y FI
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia direccionalidad	Imprecisión				
Síntomas de trastorno de personalidad (críticos) 5 ECA	11/11	81%	+	Sí	No	No	No detectado	239	-0,63 (-0,87, -0,41) I ² =11%	---- +++ Moderado
Funcionamiento (importante) 6 ECA (1 atípico excluido)	11/11	67%	+	Sí	No	No	No evaluado	431	-0,72 (-1,04, -0,41) I ² =42%	---- +++ Moderado
Tendencia suicida (importante) 4 ECA (1 atípico excluido)	11/11	75%	+	Sí	No	No	No evaluado	239	-0,67 (-1,13, -0,20) I ² =40%	---- +++ Bajo
Síntomas de trastorno de personalidad (críticos) 4 ECA	11/11	75%	+	Sí	No	No	No evaluado	200	-0,65 (-0,99, -0,32) I ² =15%	---- +++ Moderado
Síntomas de trastorno de personalidad (críticos) 6 ECA (1 atípico excluido)	11/11	83%	+	Sí	No	No	No detectado	473	-0,04 (-0,31, 0,22) I ² =38%	---- +++ Moderado
Seguimiento de síntomas de trastorno de personalidad (importante) 4 ECA (1 atípico excluido)	11/11	100%	+	Sí	No	No	No evaluado	370	-0,18 (-0,38, 0,03) I ² =5%	---- +++ Moderado
Funcionamiento (importante) 4 ECA	11/11	100%	+	No	No	No	No evaluado	394	0,12 (-0,12, 0,36) I ² =2%	++++ +++ Alto
Problemas interpersonales (importante) 4 ECA	11/11	100%	+	No	No	No	No evaluado	394	-0,05 (-0,20, 0,12) I ² =2%	++++ +++ Alto
Problemas interpersonales en el seguimiento (importante) 4 ECA (1 atípico excluido)	11/11	100%	+	Sí	No	No	No evaluado	370	-0,23 (-0,28, 0,17) I ² =0%	---- +++ Moderado

ECA, ensayos controlados aleatorizados; RCT-PQRS, Escala de Clasificación de la Calidad de la Psicoterapia en Ensayos Controlados Aleatorizados; GRADE, Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones.

($g=-0,66$; IC 95%: $-1,01$ a $-0,32$; $n=7$; $I^2=57\%$). Cuando se eliminó un posible valor atípico⁷³, se redujo la heterogeneidad ($g=-0,72$; IC 95%: $-1,04$ a $-0,41$; $n=6$; $I^2=42\%$; $N=431$).

Se utilizó una DME de $\pm 0,45$ como magnitud de efecto mínima clínicamente significativa⁷², lo que dio como resultado un OIS de 124⁵³. El tamaño de la muestra supera el OIS ($N=431 > 124$). La magnitud de efecto y el límite inferior del IC pueden considerarse clínicamente significativos, pero el límite superior queda por debajo del margen.

Para los problemas interpersonales ($g=-0,05$; IC 95%: $-0,20$ a $0,12$; $n=4$; $I^2=2\%$, $N=394$) y de funcionamiento ($g=0,12$; IC 95%: $-0,12$ a $0,36$; $n=4$; $I^2=2\%$, $N=394$), no hubo diferencias significativas entre TPD y otras terapias activas. Los tamaños de muestra excedieron el OIS ($N=62$) determinado para el funcionamiento.

Un ECA mostró que la TPD era superior a la terapia dialéctico-conductual y a la terapia de apoyo para mejorar el funcionamiento reflexivo y el apego en el trastorno límite de personalidad, mostrando así una ganancia adicional⁷⁴. Para mejorar el funcionamiento reflexivo, la magnitud de efecto a favor de la TPD fue grande ($d=-0,84$) en comparación con la terapia de apoyo y media ($d=-0,55$) en comparación con la terapia dialéctico-conductual⁷⁴.

Dos ECA sugieren que la TPD es un tratamiento rentable en los trastornos de personalidad y para grandes usuarios de servicios psiquiátricos^{75,76}. La eficacia de la TPD para los trastornos de personalidad no se ha evaluado específicamente en minorías. En un ECA sobre TPD, se informó explícitamente de la ausencia de efectos adversos⁷⁵.

GRADE

Según los resultados presentados anteriormente, existe una gama relativamente amplia de estudios de TPD en los trastornos de personalidad ($n=16$). La TPD alcanzó una magnitud de efecto media clínicamente significativa en comparación con todos los controles ($g=-0,63$) y controles activos ($g=-0,65$) en la reducción de los síntomas del trastorno central de personalidad. No se detectaron diferencias de eficacia vs. otras terapias activas ($g=-0,04$). No se encontraron indicios serios de inconsistencia, falta de direccionalidad, imprecisión o sesgo de publicación (Tabla 3). Los IC fueron relativamente amplios, pero comparables a los de otras terapias activas⁷². La mayoría de los estudios mostraron una calidad suficiente (81%), según la evaluación mediante RCT-PQRS, y suficiente fidelidad al tratamiento. La calidad del metaanálisis se calificó de muy buena.

En relación con las comparaciones con todos los controles y controles activos en los trastornos de personalidad, la mayoría de los estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo para la generación de secuencias aleatorias y el cegamiento, y un riesgo poco claro o alto para la ocultación de la asignación y la compleción (ver también información complementaria). En cuanto a las comparaciones con terapias activas, la mayoría de los estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo para el cegamiento, pero un riesgo poco claro o alto para todas las demás dimensiones. Como se ha señalado anteriormente, las directrices GRADE recomiendan ser conservadores al rebajar la calidad de la evidencia. Por lo tanto, teniendo en cuenta todos los resultados, el panel de revisión decidió rebajar un nivel la evidencia para la TPD en los trastornos de personalidad debido al riesgo de sesgo, calificando la evidencia para los resultados críticos como moderada (Tabla 3).

Trastornos de síntomas somáticos

El metaanálisis reciente elegible que evaluó la eficacia de la TPD para los trastornos de síntomas somáticos, en comparación con condiciones de control o terapias activas, incluyó 17 ECA ($N=2.106$)⁴⁰. Hubo cierta heterogeneidad entre los métodos de TPD, pero todos se basaban en la teoría y técnica psicodinámicas¹⁷.

Eficacia de la TPD vs. condiciones de control y terapias activas

La TPD fue significativamente superior a las condiciones de control en la mejoría de los síntomas somáticos, con una magnitud de efecto grande (DME= $-0,84$; IC 95%: $-1,35$ a $-0,33$; $n=11$; $N=895$). Hubo indicios de un posible sesgo de publicación (prueba de asimetría de regresión de Egger = $-3,49$; IC 95%: $-5,65$ a $-1,33$; $p=0,047$). La exclusión de un caso atípico⁷⁷ redujo la heterogeneidad a un nivel moderado, lo que dio lugar a una magnitud de efecto medio (DME= $-0,47$; IC 95%: $-0,70$ a $-0,23$; $n=10$; $I^2=55\%$; $N=776$).

En comparación con los controles activos, la TPD alcanzó una magnitud de efecto moderada (DME= $-0,41$; IC 95%: $-0,74$ a $-0,09$; $n=7$; $N=644$; $I^2=70\%$).

La TPD fue significativamente superior a las condiciones de control en los seguimientos de 3-6 meses (DME= $-0,45$; IC 95%: $-0,69$ a $-0,20$; $n=4$; $I^2=30\%$; $N=479$). En el seguimiento superior a 6 meses, la magnitud de efecto fue grande (DME= $-1,17$; IC 95%: $-2,07$ a $0,27$; $n=6$; $N=801$), pero I^2 también fue grande en un 97%. Al excluir un valor atípico⁷⁷, la magnitud de efecto fue significativa pero pequeña (DME= $-0,17$; IC 95%: $-0,32$ a $-0,02$; $n=5$; $I^2=26\%$; $N=702$). En comparación con los controles activos 3-6 meses después del final de la terapia, la TPD alcanzó una magnitud de efecto media (DME= $-0,45$; IC 95%: $-0,69$ a $-0,20$; $n=4$; $I^2=30\%$, $N=479$).

Se utilizó $d=\pm 0,25$ como estimación conservadora para una magnitud de efecto mínima clínicamente significativa, lo que dio como resultado un OIS de 398⁵³. La magnitud de efecto en la reducción de los síntomas somáticos fue significativa y el tamaño de la muestra superó el OIS ($N=776 > 398$) para la TPD vs. condiciones de control. El límite inferior del IC representa una magnitud de efecto media o grande; el límite superior está ligeramente por debajo de $-0,25$ y todavía puede representar una magnitud de efecto clínicamente significativa. La amplitud del IC es equivalente a la de la psicoterapia en los trastornos de síntomas somáticos en general (ver información complementaria). Cinco ECA sugieren que la TPD es al menos tan eficaz como otras terapias, incluida la TCC⁴⁰.

No hubo indicios de falta de direccionalidad grave con respecto a pacientes, resultados de los tratamientos o comparaciones en ninguno de los análisis.

Medidas de calidad

La calidad del metaanálisis elegible resultó ser muy buena, ya que se cumplieron 11/11 ítems relevantes. La calidad de los estudios primarios se evaluó de acuerdo con los criterios definidos por Guidi et al⁷⁸: de los 17 estudios, el 94% describió el desarrollo longitudinal de la afección somática, el 100% describió los componentes del tratamiento, 76,4% informó sobre el uso de medicación anterior o actual, 64,7% describió la debilidad de los controles, 41,1% utilizó instrumentos de observación y autoinformación, mientras que solo el 17,6% describió los efectos adversos más allá de las

tasas de abandono, y el 24% informó de las tasas de deterioro tras el tratamiento más allá de las tasas de abandono.

En cuanto a la fidelidad al tratamiento, todos los estudios menos uno utilizaron un manual de tratamiento o una guía similar a un manual (94%), en el 53% de los estudios se supervisaron los tratamientos mediante grabaciones de vídeo o audio, y en el 53% se verificó la integridad del tratamiento por índices de adherencia.

La generación adecuada de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento de los evaluadores (o uso solo de medidas de autoinforme) e informe de los datos completos de los resultados se encontraron en el 59%, 53%, 59% y 76% de todos los estudios; en el 70%, 70%, 80% y 80% de los estudios que incluían todos los controles, y en el 71%, 71%, 86% y 86% de los estudios que incluían solo los controles activos, respectivamente.

Resultados secundarios

La TPD logró una magnitud de efecto medio en comparación con las condiciones de control en la mejoría del funcionamiento a corto plazo (DME=-0,58; IC 95%: -1,16 a -0,01; n=5; I²=88%; N=641). En el seguimiento >6 meses después del final de la terapia, se alcanzó una magnitud de efecto no significativa en comparación con todos los controles (DME=-0,05; IC 95%: -0,63 a 0,73; n=3; I²=89%; N=641) (Tabla 4).

Un ECA sugiere que la TPD es un tratamiento rentable en los trastornos de síntomas somáticos⁷⁹. En ningún estudio se ha abordado la eficacia de la TPD en minorías. En los estudios sobre TPD en trastornos de síntomas somáticos no se notificaron efectos adversos o solo algunos.

GRADE

Existe una gama relativamente amplia de ECA sobre TPD en trastornos de síntomas somáticos (n=17). La TPD fue significativamente superior a todos los controles con una magnitud de efecto media (DME=-0,47). Además, hay evidencia preliminar de ECA individuales de que la TPD tiene al menos la misma eficacia que otras terapias con apoyo empírico. Los efectos del tratamiento se mantuvieron estables durante el seguimiento. Hay evidencia que sugiere que los beneficios superan los costes y perjuicios, tal como exige GRADE^{6,60}. No se encontraron inconsistencias, falta de direccionalidad o imprecisiones graves. Parece existir cierto sesgo de publicación.

La mayoría de los estudios mostró suficiente calidad y fidelidad al tratamiento, y la calidad del metaanálisis se calificó como buena. En lo que respecta a las comparaciones de TPD con todos los controles y controles activos, la mayoría de los estudios mostraron un bajo riesgo de sesgo en los resultados críticos para la generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación, cegamiento y completación. Teniendo en cuenta estos resultados, el panel de revisión decidió calificar la evidencia de la TPD en los trastornos de síntomas somáticos como alta para los resultados críticos (Tabla 4).

Mecanismos de cambio en TPD

Nuestra búsqueda sistemática arrojó un metaanálisis reciente que informaba de una correlación moderada significativa (r=0,31) entre la percepción introspectiva y el resultado en una variedad de

enfoques psicoterapéuticos, incluida la TPD⁴⁶. Los estudios sobre trastornos depresivos, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad del Grupo C revelaron que las ganancias en la percepción introspectiva precedían a las mejoras en los resultados de la TPD⁸⁰⁻⁸². Se observó que estos efectos eran específicos de la TPD⁸⁰⁻⁸². En los trastornos de personalidad, se observó que el efecto del trabajo de transferencia en pacientes con dificultades interpersonales más graves estaba mediado tanto por mejoras en la percepción introspectiva como en la conciencia afectiva⁸³.

Un metaanálisis reciente halló una correlación significativa moderada de 0,28 entre la alianza y el resultado en diferentes psicoterapias, sin diferencias significativas entre los enfoques⁸⁴. Para la TPD, la correlación fue de 0,24⁸⁴. Con respecto a los diagnósticos, las asociaciones fueron similares en los trastornos de ansiedad, depresivos y de personalidad⁸⁴. Existe evidencia preliminar procedente de estudios que examinan los efectos en el paciente de que la alianza puede desempeñar un papel causal en la mejora de los resultados³², incluidos estudios sobre TPD (en trastornos depresivos)⁸⁵. Específicamente para la TPD, se ha documentado que la precedencia temporal de la alianza que predice el cambio de los síntomas se vuelve más fuerte con el tiempo en el curso de la terapia a largo plazo⁸⁶. En estudios sobre TPD en pacientes con trastornos depresivos, de ansiedad y de personalidad, se observó que el cambio en los mecanismos de defensa estaba relacionado con los resultados, con correlaciones entre 0,28 y 0,64^{87,88}. Las mayores correlaciones se encontraron para las mejoras en la depresión y el funcionamiento (0,64; 0,60)^{87,88}. Sin embargo, solo en pocos estudios sobre los mecanismos de defensa se examinó la precedencia temporal³².

Un estudio reciente mostró que el resultado de la TPD en pacientes con trastorno límite de personalidad estaba fuertemente relacionado con mejoras en el funcionamiento reflexivo (r=0,89)⁸⁹. Sin embargo, en este estudio no se examinó si el cambio en el funcionamiento reflexivo precedía al cambio en el resultado.

Existen alguna evidencia de que el procesamiento de las emociones desempeña un papel en la TPD de trastornos con síntomas somáticos⁹⁰. Además, estudios recientes destacan la importancia tanto de la percepción introspectiva como de la vivencia emocional como mecanismos de cambio en la TPD para trastornos depresivos, de ansiedad y de personalidad^{83,91}.

Resumen y recomendaciones

En las Tablas 1-4 se ofrece una síntesis de la evidencia más reciente sobre TPD en los trastornos depresivos, de ansiedad, de personalidad y de síntomas somáticos revisados anteriormente, mientras que en la Tabla 5 se ofrece un resumen de la calidad de la evidencia y las recomendaciones.

Según los criterios revisados de EST³, existe evidencia de la eficacia de la TPD en estos trastornos basada en revisiones cuantitativas sistemáticas recientes, que abarcan una gama relativamente amplia de estudios, mostrando una homogeneidad conceptual suficiente entre los tratamientos, con una calidad suficiente de la mayoría de los estudios individuales (excepto para los trastornos de ansiedad comparando TPD con controles activos), una calidad suficiente de los metaanálisis y una fidelidad suficiente al tratamiento. No se encontraron falta de direccionalidad, imprecisión, inconsistencia o sesgo de publicación graves en relación con los resultados críticos, con la posible excepción del sesgo de publicación en los trastornos de síntomas somáticos. Se encontraron

Tabla 4 Síntesis de los perfiles de evidencia para la terapia psicodinámica (TPD) en los trastornos de síntomas somáticos

Resultados	Evaluación de la calidad					Resumen de los resultados			Calidad de la evidencia	
	Calidad de la revisión sistemática (QSR)	Calidad de los estudios (QS) (ECA-PQRS ≥ 24)	Fidelidad al tratamiento (FI)	GRADE		N pacientes (ambos brazos)	Magnitud de efecto (IC 95%)	Calificación total de GRADE QSR, QS y FI		
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia					Falta de direccionalidad
Síntomas somáticos (críticos) 10 ECA (1 atípico excluido)	11/11	+	+	No	No	No	Posible	776	-0,47 (-0,70, -0,23) I ² =55%	++++ +++ Alto
Seguimiento a 3-6 meses de síntomas somáticos (importante) 4 ECA	11/11	+	+	Sí	No	No	No evaluado	479	-0,45 (-0,69, -0,20) I ² =30%	---- +++ Moderado
Seguimiento >6 meses de síntomas somáticos (importante) 6 ECA (1 atípico excluido)	11/11	+	+	Sí	No	No	No evaluado	702	-0,17 (-0,32, -0,02) I ² =26%	---- +++ Moderado
Funcionamiento (importante) 5 ECA	11/11	+	+	No	Sí	No	No evaluado	641	-0,58 (-1,16, -0,01) I ² =88%	+-+ +++ Bajo
Seguimiento >6 meses del funcionamiento (importante) 3 ECA	11/11	+	+	No	Sí	No	No evaluado	377	-0,05 (-0,63, 0,73) I ² =89%	+-+ +++ Bajo
<i>TPD vs. todos los controles</i>										
<i>TPD vs. controles activos</i>										
Seguimiento a 0-3 meses de síntomas somáticos (críticos) 7 ECA (1 atípico excluido)	11/11	+	+	No	No	No	No evaluado	644	-0,41 (-0,74, -0,09) I ² =70%	++++ +++ Alto
Seguimiento a 3-6 meses de síntomas somáticos (importante) 4 ECA	11/11	+	+	Sí	No	No	No evaluado	479	-0,45 (-0,69, -0,20) I ² =30%	---- +++ Moderado

.../...

Tabla 4 (Cont.) Síntesis de los perfiles de evidencia para la terapia psicodinámica (TPD) en los trastornos de síntomas somáticos

Resultados	Calidad de la revisión sistemática (QSR)	Calidad de los estudios (OS) (ECA- PQRS ≥ 24)	Fidelidad al tratamiento (FI)	Evaluación de la calidad			Resumen de los resultados			Calidad de la evidencia	
				Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Falta de direccionalidad	Imprecisión	Sesgo de publicación	N pacientes (ambos brazos)		Magnitud de efecto (IC 95%)
Seguimiento >6 meses de síntomas somáticos (importante) 6 ECA (1 atípico excluido)	11/11	+	+	Sí	No	No	No	No evaluado	702	-0,17 (-0,32, -0,02) I ² =26%	--++ +++ Moderado
Seguimiento a 0-3 meses del funcionamiento (importante) 4 ECA	11/11	+	+	No	Sí	No	Sí	No evaluado	504	-0,57 (-1,22, 0,09) I ² =91%	+--+ +++ Bajo
Seguimiento >6 meses del funcionamiento (importante) 3 ECA	11/11	+	+	No	Sí	No	Sí	No evaluado	378	-0,16 (-0,70, 0,38) I ² =82%	+--+ +++ Bajo

ECA, ensayos controlados aleatorizados; GRADE, Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones.

Tabla 5 Resumen del estado de la terapia psicodinámica (TPD) como tratamiento con apoyo empírico para trastornos mentales comunes

	Comparación (resultados críticos)	Magnitud de efecto (IC 95%)	GRADE	Calidad de la evidencia	Eficacia demostrada en varias subpoblaciones de pacientes	Evidencia de los mecanismos de cambio	Recomendación
Trastornos depresivos	TPD vs. todos los controles	-0,58 (-0,33, -0,83)	++++	Alta		Sí	Fuerte
	TPD vs. controles activos	-0,51 (-0,68, -0,35)	++++	Alta	Sí		
	TPD vs. terapias activas	-0,03 (-0,23, 0,17)	+++	Moderada			
Trastornos de ansiedad	TPD vs. todos los controles	-0,72 (-1,06, -0,37)	+++	Moderada	Sí	Sí	Fuerte
	TPD vs. controles activos	-0,64 (-1,14, -0,14)	+++	Baja			
	TPD vs. terapias activas	0,06 (-0,11, 0,23)	+++	Moderada			
Trastornos de personalidad	TPD vs. todos los controles	-0,63 (-0,87, -0,41)	+++	Moderada	Sí	Sí	Fuerte
	TPD vs. controles activos	-0,65 (-0,99, -0,32)	+++	Moderada			
	TPD vs. terapias activas	-0,04 (-0,31, 0,22)	+++	Moderada			
Trastornos de síntomas somáticos	TPD vs. todos los controles	-0,47 (-0,70, -0,23)	++++	Alta	Sí	Sí	Fuerte
	TPD vs. controles activos	-0,41 (-0,74, -0,09)	++++	Alta			

GRADE, Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones.

efectos clínicamente significativos en la mejoría de los síntomas diana en comparación con los controles (activos), con heterogeneidad moderada después de eliminar los valores atípicos, así como efectos estables en los seguimientos a más largo plazo, y bajo riesgo de eventos adversos. Las magnitudes de efecto fueron clínicamente significativas en el funcionamiento en todos los trastornos, con excepción de los trastornos de ansiedad. Las diferencias en comparación con otras terapias activas fueron pequeñas y no clínicamente significativas, sugiriendo una eficacia equivalente. Además, en el caso de TPD en los trastornos mencionados, existe alguna evidencia de supuestos mecanismos de cambio. También hay alguna evidencia preliminar de que la TPD es rentable, eficaz en condiciones de práctica asistencial habitual y eficaz en algunas subpoblaciones de los trastornos mencionados, que representan factores contextuales según se enumeran en el nuevo modelo de EST³. Existe un equilibrio positivo entre beneficios, costes y daños.

En resumen, los resultados de la TPD en los trastornos examinados cumplen varios criterios de evidencia de alta calidad según el nuevo modelo de EST³. También existen algunas limitaciones. Hay espacio para más investigaciones sobre los mecanismos de cambio en la TPD, controlando la precedencia temporal. Además, se necesitan estudios adicionales en minorías y sobre la rentabilidad de la TPD. Con respecto a las mejoras en el funcionamiento, la calidad de la evidencia fue baja en los trastornos de ansiedad y de síntomas somáticos.

El nuevo modelo de EST ofrece tres opciones de recomendación: “muy fuerte”, “fuerte” o “débil”³. Según los resultados presentados anteriormente, existe evidencia de alta calidad para los trastornos depresivos y de síntomas somáticos, y evidencia de calidad moderada para los trastornos de ansiedad y de personalidad, de que la TPD logra efectos clínicamente significativos en los síntomas objetivo y el funcionamiento en comparación con los controles, y se asocia con un bajo riesgo de daños y costes razonables³. Además, hay evidencia de calidad moderada de que no hay diferencias significativas en la eficacia entre TPD y otras terapias activas. Así pues, los criterios del nuevo modelo EST sugieren que lo más apropiado es una recomendación “fuerte” para la TPD en los trastornos depresivos, de ansiedad, de personalidad y de síntomas somáticos (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Esta revisión general sugiere que la TPD representa una psicoterapia basada en la evidencia para los trastornos depresivos, de ansiedad, de personalidad y de síntomas somáticos. También se identificaron las limitaciones de la investigación sobre la TPD. Para algunos análisis, nuestra revisión se basó en un número limitado de ECA. Algunos de estos ECA eran antiguos y de mala calidad. Los metaanálisis incluidos agregaron diferentes diagnósticos categóricos –como diferentes formas de trastornos depresivos, de ansiedad, de personalidad o de síntomas somáticos– debido al número limitado de ECA por afección. Sin embargo, esto es consistente con el enfoque transdiagnóstico del nuevo modelo de EST, que demuestra la eficacia de la TPD en varias poblaciones de pacientes.

Por otro lado, nuestra revisión tiene varios puntos fuertes. Aplicamos varios criterios especificados por el nuevo modelo de EST que no se utilizaron en otras revisiones recientes en las que se utilizó ese modelo⁹²⁻⁹⁴, incluidas todas las evaluaciones requeridas por las guías GRADE (riesgo de sesgo de los estudios individuales; calificación de inconsistencia, falta de direccionalidad e imprecisión mediante el OIS), así como la evaluación de la calidad y fidelidad al tratamiento de los estudios individuales, y de la significación clínica de las magnitudes de efecto. Además, se incluyeron principalmente solo metaanálisis recientes publicados en los últimos dos años, se revisó la rentabilidad y los mecanismos de cambio, y se informó sistemáticamente las magnitudes de efecto para las diferentes condiciones de comparación.

En todos los tratamientos basados en la evidencia, las tasas de respuesta y remisión son limitadas^{30,95}. Por lo tanto, la investigación futura sobre TPD debería centrarse en ayudar a la considerable proporción de pacientes que no responden a los tratamientos disponibles. Como cuestión relacionada, es importante averiguar qué pacientes se benefician de qué terapia, teniendo en cuenta posibles moderadores como la gravedad del trastorno, trastornos comórbidos, rasgos de personalidad, estadificación del trastorno y fracasos o resistencia al tratamiento previos, y los antecedentes familiares de enfermedad mental, con el objetivo de un enfoque personalizado del tratamiento⁹⁶⁻⁹⁹. Otro aspecto importante debería ser la dosis de

tratamiento, abordando para qué pacientes se requiere qué número de sesiones, frecuencia de las sesiones o duración del tratamiento. Se necesitan más ECA individuales sobre TPD en aquellas áreas en las que solo se dispone de pocos ECA o antiguos, así como para trastornos mentales específicos como los trastornos bipolar o psicóticos. Centrarse en protocolos transdiagnósticos unificados que aborden síndromes en lugar de diagnósticos categóricos representa otro enfoque prometedor que concuerda tanto con la naturaleza transdiagnóstica de la TPD como con el nuevo modelo de EST²¹⁻²⁵. Centrarse en características transdiagnósticas, como los problemas relacionados con el trabajo, incluidos el perfeccionismo y la procrastinación, es otra área poco estudiada¹⁰⁰. Se necesitan más estudios en los que la TPD se adapte a minorías y grupos desatendidos. Finalmente, los tratamientos disponibles pueden mejorarse mediante la investigación del proceso-resultado que identifique mecanismos de cambio apoyados empíricamente¹⁰¹.

La psicoterapia es un campo de rivalidad entre distintos enfoques. Sin embargo, debe ofrecerse a los pacientes una variedad de tratamientos respaldados por la investigación. Las tasas limitadas de remisión y respuesta para los tratamientos basados en la evidencia demuestran que no existe un enfoque único que se adapte a todos los pacientes. Se necesitan más estudios para identificar los moderadores del tratamiento que muestren quién se beneficia de cada tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dedican este trabajo a su difunto amigo y colega S. Rabung, quien contribuyó sustancialmente al mismo, pero no vivió para verlo publicado. También agradecen a E. Driessen su contribución. La información complementaria sobre este estudio está disponible en <https://osf.io/txkw5/>.

BIBLIOGRAFÍA

- Chambless DL, Hollon SD. Defining empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 1998;66:7-18.
- Task Force on Promotion and Dissemination of Psychological Procedures. Training and dissemination of empirically-validated psychological treatments. Report and recommendations. *Clin Psychol* 1995;48:3-23.
- Tolin D, McKay D, Forman EM et al. Empirically supported treatments: recommendations of a new model. *Clin Psychol Sci Pract* 2015;22:317-38.
- Sakaluk JK, Kilshaw RE, Williams AJ et al. Evaluating the evidential value of empirically supported psychological treatments (ESTs): a meta-scientific review. *J Abnorm Psychol* 2019;128:500-9.
- Atkins D, Eccles M, Flottorp S et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches. The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006;129:174-81.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011;64:380-2.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Leichsenring F, Leweke F, Klein S et al. The empirical status of psychodynamic psychotherapy – an update: Bambi's alive and kicking. *Psychother Psychosom* 2015;84:129-48.
- Leichsenring F, Luyten P, Hilsenroth MJ et al. Psychodynamic therapy meets evidence-based medicine: a systematic review using updated criteria. *Lancet Psychiatry* 2015;2:648-60.
- Leichsenring F, Steinert C. The efficacy of psychodynamic psychotherapy: an up-to-date review. In: Kealy D, Ogrodniczuk JS (eds). *Contemporary psychodynamic psychotherapy*. London: Elsevier, 2019:49-74.
- Leichsenring F, Steinert C. Applications of psychodynamic psychotherapy to specific disorders. In: Crisp H, Gabbard G (eds). *Gabbard's textbook of psychotherapeutic treatments*, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2023:123-48.
- Connolly Gibbons MB, Crits-Christoph P, Hearon B. The empirical status of psychodynamic therapies. *Annu Rev Clin Psychol* 2008;4:93-108.
- Chambless DL. Task Force on Promotion and Dissemination of Psychological Procedures. A report adopted by the Division 12 Board of the American Psychological Association. Oklahoma: American Psychological Association, 1993.
- Leichsenring F, Abbas A, Heim N et al. Empirically supported psychodynamic psychotherapy for common mental disorders – An update applying revised criteria: systematic review protocol. *Front Psychiatry* 2022;13:976885.
- Gabbard GO. *Long-term psychodynamic psychotherapy*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2004.
- Gunderson JG, Gabbard G. Making the case for psychoanalytic therapies in the current psychiatric environment. *J Am Psychoanal Assoc* 1999;47:679-704.
- Wallerstein RS. The psychotherapy research project of the Menninger Foundation: an overview. *J Consult Clin Psychol* 1989;57:195-205.
- Ioannidis JP. Interpretation of tests of heterogeneity and bias in meta-analysis. *J Eval Clin Pract* 2008;14:951-7.
- Leichsenring F, Steinert C. Towards an evidence-based unified psychodynamic protocol for emotional disorders. *J Affect Disord* 2018;232:400-16.
- Leichsenring F, Schauenburg H. Empirically supported methods of short-term psychodynamic therapy in depression – Towards an evidence-based unified protocol. *J Affect Disord* 2014;169C:128-43.
- Leichsenring F, Salzer S. A unified protocol for the transdiagnostic psychodynamic treatment of anxiety disorders: an evidence-based approach. *Psychotherapy* 2014;51:224-45.
- Busch FN, Singer MB, Milrod BL et al. *Manual of panic focused psychodynamic psychotherapy – extended range*. New York: Taylor & Francis, 2012.
- Caligor E, Kernberg O, Clarkin JF et al. *Psychodynamic therapy for personality disorder pathology: treating self and interpersonal functioning*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2018.
- Barlow DH, Farchione TJ, Bullis JR et al. The Unified Protocol for Transdiagnostic Treatment of Emotional Disorders compared with diagnosis-specific protocols for anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:875-84.
- Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA et al. Transdiagnostic cognitive-behavioral therapy for patients with eating disorders: a two-site trial with 60-week follow-up. *Am J Psychiatry* 2009;166:311-9.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:132-40.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M et al. The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2021;144:288-99.
- Kocsis JH, Gerber AJ, Milrod B et al. A new scale for assessing the quality of randomized clinical trials of psychotherapy. *Compr Psychiatry* 2010;51:319-24.
- Crits-Christoph P, Connolly Gibbons MB. Psychotherapy process outcome research – advances in understanding causal connections. In: Barkham M, Castonguay LG, Lutz W (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 7th ed. New York: Wiley, 2021:263-95.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395-400.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley, 2009.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283-93.

37. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE et al. Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins JPT, Chandler J, Cumpston M et al (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, Version 6.3. London: Cochrane, 2022.
38. Barber JP, Muran JC, McCarthy KS et al. Research on psychodynamic therapies. In: Barkham M, Castonguay LG, Lutz W (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 7th ed. New York: Wiley, 2021:387-419.
39. Keefe JR, McMain SF, McCarthy KS et al. A meta-analysis of psychodynamic treatments for borderline and Cluster C personality disorders. *Personal Disord* 2020;11:157-69.
40. Abbass A, Town J, Holmes H et al. Short-term psychodynamic psychotherapy for functional somatic disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 2020;89:363-70.
41. Keefe JR, McCarthy KS, Dinger U et al. A meta-analytic review of psychodynamic therapies for anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* 2014;34:309-23.
42. Driessen E, Hegelmaier LM, Abbass AA et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis update. *Clin Psychol Rev* 2015;42:1-15.
43. Lindegaard T, Berg M, Andersson G. Efficacy of Internet-delivered psychodynamic therapy: systematic review and meta-analysis. *Psychodyn Psychiatry* 2020;48:437-54.
44. Driessen E, Dekker JJM, Peen J et al. The efficacy of adding short-term psychodynamic psychotherapy to antidepressants in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin Psychol Rev* 2020;80:101886.
45. Gaskell C, Simmonds-Buckley M, Kellett S et al. The effectiveness of psychological interventions delivered in routine practice: systematic review and meta-analysis. *Adm Policy Ment Health* 2023;50:43-57.
46. Jennissen S, Huber J, Ehrental JC et al. Association between insight and outcome of psychotherapy: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2018;175:961-9.
47. Thoma NC, McKay D, Gerber AJ et al. A quality-based review of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for depression: an assessment and metaregression. *Am J Psychiatry* 2012;169:22-30.
48. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biol Psychiatry* 2006;59:990-6.
49. Cuijpers P, Turner EH, Koole SL et al. What is the threshold for a clinically relevant effect? The case of major depressive disorders. *Depress Anxiety* 2014;31:374-8.
50. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. Was Eysenck right after all? A reassessment of the effects of psychotherapy for adult depression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:21-30.
51. 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.
52. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry* 2022;21:133-45.
53. Faul F, Erdfelder E, Lang AG et al. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-91.
54. Bastos AG, Guimaraes LS, Trentini CM. The efficacy of long-term psychodynamic psychotherapy, fluoxetine and their combination in the outpatient treatment of depression. *Psychother Res* 2015;25:612-24.
55. Rosso G, Martini B, Maina G. Brief dynamic therapy and depression severity: a single-blind, randomized study. *J Affect Disord* 2013;147:101-6.
56. Eielson M, Ulvenes PG, Rossberg JI et al. The effectiveness of an intensive inpatient psychotherapy program for chronic depression: a naturalistic comparison with wait list. *BMC Psychiatry* 2022;22:745.
57. Town JM, Abbass A, Stride C et al. Efficacy and cost-effectiveness of intensive short-term dynamic psychotherapy for treatment resistant depression: 18-month follow-up of the Halifax depression trial. *J Affect Disord* 2020;273:194-202.
58. Barber JP, Barrett MS, Gallop R et al. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2012;73:66-73.
59. Connolly Gibbons MB, Gallop R, Thompson D et al. Comparative effectiveness of cognitive therapy and dynamic psychotherapy for major depressive disorder in a community mental health setting: a randomized clinical non-inferiority trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:904-11.
60. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66:726-35.
61. Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
62. Steinert C, Bumke PJ, Hollekamp RL et al. Resource activation for treating post-traumatic stress disorder, comorbid symptoms and impaired functioning: a randomized controlled trial in Cambodia. *Psychol Med* 2017;47:553-64.
63. Milrod B, Leon AC, Busch F et al. A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:265-72.
64. Durham RC, Murphy T, Allan T et al. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:315-23.
65. Maljanen T, Knekt P, Lindfors O et al. The cost-effectiveness of short-term and long-term psychotherapy in the treatment of depressive and anxiety disorders during a 5-year follow-up. *J Affect Disord* 2016;190:254-63.
66. Andersson G, Paxling B, Roch-Norlund P et al. Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012;81:344-55.
67. Fonagy P, Bateman A, Luyten P et al. Psychoanalytic/psychodynamic approaches to personality disorders. In: Lejuez CW, Gratz KL (eds). *The Cambridge handbook of personality disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 2020: 427-39.
68. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA et al. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003;17:233-42.
69. Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:649-58.
70. Emmelkamp PMG, Benner A, Kuipers A et al. Comparison of brief dynamic and cognitive-behavioral therapies in avoidant personality disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:60-4.
71. Bateman A, Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1563-9.
72. Storebo OJ, Stoffers-Winterling JM, Vollm BA et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012955.
73. Amianto F, Ferrero A, Piero A et al. Supervised team management, with or without structured psychotherapy, in heavy users of a mental health service with borderline personality disorder: a two-year follow-up preliminary randomized study. *BMC Psychiatry* 2011;11:181.
74. Levy KN, Meehan KB, Kelly KM et al. Change in attachment patterns and reflective function in a randomized control trial of transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1027-40.
75. Abbass AA, Sheldon A, Gyra J et al. Intensive short-term psychotherapy for DSM-IV personality disorders: a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:211-6.
76. Guthrie E, Moorey J, Margison F et al. Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:519-26.
77. Svedlund J, Sjodin I, Ottosson JO et al. Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983;2:589-92.
78. Guidi J, Brakemeier EL, Bockting CLH et al. Methodological recommendations for trials of psychological interventions. *Psychother Psychosom* 2018;87:276-84.
79. Creed F, Fernandes L, Guthrie E et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-17.
80. Gibbons MB, Crits-Christoph P, Barber JP et al. Unique and common mechanisms of change across cognitive and dynamic psychotherapies. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:801-13.
81. Jennissen S, Connolly Gibbons MB, Crits-Christoph P et al. Insight as a mechanism of change in dynamic therapy for major depressive disorder. *J Couns Psychol* 2021;68:435-45.
82. Kallestad H, Valen J, McCullough L et al. The relationship between insight gained during therapy and long-term outcome in short-term dynamic psychotherapy and cognitive therapy for cluster C personality disorders. *Psychother Res* 2010;20:526-34.
83. Hoglend P, Hagtvet K. Change mechanisms in psychotherapy: both improved insight and improved affective awareness are necessary. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:332-44.
84. Fluckiger C, Del Re AC, Wampold BE et al. The alliance in adult psychotherapy: a meta-analytic synthesis. *Psychotherapy* 2018;55:316-40.

85. Zilcha-Mano S, Solomonov N, Chui H et al. Therapist-reported alliance: is it really a predictor of outcome? *J Couns Psychol* 2015;62:568-78.
86. Volz M, Jennissen S, Schauenburg H et al. Intraindividual dynamics between alliance and symptom severity in long-term psychotherapy: why time matters. *J Couns Psychol* 2021;68:446-56.
87. Bond M, Perry JC. Long- term changes in defense styles with psychodynamic psychotherapy for depressive, anxiety, and personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:1665-71.
88. Perry JC, Bond M. Change in defense mechanisms during long-term dynamic psychotherapy and five- year outcome. *Am J Psychiatry* 2012;169: 916-25.
89. De Meulemeester C, Vansteelandt K, Luyten P et al. Mentalizing as a mechanism of change in the treatment of patients with borderline personality disorder: a parallel process growth modeling approach. *Personal Disord* 2018;9:22-9.
90. Town JM, Lomax V, Abbass AA et al. The role of emotion in psychotherapeutic change for medically unexplained symptoms. *Psychother Res* 2019;29:86-98.
91. Fisher H, Rafaeli E, Bar-Kalifa E et al. Therapists' interventions as a predictor of clients' emotional experience, self-understanding, and treatment outcomes. *J Couns Psychol* 2020;67:66-78.
92. Boness CL, Hershenberg R, Kaye J et al. An evaluation of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review and application of Tolin's criteria for empirically supported treatments. *Clin Psychol* 2020;27: e12348.
93. Boness CL, Votaw V, Schwebel FJ et al. An evaluation of cognitive behavioral therapy for substance use: an application of Tolin's criteria for empirically supported treatments. *PsyArXiv* 2022; doi: 10.31234/osf.io/rpwh9.
94. Tolin D, Melnyk T, Marx B. Exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder. <https://www.div12.org/wp-content/uploads/2019/10/Treatment-Review-ERP-for-OCD.pdf>.
95. Springer KS, Levy HC, Tolin DF. Remission in CBT for adult anxiety disorders: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;61:1-8.
96. 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.
97. Maj M, van Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
98. Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:336-56.
99. McIntyre RS, Alda M, Baldessarini RJ et al. The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2022;21:364-87.
100. Steinert C, Heim N, Leichsenring F. Procrastination, perfectionism, and other work-related mental problems: prevalence, types, assessment, and treatment – a scoping review. *Front Psychiatry* 2021;12:736776.
101. Hayes SC, Hofmann SG. "Third-wave" cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process-based approach to intervention in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.

DOI:10.1002/wps.21104

La terapia cognitivo-conductual por internet y apoyada por un terapeuta tiene efectos similares a la terapia presencial para los trastornos psiquiátricos y somáticos: una revisión sistemática y un metaanálisis actualizados

Erik Hedman-Lagerlöf¹, Per Carlbring², Frank Svärdman¹, Heleen Riper^{3,4}, Pim Cuijpers³, Gerhard Andersson^{1,5}

¹Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of Psychology, Stockholm University, Stockholm, Sweden; ³Department of Clinical Neuro- and Developmental Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Department of Psychiatry, Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁵Department of Behavioural Sciences and Learning, and Department of Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden

Proporcionar terapia cognitivo-conductual guiada por un terapeuta a través de internet (TCC-I) tiene ventajas, pero una pregunta central de la investigación es hasta qué punto se pueden obtener efectos clínicos similares a los de la terapia cognitivo-conductual (TCC) presencial como estándar oro. En un metaanálisis anterior publicado en esta revista, que se actualizó en 2018, encontramos evidencia de que los efectos agrupados para los dos formatos eran equivalentes en el tratamiento de trastornos psiquiátricos y somáticos, pero el número de ensayos aleatorizados publicados era relativamente bajo (n=20). Puesto que este es un campo muy dinámico, el objetivo del estudio actual fue realizar una actualización de nuestra revisión sistemática y metaanálisis de los efectos clínicos de la TCC-I frente a la TCC presencial para los trastornos psiquiátricos y somáticos en adultos. Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed de estudios relevantes publicados entre 2016 y 2022. Los principales criterios de inclusión fueron que los estudios debían comparar TCC-I con TCC presencial mediante un diseño controlado aleatorizado y dirigido a poblaciones adultas. La evaluación de la calidad se realizó mediante los criterios de riesgo de sesgo de Cochrane (Versión 1), y la principal estimación del resultado fue la magnitud de efecto estandarizado agrupado (g de Hedges) mediante un modelo de efectos aleatorios. Se examinaron 5.601 registros y se incluyeron 11 nuevos ensayos aleatorios, que se añadieron a los 20 identificados previamente (total n=31). Los estudios incluidos se centraron en 16 entidades clínicas diferentes. La mitad de los ensayos pertenecían al campo de la depresión/síntomas depresivos o a algún tipo de trastorno de ansiedad. El tamaño del efecto agrupado en todos los trastornos fue $g=0,02$ (IC 95%: -0,09 a 0,14) y la calidad de los estudios incluidos fue aceptable. Este metaanálisis respalda aún más la noción de que la TCC-I con apoyo del terapeuta produce efectos similares a la TCC presencial.

Palabras clave: Terapia cognitivo-conductual, terapia cognitivo-conductual por internet, terapia presencial, depresión, trastornos de ansiedad, psicoterapia online, metaanálisis.

(Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärdman F, Riper H, Cuijpers P, Andersson G. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. World Psychiatry 2023;22:305–314)

Uno de los retos más importantes para los servicios asistenciales es la difusión de los tratamientos psicológicos basados en la evidencia^{1,2}. Esto es especialmente relevante para los servicios psiquiátricos, pero, con un número creciente de trastornos somáticos para los que el tratamiento psicológico está proporcionando resultados prometedores (por ejemplo, acúfenos y síndrome del intestino irritable^{3,4}), el reto también es relevante para el contexto más amplio de atención de la salud.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es el tratamiento psicológico con mayor respaldo empírico, y suele ser el tratamiento recomendado de primera línea para una serie de trastornos mentales comunes^{5,6}. Una forma de aumentar la disponibilidad de la TCC es utilizar una intervención por internet (TCC-I) con un mínimo apoyo clínico. Este formato de tratamiento suele implicar que la persona tiene acceso a una plataforma digital segura en la que se proporcionan materiales de tratamiento en forma de textos, vídeos y audio clips, así como tareas estructuradas para promover el cambio de comportamiento⁷.

En el presente artículo, definimos la TCC-I como una TCC online en la que existe algún tipo de orientación por parte del terapeuta, normalmente a través de mensajes de texto asíncronos en los que el terapeuta proporciona retroalimentación sobre las tareas, ánimo y apoyo general. Las principales ventajas de la TCC-I son que requiere mucho menos tiempo del terapeuta por paciente tratado y que no se necesitan citas programadas entre terapeuta y paciente en la clínica o a través de vídeo.

Dado que la TCC presencial convencional es posiblemente el tratamiento psicológico estándar de oro para muchos trastornos clínicos comunes, una cuestión importante es hasta qué punto la TCC-I guiada por el terapeuta puede producir efectos similares a la TCC presencial en lo que respecta a la mejoría sintomática. En una primera revisión sistemática y metaanálisis publicados en esta revista⁸, se identificaron 13 ensayos controlados aleatorizados en los que comparaban TCC-I con TCC presencial y se estimó que la magnitud de efecto postratamiento agrupado era $g=-0,01$ (IC 95%: -0,13 a 0,12). En un metaanálisis actualizado cuatro años después⁹, el número total de ensayos aleatorizados incluidos había aumentado a 20 y la magnitud de efecto agrupado ($g=0,05$; IC 95%: -0,09 a 0,20) sugería de nuevo que los dos formatos producen resultados equivalentes.

En las dos revisiones anteriores se observó que, para cada trastorno específico, había relativamente pocos ensayos aleatorizados que compararan TCC-I con TCC presencial. La tendencia del campo parecía ser desarrollar y probar la TCC-I para nuevas indicaciones en lugar de construir una base de evidencia firme para un trastorno específico comparando ese tratamiento con la TCC presencial. Como la TCC-I es un campo que avanza rápidamente, y han pasado cinco años desde la última revisión, se consideró oportuno actualizar la revisión sistemática y el metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados que comparan TCC-I con TCC presencial para adultos con trastornos psiquiátricos y somáticos.

MÉTODOS

Diseño, estrategia de búsqueda y selección de estudios

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis que se basa en las dos revisiones publicadas anteriormente y las actualiza^{8,9} (es decir, se mantuvieron los estudios incluidos en las revisiones anteriores y se añadieron los estudios publicados desde entonces), y en la que se utilizan los mismos métodos estadísticos y criterios de elegibilidad y evaluación de calidad de los estudios.

Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed de estudios que compararan TCC-I con TCC presencial publicados entre el 1 de enero de 2016 y el 13 de septiembre de 2022, utilizando términos de búsqueda relacionados con diseños de ensayos controlados aleatorizados en combinación con una serie de entidades clínicas e internet. La cadena de búsqueda completa está disponible en la información complementaria.

Siguiendo los mismos procedimientos que en nuestras revisiones sistemáticas anteriores, los principales criterios de inclusión fueron que, para que un estudio fuera incluido, tenía que: a) comparar TCC-I guiada por un terapeuta con TCC presencial; b) utilizar un diseño controlado aleatorizado; c) dirigirse a población adulta; d) probar intervenciones dirigidas a tratar una afección clínica manifiesta (en contraste con, por ejemplo, la atención preventiva); e) utilizar una intervención online en la que TCC-I fuera el componente principal; y f) utilizar un tratamiento presencial completo.

No se buscó “literatura gris”, como disertaciones o resúmenes de congresos, y solo se incluyeron estudios publicados en inglés.

Evaluación de la calidad

Para evaluar la calidad de los estudios incluidos, se utilizaron los criterios Cochrane de evaluación de sesgo (Versión 1)¹⁰. Esto significaba que se evaluó, para cada estudio, el sesgo de selección relacionado con la generación de la secuencia aleatoria, el sesgo de selección relacionado con la ocultación de la asignación, el sesgo de detección (es decir, la integridad de la evaluación clínica enmascarada, cuando corresponda), el sesgo de desgaste relacionado con los datos incompletos y el sesgo de notificación relacionado con la comunicación selectiva de los resultados. Cada una de las variables se clasificó como de “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “poco claro”.

Métodos estadísticos

La principal unidad de análisis fue la diferencia entre grupos (TCC-I vs. TCC presencial) en el postratamiento. Se estimó la magnitud de efecto estandarizado agrupado en todos los estudios (g de Hedges) mediante un modelo lineal de efectos aleatorios implementado en Review Manager (RevMan) Versión 5.1. En estos análisis se utilizó el resultado primario (siempre que fuera continuo) tal como se informó en el estudio original. Si no se informó dicho resultado primario, se utilizó la primera medida de resultado validada informada del dominio de síntomas centrales objetivo del tratamiento (es decir, si un tratamiento fue diseñado para tratar la depresión y no se comunicó ningún resultado primario, se utilizó la primera medida de síntomas depresivos comunicada). En los estudios en los que se comunicaron datos de los resultados por intención de tratar y por protocolo, se utilizaron los primeros en los análisis.

Para cuantificar la heterogeneidad entre estudios se utilizó la prueba I^2 , que estima cuánto de la varianza total del efecto se debe a la variabilidad entre estudios y no al azar¹¹. Esta prueba se complementó con pruebas X^2 para determinar la significación de la heterogeneidad. Se realizaron análisis para evaluar la solidez de la estimación del efecto agrupado tras la exclusión de dos estudios que contribuían sustancialmente a la heterogeneidad general.

También se realizaron análisis de sensibilidad comparando subgrupos de los estudios en los que se utilizó el tratamiento individual en los brazos presenciales con los que utilizaron el tratamiento grupal, y comparando los estudios que se calificaron como de alta calidad en todos los criterios de evaluación del sesgo con los que no lo fueron.

Para estimar el riesgo de sesgo de publicación, se utilizó un gráfico en embudo en el que se relacionaron las magnitudes de efecto de los estudios con sus respectivos errores estándar. Una distribución simétrica en torno a la media sería indicativa de un bajo riesgo de sesgo.

Al tratarse de un metaanálisis actualizado en el que no controlamos el reclutamiento del ensayo, el estudio no se realizó supeditado a un análisis de potencia. Sin embargo, como referencia, si hubiéramos encontrado un solo estudio adicional con un número de participantes correspondiente a la media de nuestro metaanálisis más reciente, la potencia estadística para detectar una pequeña diferencia de medias estandarizada de 0,2 en un análisis de modelo de efectos aleatorios, dado un nivel alfa de 0,05 y una heterogeneidad moderada ($I^2=50%$), habría sido de aproximadamente el 77% (aplicación Metapower para R).

RESULTADOS

Descripción general de la inclusión en el estudio

La Figura 1 muestra el diagrama de flujo para la inclusión de estudios. Tras descartar los duplicados, se examinaron 5.601 registros y se incluyeron 11 nuevos estudios que cumplían todos los criterios de inclusión, que se añadieron a los 20 estudios identificados previamente. Así, el número total de estudios de esta revisión fue de 31.

Estos estudios incluyeron 3.053 participantes en los brazos TCC-I y TCC presencial, lo que representa un número medio de participantes por estudio de 98,5 (desviación estándar, $DE=60,6$) y una mediana de 80 (rango intercuartílico, $IQR=49-163$). Los ensayos se realizaron en Australia, China, Finlandia, Alemania, Suecia, Países Bajos, Reino Unido, EE.UU. y Suiza.

En los 11 nuevos estudios, las afecciones clínicas objeto de estudio (un estudio en cada caso) fueron trastorno por atracón¹², bulimia nerviosa¹³, ansiedad por la salud¹⁴, insomnio¹⁵, trastorno obsesivo-compulsivo¹⁶, depresión posnatal¹⁷, trastorno por estrés postraumático¹⁸, angustia psicológica en pacientes con cáncer¹⁹, enfermedad mental grave²⁰, trastorno de ansiedad social²¹ y depresión subumbral²².

La Tabla 1 proporciona una descripción de las características seleccionadas de todos los estudios incluidos en la revisión¹²⁻⁴². En los 31 estudios, las afecciones clínicas abordadas fueron depresión o síntomas depresivos ($n=5$), trastorno de ansiedad social ($n=4$), trastorno de pánico ($n=3$), insomnio ($n=3$), acúfenos ($n=2$), fobia a los animales ($n=2$), insatisfacción corporal ($n=2$), trastorno por atracón ($n=1$), bulimia nerviosa ($n=1$), ansiedad por la salud ($n=1$), trastorno obsesivo-compulsivo ($n=1$), depresión posnatal ($n=1$),

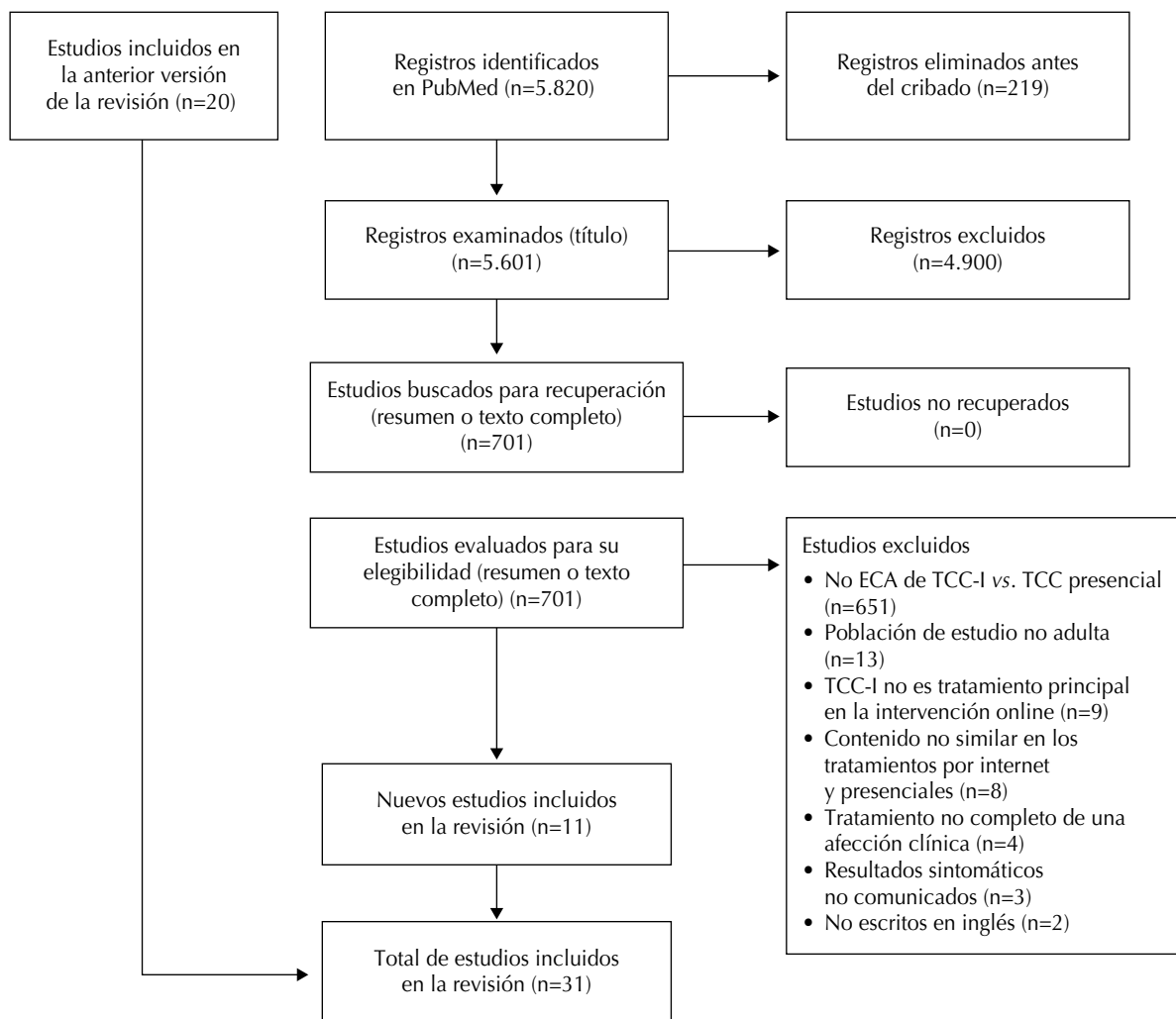


Figura 1 Diagrama de flujo de inclusión de estudios. ECA, ensayo controlado aleatorizado; TCC, terapia cognitivo-conductual, TCC-I, terapia cognitivo-conductual por internet.

trastorno de estrés postraumático (n=1), angustia psicológica en pacientes con cáncer (n=1), enfermedad mental grave (n=1), fibromialgia (n=1) y disfunción sexual masculina (n=1).

Análisis de los efectos del tratamiento

En la presentación de los resultados, las estimaciones negativas de la magnitud de efecto (g) reflejan mayores efectos del tratamiento para la TCC-I, y las estimaciones positivas reflejan efectos a favor de la TCC presencial. El tamaño del efecto estandarizado agrupado después del tratamiento fue $g=0,02$ (IC 95%: -0,09 a 0,14), lo que sugiere efectos similares para TCC-I y TCC presencial en cuanto a la mejoría sintomática en todos los estudios.

La Figura 2 presenta un diagrama de bosque que muestra los efectos de los estudios individuales, así como los efectos según los subgrupos clínicos. La prueba I^2 indicó la presencia de una heterogeneidad moderada (54%), también reflejada en los resultados significativos de la prueba X^2 ($X^2=65,43$; $df=30$; $p=0,0002$). Se realizó un análisis de sensibilidad tras eliminar dos estudios que eran claros valores atípicos (magnitudes de efecto considera-

bles con IC que no se solapaban con los de la magnitud de efecto agrupado)^{17,41}, lo que redujo la heterogeneidad al 23% ($X^2=36,13$; $df=28$; $p=0,14$) y produjo una magnitud de efecto agrupado similar de $g=0,01$ (IC 95%: -0,07 a 0,10).

Dado que un estudio²⁰ utilizó una forma de tratamiento presencial sobre la que no estábamos seguros de si debía clasificarse como TCC, también realizamos un análisis de sensibilidad excluyendo ese estudio, lo que no afectó a la magnitud de efecto agrupado ($g=0,02$; IC 95%: -0,10 a 0,14).

De los 31 ensayos aleatorizados, en 12 se utilizó tratamiento presencial en formato grupal y en 19 se utilizó un formato individual. Se exploró el papel potencial del tipo de formato (individual vs. grupal) en un análisis de subgrupos, que indicó que la estimación del efecto fue $g=0,09$ (IC 95%: -0,07 a 0,25) en los ensayos que utilizaron tratamiento individual en comparación con $g=-0,08$ (IC 95%: -0,23 a 0,07) en los que utilizaron tratamiento grupal. A pesar de las leves diferencias en las magnitudes de efecto observadas, no hubo diferencias significativas en el efecto agrupado del tratamiento entre esos subgrupos ($X^2=2,32$; $df=1$; $p=0,13$), sugiriendo que el tipo de formato en los brazos presenciales no afectó significativamente al resultado principal.

Tabla 1 Descripción de los estudios incluidos en la revisión - Tratamiento por internet (INT) vs. tratamiento presencial (FTF)

Estudio	Trastorno	N INT	N FTF	Resultado	Media (DE) INT pre	Media (DE) INT post	Media (DE) FTF pre	Media (DE) FTF Post	Calidad	Tasa de deserción	ITT	Muestra
Nuevos estudios incluidos en la revisión actual												
de Zwaan et al ¹²	Trastorno por atracones	89	89	Días OBE	14,1 (7,8)	3,9 (5,5)	13,5 (7,5)	2,0 (4,1)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	10%	Sí	Clínica
Zerwas et al ¹³	Bulimia nerviosa	98	98	Frecuencia de atracones	27,8 (22,5)	9,6 (10,6)	24,3 (17,1)	9,0 (10,2)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	33%	Sí	Clínica
Axelsson et al ¹⁴	Trastorno de ansiedad por la enfermedad o de síntomas somáticos	102	102	HAI	33,9 (6,5)	21,0 (8,8)	34,2 (6,4)	20,4 (8,7)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	5%	Sí	Mixta
Gieslmann & Pietrowsky ¹⁵	Insomnio	23	27	PSQI	12,0 (2,7)	6,8 (2,5)	11,4 (3,6)	7,7 (3,7)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	8%	Sí	Auto-referida
Lundström et al ¹⁶	Trastorno obsesivo-compulsivo	38	42	Y-BOCS	22,5 (3,9)	13,93 (4,9)	22,6 (3,8)	12,2 (5,8)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	8%	Sí	Mixta
Milgrom et al ¹⁷	Depresión postnatal	39	39	BDI-II	28,1 (7,9)	11,6 (9,0)	27,2 (10,0)	21,4 (12,2)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	13%	Sí	Mixta
Bisson et al ¹⁸	Trastorno de estrés posttraumático	97	99	CAPS-5	34,6 (6,8)	13,1 (11,7)	35,6 (6,7)	13,0 (11,1)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	18%	Sí	Clínica
Compen et al ¹⁹	Angustia psicológica en pacientes con cáncer	90	77	HADS	17,2 (7,1)	11,9 (6,2)	18,8 (6,7)	13,3 (6,3)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	17%	Sí	Mixta
Ben-Zeev et al ²⁰	Esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar o depresión	82	81	SCL-9	12,71 (7,2)	10,0 (6,5)	11,9 (8,1)	9,5 (7,3)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	9%	Sí	Clínica
Clark et al ²¹	Trastorno de ansiedad social	49	50	SAC	0,80 (0,7)	-1,27 (0,9)	0,71 (0,9)	-1,60 (1,0)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	1%	Sí	Clínica
Ying et al ²²	Depresión subumbral	110	110	CES-D	25,1 (2,5)	14,2 (4,7)	24,8 (4,7)	15,8 (2,7)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	27%	No	Auto-referida
Estudios conservados de versiones anteriores de la revisión												
Hedman et al ²³	Trastorno de ansiedad social	64	62	LSAS	68,4 (21,0)	39,4 (19,9)	71,9 (22,9)	48,5 (25,0)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	12%	Sí	Mixta
Andrews et al ²⁴	Trastorno de ansiedad social	23	14	SIAS	54,5 (12,4)	44,0 (15,9)	57,8 (43,9)	43,9 (18,7)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	32%	Sí	Clínica
Botella et al ²⁵	Trastorno de ansiedad social	62	36	FPSQ	53,3 (14,3)	39,7 (15,5)	50,5 (11,9)	39,3 (13,0)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	55%	Sí	Mixta
Carlbjörk et al ²⁶	Trastorno de pánico	25	24	BSQ	48,7 (11,7)	31,8 (11,6)	52,6 (10,8)	31,3 (9,1)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	12%	Sí	Auto-referida
Bergström et al ²⁷	Trastorno de pánico	53	60	PDSS	14,1 (4,3)	6,3 (4,7)	14,2 (4,0)	6,3 (5,6)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	18%	Sí	Mixta

.../...

Tabla 1 (Cont.) Descripción de los estudios incluidos en la revisión - Tratamiento por internet (INT) vs. tratamiento presencial (FTF)

Estudio	Trastorno	N INT	N FTF	Resultado	Media (DE) INT pre	Media (DE) INT post	Media (DE) FTF pre	Media (DE) FTF Post	Calidad	Tasa de deserción	ITT	Muestra
Kiropoulos et al ²⁸	Trastorno de pánico	46	40	PDSS	14,9 (4,4)	9,9 (5,9)	14,8 (4,0)	9,2 (5,7)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	0%	Sí	Auto-referida
Spek et al ²⁹	Síntomas depresivos en ancianos	102	99	BDI	19,2 (7,2)	12,0 (8,1)	17,9 (10,0)	11,4 (9,4)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	39%	Sí	Auto-referida
Wagner et al ³⁰	Síntomas depresivos	32	30	BDI	23,0 (6,1)	12,4 (10,0)	23,4 (7,6)	12,3 (8,8)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	15%	Sí	Auto-referida
Andersson et al ³¹	Síntomas depresivos	33	36	MADRS-S	23,6 (4,8)	13,6 (9,8)	24,1 (5,0)	17,1 (5,0)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	6%	Sí	Auto-referida
Lappalainen et al ³²	Síntomas depresivos	19	19	BDI-II	20,8 (9,3)	10,3 (8,2)	23,1 (6,4)	9,2 (5,2)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	3%	No	Auto-referida
Gollings & Paxton ³³	Insatisfacción con el cuerpo	21	19	BSQ*	129,1 (27,3)	98,4 (35,6)	140,8 (37,2)	109,6 (47,7)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	17,5%	Sí	Auto-referida
Paxton et al ³⁴	Insatisfacción con el cuerpo, trastorno de la conducta alimentaria	42	37	BSQ*	134,3 (22,5)	116,8 (35,9)	143,3 (28,9)	105,8 (34,0)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	26%	Sí	Auto-referida
Kaldo et al ³⁵	Acúfenos	26	25	TRQ	26,4 (15,6)	18,0 (16,2)	30,0 (18,0)	18,6 (17,0)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	14%	Sí	Mixta
Jasper et al ³⁶	Acúfenos	41	43	Mini-TQ	12,2 (4,6)	7,4 (5,3)	14,2 (4,5)	8,1 (4,9)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	7%	Sí	Mixta
Schover et al ³⁷	Disfunción sexual masculina	41	40	IIEF	27,4 (17,3)	31,3 (20,4)	26,4 (18,2)	34,4 (22,2)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	20%	Sí	Mixta
Vallejo et al ³⁸	Fibromialgia	20	20	FIQ	56,6 (19,8)	57,0 (18,2)	68,4 (19,5)	58,2 (18,6)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	0%	Sí	Clínica
Andersson et al ³⁹	Fobia a las arañas	15	15	BAT	6,2 (2,6)	10,5 (1,5)	7,3 (1,6)	11,1 (1,2)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	10%	No	Auto-referida
Andersson et al ⁴⁰	Fobia a las serpientes	15	15	BAT	4,1 (3,3)	9,6 (2,6)	3,0 (3,1)	11,2 (2,1)	Riesgo poco claro o alto en al menos un criterio	13%	No	Auto-referida
Lancee et al ⁴¹	Insomnio	30	30	ISI	18,2 (2,9)	12,4 (4,8)	17,3 (2,9)	7,1 (4,2)	Riesgo poco claro/alto en al menos un criterio	8%	Sí	Auto-referida
Blom et al ⁴²	Insomnio	24	24	ISI	18,7 (4,4)	9,7 (5,3)	17,9 (3,9)	8,4 (4,9)	Bajo riesgo de sesgo en todos los criterios	6%	Sí	Auto-referida

ITT, intención de tratar; OBE, atracones objetivos; HAI, Cuestionario de Ansiedad por la Salud; PSQI, Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; Y-BOCS, Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown; CAPS-5, Escala de TEPT Administrada por el Clínico para el DSM-5; HADS, Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión; SCL, Lista de Verificación de Síntomas; SAC, Compuesto de Ansiedad Social; CES-D, Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos; LSAS, Escala de Ansiedad Social de Liebowitz; SIAS, Escala de Ansiedad ante la Interacción Social; FPSQ, Cuestionario de Miedo a Hablar en Público; BSQ, Cuestionario de Sensación Corporal; BSQ*, Cuestionario de Forma Corporal; PDSS, Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico; BDI, Cuestionario de Depresión de Beck; MADRS-S, Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg - Autoevaluada; TRQ, Cuestionario de Reacción al Acúfeno; IIEF, Índice Internacional de Función Eréctil; FIQ, Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia; BAT, Prueba de Aproximación Conductual; ISI, Índice de Gravedad del Insomnio.

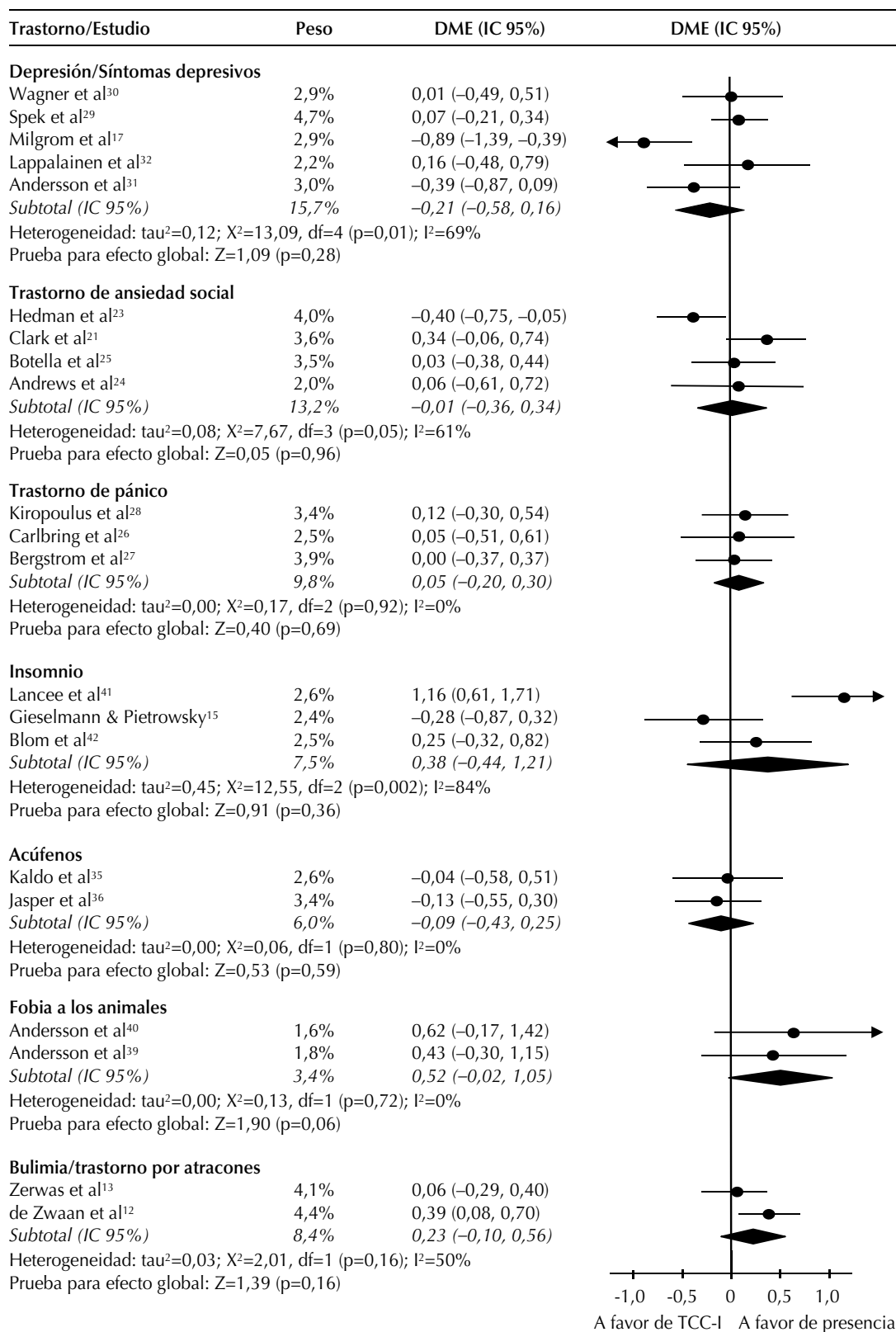


Figura 2 Diagrama de bosque de la magnitud de efecto estandarizada (g) para la terapia cognitivo-conductual por internet (TCC-I) vs. terapia presencial (TCC). DME, diferencia de medias estandarizada.

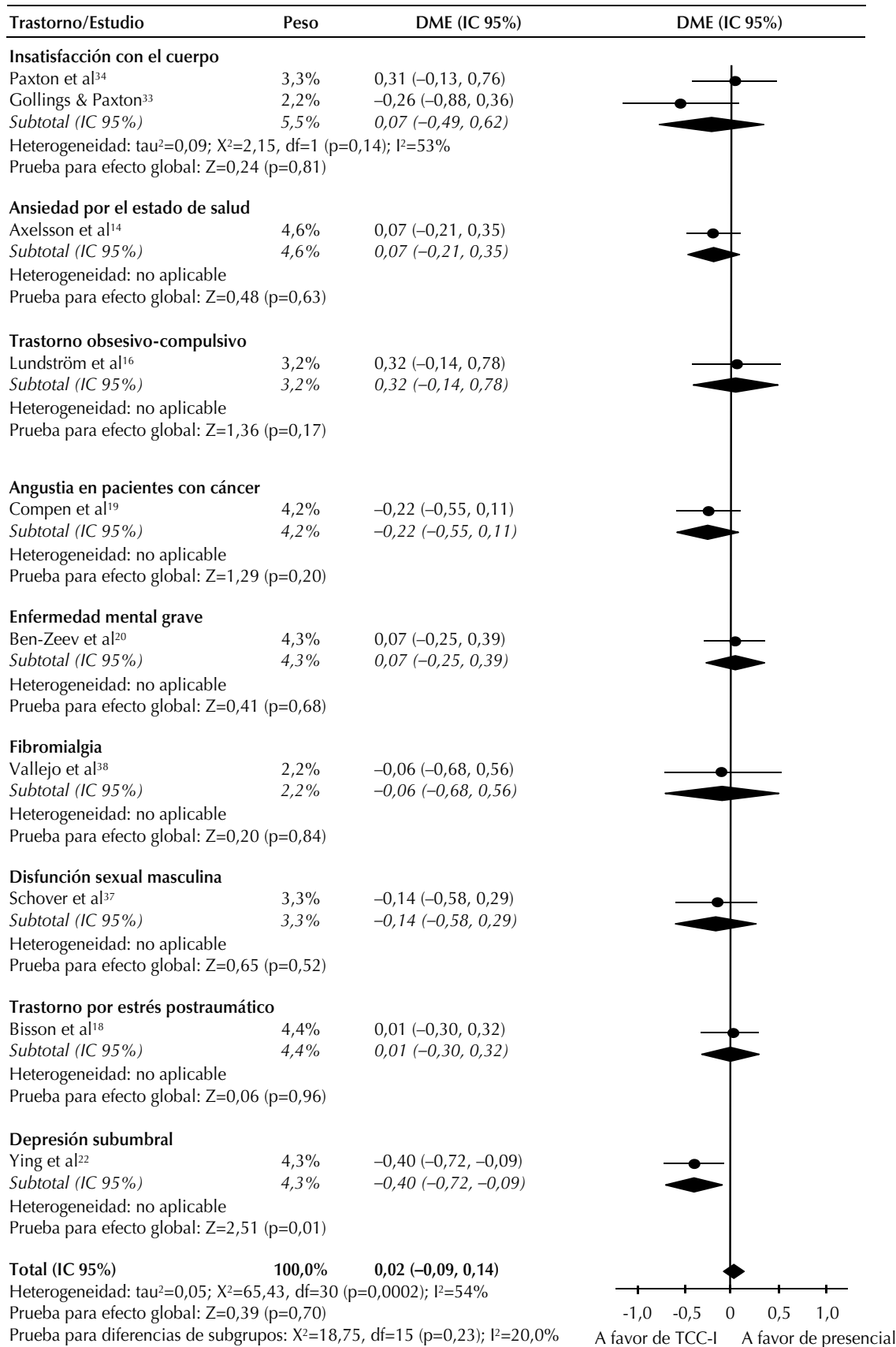


Figura 2 (Cont.) Diagrama de bosque de la magnitud de efecto estandarizada (g) para la terapia cognitivo-conductual por internet (TCC-I) vs. terapia presencial (TCC). DME, diferencia de medias estandarizada.

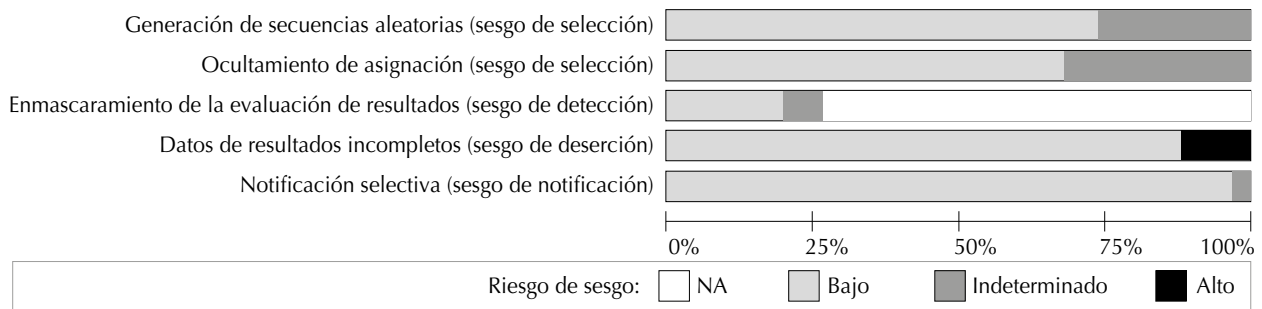


Figura 3 Resultados de la evaluación del riesgo de sesgo. NA, no aplicable. La parte blanca de la barra de cegamiento de la evaluación de resultados se debe a la omisión de los estudios que solo utilizaron resultados autoinformados.

Calidad de los estudios incluidos

La Figura 3 muestra los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios basada en los criterios Cochrane de riesgo de sesgo. El criterio relacionado con el cegamiento de los evaluadores de resultados (sesgo de detección) no fue aplicable en la mayoría de los estudios, debido al uso de medidas de autoinforme como resultado. Se realizó un análisis de subgrupos comparando los estudios clasificados como de bajo riesgo de sesgo en todos los criterios aplicables ($n=17$) con los que no lo tenían ($n=14$), y se encontró una magnitud de efecto agrupado de $g=-0,03$ (IC 95%: $-0,18$ a $0,12$) en el primer grupo y de $g=0,10$ (IC 95%: $-0,07$ a $0,28$) en el segundo. La prueba de diferencia de efecto entre subgrupos no fue significativa ($X^2=1,19$; $df=1$; $p=0,28$), sugiriendo que la calidad del estudio no estaba relacionada con el resultado.

Sesgo de publicación

La Figura 4 presenta un gráfico en embudo que relaciona las magnitudes de efecto de los estudios con la precisión de las estimaciones (es decir, la magnitud de los errores estándar). La distribu-

ción de las magnitudes de efecto fue en gran medida simétrica, lo que sugiere que el sesgo de publicación no afectó sustancialmente los resultados.

DISCUSIÓN

Esta es una revisión sistemática y un metaanálisis actualizados de estudios que comparan TCC-I con TCC presencial para adultos con trastornos psiquiátricos o somáticos, basándose en 31 ensayos aleatorizados, realizados en 9 países diferentes con un total de 3.053 participantes. Los resultados indican que los dos formatos de tratamiento producen una mejoría sintomática similar en todas las poblaciones de estudio. La pequeña magnitud de efecto agrupado y el intervalo de confianza bastante estrecho de la estimación ($g=0,02$; IC 95%: $-0,09$ a $0,14$) sugieren que la verdadera diferencia de efecto entre TCC-I y TCC presencial es probablemente mínima.

Se identificaron 11 nuevos ensayos controlados aleatorizados desde la última actualización, de los cuales la mayoría se dirigían a trastornos o poblaciones de pacientes para los que no había ensayos aleatorizados publicados previamente sobre TCC-I vs. TCC presencial. En general, esta revisión revela que hay solo unas pocas

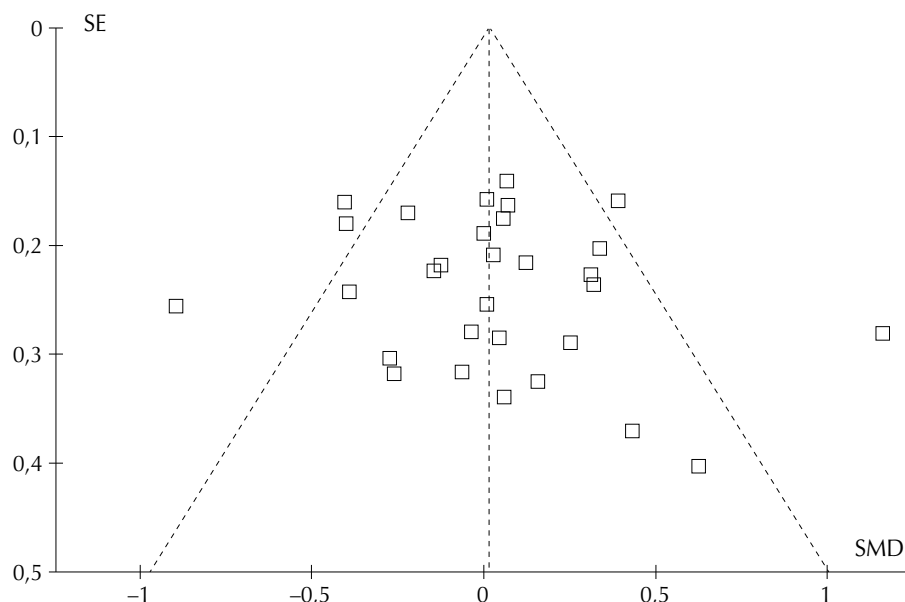


Figura 4 Gráfico en embudo que muestra la relación entre las magnitudes de efecto y los errores estándar (SE) en los estudios incluidos. DME, diferencia de medias estandarizada.

afecciones clínicas, aunque todas son trastornos mentales comunes, para los que TCC-I se ha comparado directamente con TCC presencial en al menos tres ensayos controlados aleatorizados realizados por al menos dos grupos de investigación independientes.

Desde nuestro primer metaanálisis de TCC-I vs. TCC presencial⁸, se ha producido un rápido desarrollo en el campo de la TCC-I. Una búsqueda en PubMed utilizando el término de búsqueda “cognitive behavioural therapy AND Internet” (“terapia cognitiva conductual E internet”) con “randomized controlled trial” (“ensayo controlado aleatorizado”) como filtro de búsqueda arrojó 885 resultados publicados entre 2014 y 2022. Este aumento masivo en el conocimiento acumulado se refleja en este metaanálisis actualizado: el número de 13 ensayos controlados aleatorizados (total N=1.053) que compararon los dos formatos de tratamiento en 2014 ha aumentado ahora a 31 ensayos con más de 3.000 participantes en total. La estimación de la magnitud de efecto agrupado se ha mantenido estable desde el metaanálisis original (de $g=-0,01$ a $g=0,02$), y el panorama emergente es que hemos llegado a un punto en el que la adición de nuevos ensayos no altera la diferencia (falta de) de efecto general estimada entre TCC-I y TCC presencial.

Es importante subrayar que la pregunta de investigación que aborda este metaanálisis es en qué medida TCC-I y TCC presencial producen efectos similares para una persona con un trastorno psiquiátrico o somático que es apta para ambos formatos de tratamiento. Aunque grupos de investigación independientes han realizado varios ensayos aleatorizados que comparan TCC-I con TCC presencial para algunas de las afecciones psiquiátricas más comunes (es decir, depresión, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, insomnio), y los metaanálisis de redes publicados recientemente mostraron efectos comparables entre los formatos de TCC en el tratamiento de la depresión y el trastorno de pánico^{43,44}, para la mayoría de las indicaciones solo encontramos uno o dos ensayos. Además, para una gama de trastornos mentales bastante comunes (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, trastorno límite de personalidad), no encontramos ningún estudio que realizara la comparación entre TCC-I y TCC presencial. Esto significa que, para varias de las afecciones clínicas individuales, el intervalo de confianza en torno a la estimación de la magnitud de efecto es considerablemente más amplio en comparación con el de la magnitud de efecto global agrupado o, lo que es peor, no hay datos empíricos a partir de los cuales se pueda calcular una magnitud de efecto. Por lo tanto, aunque la estimación global de la magnitud de efecto agrupado puede considerarse sólida, no es seguro que el efecto de TCC-I vs. TCC presencial sea equivalente para afecciones clínicas individuales.

Sin embargo, desde que se publicó el primer ensayo de TCC-I vs. TCC presencial, hemos esperado en vano a ver para qué problema clínico el formato online es claramente inferior. De hecho, este metaanálisis incluyó ensayos para los que se reclutaron participantes con problemas considerados habitualmente bastante graves (como trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia y trastorno bipolar^{16,18,20}), pero los resultados no mostraron diferencias marcadas entre los formatos terapéuticos. En este contexto, y en combinación con nuestros resultados que indican que la magnitud de efecto de TCC-I vs. TCC presencial se ha mantenido estable, y en general en torno a cero, a pesar del rápido crecimiento del número de indicaciones para las que se ha realizado esta comparación, nuestra valoración es que, si la TCC presencial convencional funciona, entonces la TCC-I funciona. Dicho de otro modo, para los problemas clínicos en los que se ha demostrado que la TCC es eficaz en un formato presencial conven-

cional (es decir, donde el individuo ve a un terapeuta semanalmente durante, por lo general, 8 a 15 semanas, aprende sobre el problema clínico y se le asignan tareas concretas de acuerdo con un modelo de TCC), el formato (internet vs. presencial) tiene un efecto mínimo sobre el resultado en términos de mejoría sintomática.

Sin perjuicio de lo anterior, quedan varias preguntas de investigación sin respuesta en este campo. Una de ellas se refiere a los moderadores del efecto del tratamiento, es decir, qué tratamiento funciona mejor para quién. Incluso si el efecto del tratamiento es similar en promedio en todos los formatos, es posible que la TCC presencial sea más adecuada para algunas personas y la TCC-I para otras. La identificación de tales moderadores sería importante, ya que tiene el potencial de aumentar la tasa global de respuesta a la TCC. Dado que una limitación inherente de los ensayos aleatorizados es que todos los participantes deben estar dispuestos a aceptar la asignación aleatoria a cualquiera de las dos modalidades de tratamiento, es posible que no baste con realizar análisis de los moderadores del efecto basados en los datos de dichos ensayos, sino que dichos análisis deberían realizarse también en muestras obtenidas de la atención habitual. Otras vías para futuras investigaciones son la investigación de estrategias de implementación y los beneficios potenciales del uso de los denominados tratamientos combinados⁴⁵, en los que el paciente recibe tratamiento tanto online como en sesiones presenciales.

Entre los puntos fuertes del presente metaanálisis se encuentran el amplio alcance y los amplios términos de búsqueda, que permitieron el cribado de 5.601 publicaciones; la inclusión de ensayos controlados aleatorizados; la elevada potencia estadística del análisis principal; y la evaluación de calidad de los estudios mediante los criterios Cochrane de riesgo de sesgo.

Una limitación es que nos basamos en la base de datos PubMed para identificar los estudios. Sin embargo, no creemos que esto afectara sustancialmente a nuestros resultados, dadas las investigaciones previas que sugieren que el efecto aditivo de utilizar bases de datos distintas de PubMed es modesto en el ámbito terapéutico⁴⁶. Asimismo, en un metaanálisis realizado recientemente sobre TCC-I vs. TCC presencial para los trastornos de ansiedad –en el que los autores utilizaron Scopus, Emerald, ProQuest y Science Direct además de PubMed para identificar estudios– no se incluyeron estudios adicionales comparados con nuestro metaanálisis⁴⁷.

Otra limitación es que no se contactó con los autores de los estudios originales para obtener datos individuales de los pacientes, lo que habría permitido un modelado estadístico más detallado de los resultados. Finalmente, consideramos que evaluar los efectos sobre los resultados secundarios o a largo plazo estaba fuera del alcance de este artículo. Esta es otra vía potencial para futuras investigaciones.

Según los resultados de esta revisión sistemática y metaanálisis actualizados, que incluyen 31 ensayos aleatorios, se concluye que, en general, la TCC-I apoyada por un clínico produce efectos similares en comparación con la TCC presencial. Aunque se necesitan más estudios para reducir la incertidumbre de las estimaciones del efecto para las afecciones clínicas individuales, consideramos poco probable que la adición de nuevos ensayos aleatorizados cambie nuestra confianza en la conclusión general.

AGRADECIMIENTO

Encontrará información complementaria sobre este estudio en <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/YKPGB>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel V. Scale up task-sharing of psychological therapies. *Lancet* 2022;399:343-5.
2. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry* 2022;21:393-414.
3. Landry EC, Sandoval XCR, Simeone CN et al. Systematic review and network meta-analysis of cognitive and/or behavioral therapies (CBT) for tinnitus. *Otol Neurotol* 2020;41:153-66.
4. Ljótsson B, Hedman E, Andersson E et al. Internet-delivered exposure-based treatment vs. stress management for irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1481-91.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2011.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
7. Andersson G. Internet-delivered psychological treatments. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:157-79.
8. Andersson G, Cuijpers P, Carlbring P et al. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2014;13:288-95.
9. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P et al. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cogn Behav Ther* 2018;47:1-18.
10. Higgins JPT, Green S (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. London: Cochrane Collaboration, 2011.
11. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
12. de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S et al. Effect of Internet-based guided self-help vs individual face-to-face treatment on full or subsyndromal binge eating disorder in overweight or obese patients: the INTERBED randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:987-95.
13. Zerwas SC, Watson HJ, Hofmeier SM et al. CBT4BN: a randomized controlled trial of online chat and face-to-face group therapy for bulimia nervosa. *Psychother Psychosom* 2017;86:47-53.
14. Axelsson E, Andersson E, Ljótsson B et al. Effect of Internet vs face-to-face cognitive behavior therapy for health anxiety: a randomized non-inferiority clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:915-24.
15. Gieslmann A, Pietrowsky R. The effects of brief chat-based and face-to-face psychotherapy for insomnia: a randomized waiting list controlled trial. *Sleep Med* 2019;61:63-72.
16. Lundström L, Flygare O, Andersson E et al. Effect of Internet-based vs face-to-face cognitive behavioral therapy for adults with obsessive-compulsive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5:e221967.
17. Milgrom J, Danaher BG, Seeley JR et al. Internet and face-to-face cognitive behavioral therapy for postnatal depression compared with treatment as usual: randomized controlled trial of MumMoodBooster. *J Med Internet Res* 2021;23:e17185.
18. Bisson JI, Ariti C, Cullen K et al. Guided, internet based, cognitive behavioural therapy for post-traumatic stress disorder: pragmatic, multicentre, randomised controlled non-inferiority trial (RAPID). *BMJ* 2022;377:e069405.
19. Compen F, Bisseling E, Schellekens M et al. Face-to-face and Internet-based mindfulness-based cognitive therapy compared with treatment as usual in reducing psychological distress in patients with cancer: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2413-21.
20. Ben-Zeev D, Brian RM, Jonathan G et al. Mobile health (mhealth) versus clinic-based group intervention for people with serious mental illness: a randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 2018;69:978-85.
21. Clark DM, Wild J, Warnock-Parkes E et al. More than doubling the clinical benefit of each hour of therapist time: a randomised controlled trial of internet cognitive therapy for social anxiety disorder. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/s0033291722002008.
22. Ying Y, Ji Y, Kong F et al. Efficacy of an internet-based cognitive behavioral therapy for subthreshold depression among Chinese adults: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/s0033291722000599.
23. Hedman E, Andersson G, Ljótsson B et al. Internet-based cognitive behavior therapy vs. cognitive behavioral group therapy for social anxiety disorder: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS One* 2011;6:e18001.
24. Andrews G, Davies M, Titov N. Effectiveness randomized controlled trial of face to face versus Internet cognitive behaviour therapy for social phobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:337-40.
25. Botella C, Gallego MJ, Garcia-Palacios A et al. An Internet-based self-help treatment for fear of public speaking: a controlled trial. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2010;13:407-21.
26. Carlbring P, Nilsson-Ihrfelt E, Waara J et al. Treatment of panic disorder: live therapy vs. self-help via Internet. *Behav Res Ther* 2005;43:1321-33.
27. Bergström J, Andersson G, Ljótsson B et al. Internet-versus group-administered cognitive behaviour therapy for panic disorder in a psychiatric setting: a randomised trial. *BMC Psychiatry* 2010;10:54.
28. Kiroopoulos LA, Klein B, Austin DW et al. Is internet-based CBT for panic disorder and agoraphobia as effective as face-to-face CBT? *J Anxiety Disord* 2008;22:1273-84.
29. Spek V, Nyklicek I, Smits N et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50 years old: a randomized controlled clinical trial. *Psychol Med* 2007;37:1797-806.
30. Wagner B, Horn AB, Maercker A. Internet-based versus face-to-face cognitive-behavioral intervention for depression: a randomized controlled non-inferiority trial. *J Affect Disord* 2014;152-4:113-21.
31. Andersson G, Hesser H, Veilord A et al. Randomised controlled non-inferiority trial with 3-year follow-up of internet-delivered versus face-to-face group cognitive behavioural therapy for depression. *J Affect Disord* 2013;151:986-94.
32. Lappalainen P, Granlund A, Siltanen S et al. ACT Internet-based vs face-to-face? A randomized controlled trial of two ways to deliver acceptance and commitment therapy for depressive symptoms: an 18-month follow-up. *Behav Res Ther* 2014;61:43-54.
33. Gollings EK, Paxton SJ. Comparison of internet and face-to-face delivery of a group body image and disordered eating intervention for women: a pilot study. *Eat Disord* 2006;14:1-15.
34. Paxton SJ, McLean SA, Gollings EK et al. Comparison of face-to-face and internet interventions for body image and eating problems in adult women: an RCT. *Int J Eat Disord* 2007;40:692-704.
35. Kaldo V, Levin S, Widarsson J et al. Internet versus group cognitive-behavioral treatment of distress associated with tinnitus. A randomised controlled trial. *Behav Ther* 2008;39:348-59.
36. Jasper K, Weise C, Conrad I et al. Internet-based guided self-help versus group cognitive behavioral therapy for chronic tinnitus: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2014;83:234-46.
37. Schover LR, Canada AL, Yuan Y et al. A randomized trial of internet-based versus traditional sexual counseling for couples after localized prostate cancer treatment. *Cancer* 2012;118:500-9.
38. Vallejo MA, Ortega J, Rivera J et al. Internet versus face-to-face group cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: a randomized control trial. *J Psychiatr Res* 2015;68:106-13.
39. Andersson G, Waara J, Jonsson U et al. Internet-based self-help vs. one-session exposure in the treatment of spider phobia: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2009;38:114-20.
40. Andersson G, Waara J, Jonsson U et al. Internet-based exposure treatment versus one-session exposure treatment of snake phobia: a randomized controlled trial. *Cogn Behav Ther* 2013;42:284-91.
41. Lancee J, van Straten A, Morina N et al. Guided online or face-to-face cognitive behavioral treatment for insomnia: a randomized wait-list controlled trial. *Sleep* 2016;39:183-91.
42. Blom K, Tarkian Tillgren H, Wiklund T et al. Internet- vs. group-delivered cognitive behavior therapy for insomnia: a randomized controlled non-inferiority trial. *Behav Res Ther* 2015;70:47-55.
43. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:700-7.
44. Papola D, Ostuzzi G, Tedeschi F et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2022;221:507-19.
45. Mathiesen K, Andersen TE, Lichtenstein MB et al. The clinical effectiveness of blended cognitive behavioral therapy compared with face-to-face cognitive behavioral therapy for adult depression: randomized controlled noninferiority trial. *J Med Internet Res* 2022;24:e36577.
46. Halladay CW, Trikalinos TA, Schmid IT et al. Using data sources beyond Pub-Med has a modest impact on the results of systematic reviews of therapeutic interventions. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1076-84.
47. Esfandiari N, Mazaheri MA, Akbari-Zardkhaneh S et al. Internet-delivered versus face-to-face cognitive behavior therapy for anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2021;12:153.

DOI:10.1002/wps.21088

Eficacia a largo plazo de los fármacos antipsicóticos en adultos con esquizofrenia inicialmente en fase aguda: revisión sistemática y metaanálisis en red

Stefan Leucht¹, Johannes Schneider-Thoma¹, Angelika Burschinski¹, Natalie Peter¹, Dongfang Wang¹, Shimeng Dong¹, Maximilian Huhn^{1,2}, Adriani Nikolakopoulou³, Georgia Salanti⁴, John M. Davis^{5,6}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, School of Medicine, Technical University of Munich, Klinikum rechts der Isar, Munich, Germany; ²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Sozialstiftung Bamberg, Klinikum Bamberg, Bamberg, Germany; ³Institute of Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine and Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ⁴Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁵Psychiatric Institute, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; ⁶Maryland Psychiatric Research Center, Baltimore, MD, USA

La mayoría de los ensayos sobre fármacos antipsicóticos de fase aguda en la esquizofrenia duran solo unas pocas semanas, pero los pacientes normalmente deben tomar estos fármacos mucho más tiempo. Se examinó la eficacia a largo plazo de los fármacos antipsicóticos en pacientes con enfermedad aguda mediante un metaanálisis en red. Se realizaron búsquedas en el registro del Grupo Cochrane de Esquizofrenia hasta el 6 de marzo de 2022 de ensayos aleatorizados, con enmascaramiento de al menos 6 meses de duración sobre todos los antipsicóticos de segunda generación y 18 de primera generación. El resultado principal fue el cambio en los síntomas generales de esquizofrenia; los resultados secundarios fueron la interrupción cualquier causa; el cambio en los síntomas positivos, negativos y depresivos; la calidad de vida, el funcionamiento social, el aumento de peso, el uso de medicación antiparkinsoniana, la acatisia, el nivel sérico de prolactina, la prolongación del QTc y la sedación. La confianza en los resultados se evaluó mediante el esquema CINeMA (Confianza en el Metaanálisis de Red). Se incluyeron 45 estudios con 11.238 participantes. En cuanto a los síntomas generales, la olanzapina fue, en promedio, más eficaz que la ziprasidona (diferencia de medias estandarizada, DME=0,37; IC 95%: 0,26-0,49), asenapina (DME=0,33; IC 95%: 0,21-0,45), iloperidona (DME=0,32; IC 95%: 0,15-0,49), paliperidona (DME=0,28; IC 95%: 0,11-0,44), haloperidol (DME=0,27; IC 95%: 0,14-0,39), quetiapina (DME=0,25; IC 95%: 0,12-0,38), aripiprazol (DME=0,16; IC 95%: 0,04-0,28) y risperidona (DME=0,12; IC 95%: 0,03-0,21). Los IC del 95% para olanzapina vs. aripiprazol y risperidona incluyeron la posibilidad de efectos triviales. Las diferencias entre olanzapina y lurasidona, amisulprida, perfenazina, clozapina y zotepina fueron pequeñas o inciertas. Estos resultados fueron sólidos en los análisis de sensibilidad y estuvieron en consonancia con otros resultados de eficacia y con la interrupción por cualquier causa. Con respecto al aumento de peso, el efecto de la olanzapina fue mayor que el de todos los demás antipsicóticos, con una diferencia media que fluctuó entre -4,58 kg (IC 95%: -5,33 a -3,83) en comparación con la ziprasidona y -2,30 kg (IC 95%: -3,35 a -1,25) en comparación con la amisulprida. Nuestros datos sugieren que la olanzapina es más eficaz que otros fármacos antipsicóticos a largo plazo, pero su eficacia debe sopesarse con su perfil de efectos secundarios.

Palabras clave: Antipsicóticos, esquizofrenia, eficacia a largo plazo, olanzapina, síntomas positivos, síntomas negativos, interrupción por cualquier causa, aumento de peso.

(Leucht S, Schneider-Thoma J, Burschinski A, Peter N, Wang D, Dong S, et al. Long-term efficacy of antipsychotic drugs in initially acutely ill adults with schizophrenia: systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2023;22:315–324)

La esquizofrenia es un trastorno mental que figura entre las 20 causas principales de discapacidad según la Organización Mundial de la Salud¹, y afecta aproximadamente al 1% de la población. Los fármacos antipsicóticos son la base de su tratamiento. Aunque los episodios agudos deben tratarse a menudo con antipsicóticos durante varios meses (y estos fármacos se continúan frecuentemente como tratamiento de mantenimiento posteriormente), la mayoría de los ensayos con fármacos antipsicóticos son a corto plazo. De hecho, la duración media de los estudios en un reciente metaanálisis en red sobre esquizofrenia aguda fue de solo 6 semanas, y la duración máxima se limitó a 13 semanas².

Esta discrepancia entre el curso habitual del trastorno y la duración de los ensayos sobre su tratamiento principal ha sido criticada con razón³. Algunos efectos secundarios de los antipsicóticos, como el aumento de peso, pueden acumularse con el tiempo y, por tanto, solo pueden evaluarse adecuadamente en estudios a más largo plazo. Los resultados sobre eficacia de los metaanálisis basados en ensayos a corto plazo también pueden estar sesgados. Algunos fármacos –por ejemplo, olanzapina, quetiapina y clozapina– tienen una gran afinidad por los receptores de histamina, cuyo bloqueo produce sedación⁴. Esto puede confundir la evaluación de la eficacia antipsicótica real. Dado que la sedación inicial suele disminuir cuando los pacientes se acostumbran a la medicación, es probable que los estudios a más largo plazo en pacientes en

fase aguda de la enfermedad reflejen mejor la verdadera eficacia de los antipsicóticos.

Los estudios de prevención de recaídas a largo plazo que se han resumido en otros metaanálisis de redes^{5,6} no pueden llenar realmente la laguna anterior, porque incluyen pacientes estabilizados con antipsicóticos durante varios meses antes de la aleatorización. Los efectos secundarios pueden haber alcanzado ya una meseta al inicio del estudio, y el resultado evaluado en dichos estudios es la reexacerbación de los síntomas (recaída) en lugar de la reducción de los síntomas.

Por lo tanto, el eslabón perdido es examinar la mejoría de los síntomas y los efectos secundarios en ensayos controlados aleatorizados (ECA) a más largo plazo realizados en pacientes con esquizofrenia aguda. En el presente informe, hemos llenado este vacío mediante un metaanálisis en red de la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos que incluye solo ECA de al menos 6 meses de duración en pacientes con un episodio agudo de la enfermedad.

MÉTODOS

Informamos de nuestros resultados siguiendo las directrices de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA). El protocolo se registró en PROSPERO (CRD42014014919).

Participantes

Se incluyeron estudios sobre adultos con síntomas inicialmente agudos de esquizofrenia o trastornos relacionados (es decir, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo). Para cumplir con el requisito de transitividad del metaanálisis en red, se excluyeron los estudios que, por sus criterios de inclusión, estaban restringidos a los siguientes subgrupos de pacientes: pacientes inicialmente estables (estudios de prevención de recaídas), niños y adolescentes, ancianos, pacientes de primer episodio, pacientes resistentes al tratamiento y pacientes con síntomas predominantemente negativos o depresivos, o abuso de sustancias concomitante, o enfermedad médica concomitante.

Intervenciones

Se incluyeron todos los antipsicóticos de segunda generación (SGA) disponibles en Europa o EE.UU., y una selección de antipsicóticos de primera generación (FGA) guiada por una encuesta entre expertos internacionales en esquizofrenia^{7,8} (es decir, benperidol, clorpromazina, clopentixol, flupentixol, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, loxapina, molindona, penfluridol, perazina, perfenazina, pimozida, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina y zuclopentixol). Se consideraron todas las formulaciones (incluidas las inyectables de acción prolongada, LAI), excepto las intramusculares de acción corta (porque se utilizan principalmente en situaciones de urgencia).

Se incluyeron todos los estudios de dosis flexible, porque los investigadores pueden ajustar la dosis óptima para cada paciente individual. En los estudios de dosis fijas, se incluyeron las dosis máximas establecidas como objetivo por el Estudio de Consenso Internacional sobre Dosificación de Antipsicóticos⁹. Si en los estudios se utilizaron varias dosis, se promediaron los resultados de los brazos individuales con métodos apropiados¹⁰.

Resultados

El resultado primario fue el cambio en los síntomas generales de la esquizofrenia, medido mediante escalas de calificación como la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)¹¹, la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica (BPRS)¹², o cualquier otra escala publicada.

Los resultados secundarios fueron la interrupción por cualquier causa, el cambio en los síntomas positivos, negativos y depresivos, la calidad de vida, el funcionamiento social, el aumento de peso, el uso de medicación antiparkinsoniana, la acatisia, el nivel sérico de prolactina, la prolongación del QTc y la sedación.

Diseño del estudio

Se incluyeron ECA publicados y no publicados que fueran a simple ciego o doble ciego. La duración mínima del estudio fue de 6 meses (conforme a los criterios del Grupo Cochrane de Esquizofrenia¹⁰ para definir los estudios a largo plazo). Se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo en la generación de secuencias, según la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane Versión 1¹³.

Se excluyeron los estudios de China continental debido a graves problemas de calidad⁸; los ensayos en los que los antipsicóticos se

utilizaron en combinación; aquellos en los que los pacientes podían cambiar el antipsicótico durante el ensayo, p.ej.¹⁴, o las extensiones a largo plazo en las que solo se realizó un seguimiento de los pacientes que respondieron en la fase aguda (ya que este diseño corrompe la aleatorización). Se incluyeron las extensiones de ECA en las que se podía hacer un seguimiento de todos los pacientes.

Estrategia de búsqueda

Se partió de las búsquedas de metaanálisis anteriores realizadas por nuestro grupo^{15,16}, y se realizaron búsquedas de actualización en el registro especializado del Grupo Cochrane de Esquizofrenia el 14 de junio de 2021, el 21 de septiembre de 2021 y hasta el 6 de marzo de 2022 (ver información complementaria).

Selección de estudios y extracción de datos

Al menos dos revisores examinaron los resultados de la búsqueda de actualizaciones de forma independiente, recuperaron los artículos a texto completo y verificaron los criterios de inclusión. En caso de duda, intervino un tercer revisor. Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente y los introdujeron en formularios electrónicos en Microsoft Access 2010. Mediante un algoritmo se comprobó si había conflictos en las entradas de datos. Se debatieron las diferencias y, si no se llegaba a un consenso, participó un tercer revisor. Se estableció contacto con los autores de los estudios en caso de que faltara información importante o no estuviera clara.

Para extraer datos sobre los resultados, se prefirieron los resultados basados en modelos mixtos de mediciones repetidas o imputación múltiple en lugar de análisis de última observación realizada o de análisis completos únicamente. Las desviaciones estándar faltantes se estimaron a partir de estadísticas de prueba o se imputaron como la desviación estándar media de los estudios incluidos. También se extrajeron datos sobre edad, género, gravedad inicial (puntuación total de PANSS), año de publicación, duración del estudio, patrocinador farmacéutico y si solo se realizó un análisis de pacientes que completaron el estudio. El riesgo de sesgo se evaluó de forma independiente mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane Versión 1¹³.

Análisis de datos

Se realizó un metaanálisis en red en un marco frecuentista con el paquete R netmeta¹⁷. La magnitud de efecto para los resultados continuos derivados de escalas fue la diferencia de medias estandarizada (DME). Se utilizaron diferencias de medias (DM) para el aumento de peso, el nivel sérico de prolactina y la prolongación del QTc. Las odds ratio (OR) se utilizaron para resultados dicotómicos. Todos los valores se presentan con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Todos los efectos relativos del tratamiento se estimaron frente al fármaco que contaba con más ensayos (olanzapina). Presentamos e interpretamos los efectos del tratamiento considerando la estimación media y la amplitud de los IC del 95%, evitando términos como “estadísticamente significativo” y otras formas de dicotomizar los resultados basados en valores de *p*. Para mejorar la interpretabilidad, las OR estimadas finales se han transformado en riesgos relativos (RR) utilizando la tasa de eventos del resultado

en los brazos asignados a olanzapina (ver también información complementaria).

La plausibilidad del supuesto de transitividad se evaluó comparando la distribución de posibles modificadores del efecto del resultado primario entre los estudios agrupados por comparación. Se asumió un parámetro de heterogeneidad común en todas las comparaciones de tratamientos y se presentó la varianza entre estudios (τ^2) para cada resultado. Se caracterizó la heterogeneidad como baja, moderada o alta utilizando el primer y tercer cuantil de sus distribuciones empíricas^{18,19}. Para verificar la red en busca de inconsistencias, realizamos la prueba SIDE²⁰ para cada comparación (más del 10% de las pruebas con $p < 0,1$ se consideraron importantes) y la prueba de interacción diseño-por-tratamiento para la red general ($p < 0,1$ se consideró importante)²¹.

Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo², los estudios con análisis de solo quienes finalizaron su participación en el estudio, los ensayos controlados con placebo, los estudios con comparaciones de dosis desiguales, los ensayos patrocinados, los estudios con duración inferior a un año y los estudios con desviaciones estándar imputadas. En los análisis de sensibilidad *post-hoc*, se excluyeron los estudios a simple ciego, las extensiones a largo plazo de los ECA y el estudio de Ensayos Clínicos de Antipsicóticos sobre la Eficacia de la Intervención (CATIE)²²; y se analizaron los LAI y los fármacos orales por separado. Para investigar los efectos de estudios pequeños (potencialmente asociados con el sesgo de publicación), se examinó el gráfico en embudo ajustado por comparación para el resultado primario, ordenando los tratamientos del más reciente al más antiguo.

Se evaluó la certeza de la evidencia para el resultado primario utilizando el esquema CINeMA (Metaanálisis de Confianza en la Red), que permite clasificar la confianza en los resultados en alta,

moderada, baja y muy baja²³. Para este propósito, se fijó la DME mínima relevante en $\pm 0,1$.

RESULTADOS

Se examinaron 2.432 registros y se incluyeron 45 estudios con 11.238 participantes (ver información complementaria). Cuarenta y un estudios fueron a doble ciego y cuatro con enmascaramiento del evaluador. La duración media del estudio fue de 42 semanas (rango intercuartílico, IQR: 26 a 52). La edad media de los participantes fue de 37,2 años (IQR: 35,2 a 39,1); 40% eran mujeres.

En los ECA se examinaron amisulprida, aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clozapina, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, iloperidona, loxapina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, penfluridol, perfenazina, pimozida, quetiapina, risperidona, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina y placebo. Hubo muy pocos participantes disponibles para los antipsicóticos de primera generación, excepto haloperidol y perfenazina (todos los demás tuvieron menos de 100 participantes, excepto tiotixeno, que contribuyó con 105 participantes a la interrupción por cualquier causa). En la información complementaria se presentan las características de los estudios individuales y la evaluación del riesgo de sesgo.

Resultado primario: cambio en los síntomas generales

Se dispuso de un total de 23 estudios con 9.814 participantes sobre 14 antipsicóticos para el metaanálisis en red del resultado primario: cambio en los síntomas generales. Las comparaciones fueron razonablemente transitivas (ver información complementaria).

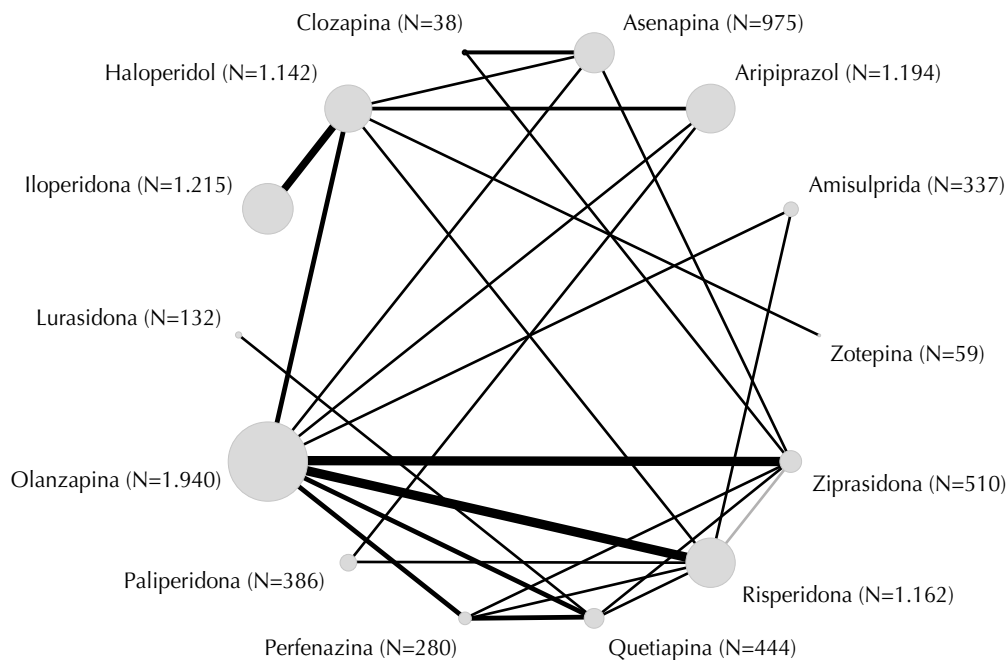


Figura 1 Diagrama de red para el cambio en los síntomas generales (resultado primario). Los números entre paréntesis corresponden a los participantes en los ensayos.

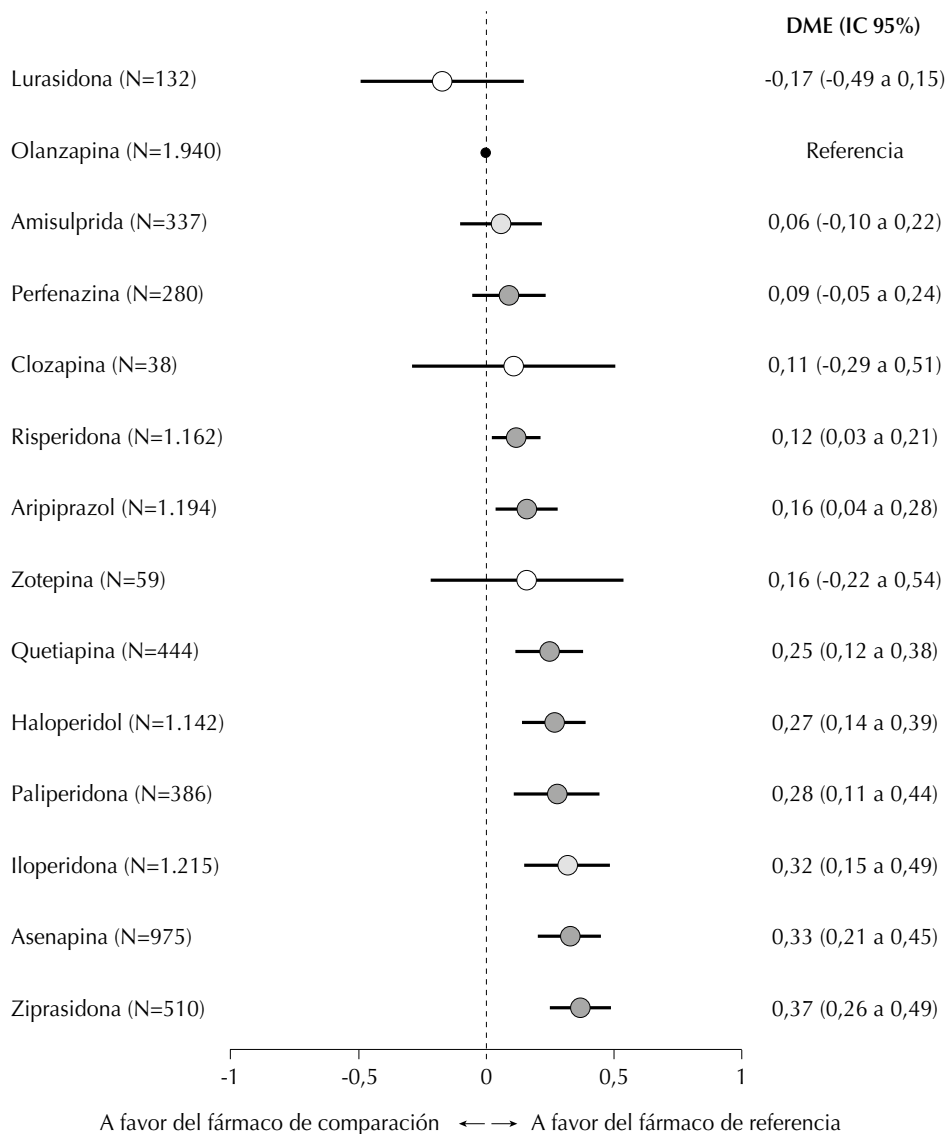


Figura 2 Diagrama de bosque para el cambio en los síntomas generales (resultado primario). Se utilizó olanzapina como referencia. Los números entre paréntesis corresponden a los participantes en los ensayos. Los colores representan la confianza en la evidencia según CINeMA (gris oscuro: confianza moderada, gris claro: confianza baja, blanco: confianza muy baja). DME, diferencia de medias estandarizada; IC, intervalo de confianza.

La Figura 1 presenta el diagrama de red y la Figura 2 los resultados del metaanálisis en red. En promedio, olanzapina fue más eficaz que ziprasidona (DME=0,37; IC 95%: 0,26-0,49), asenapina (DME=0,33; IC 95%: 0,21-0,45), iloperidona (DME=0,32; IC 95%: 0,15-0,49), paliperidona (DME=0,28; IC 95%: 0,11-0,44), haloperidol (DME=0,27; IC 95%: 0,14-0,39), quetiapina (DME=0,25; IC 95%: 0,12-0,38), aripiprazol (DME=0,16; IC 95%: 0,04-0,28) y risperidona (DME=0,12; IC 95%: 0,03-0,21). Los IC 95% para olanzapina vs. aripiprazol y risperidona incluyeron la posibilidad de efectos triviales. Las diferencias entre olanzapina y lurasidona, amisulprida, perfenazina, clozapina y zotepina fueron pequeñas o inciertas.

La Tabla 1 muestra otros resultados del metaanálisis en red (parte inferior izquierda), así como los resultados de los metaanálisis por pares (parte superior derecha). Lurasidona, amisulprida, perfenazina, risperidona y aripiprazol fueron, en promedio, más

eficaces que varios otros fármacos, con unos IC 95% que hacían poco probables los efectos opuestos. La confianza en la evidencia de estas comparaciones fue entre moderada y muy baja (ver Tabla 1 e información complementaria).

Flufenazina, fluspirileno, pimozida, loxapina y clorpromazina fueron desconectados de la red (ver en la información complementaria los metaanálisis por pares que incluyen estos fármacos).

En los análisis de sensibilidad, los resultados no cambiaron materialmente. Cuando se excluyeron los estudios realizados por el fabricante de olanzapina, ya no fueron claras las diferencias de la olanzapina en comparación con risperidona, aripiprazol, haloperidol e iloperidona, en el sentido de que los IC del 95% incluían una posibilidad de efectos opuestos, pero la dirección de las diferencias seguía siendo la misma que en el análisis principal. En el análisis de las formulaciones orales vs. LAI, los pocos ECA sobre formulaciones LAI se desconectaron de la red. Los gráficos

Tabla 1 Tabla de clasificación para el cambio en los síntomas generales (resultado primario)

Lurasidona	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,17 (-0,49 a 0,15)	Olanzapina	-0,02 (-0,22 a 0,18)	-0,09 (-0,24 a 0,07)	NA	NA	-0,14 (-0,25 a -0,04)	-0,17 (-0,33 a 0,00)	NA	NA	NA	-0,29 (-0,47 a -0,11)	NA	NA	-0,29 (-0,42 a -0,16)	NA	NA	NA	NA	-0,39 (-0,51 a -0,27)
-0,23 (-0,58 a 0,12)	-0,06 (-0,22 a 0,10)	Amisulprida	NA	NA	NA	-0,01 (-0,23 a 0,21)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,26 (-0,59 a 0,07)	-0,09 (-0,24 a 0,05)	-0,03 (-0,24 a 0,17)	Perfenazina	NA	NA	0,00 (-0,16 a 0,16)	NA	NA	NA	NA	-0,16 (-0,32 a 0,00)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,30 (-0,49 a -0,11)
-0,28 (-0,78 a 0,23)	-0,11 (-0,51 a 0,29)	-0,05 (-0,47 a 0,38)	-0,02 (-0,43 a 0,40)	Clozapina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,37 (-0,82 a 0,07)	NA	NA	NA	NA	-0,11 (-0,56 a 0,33)
-0,29 (-0,61 a 0,03)	-0,12 (-0,21 a -0,03)	-0,06 (-0,22 a 0,10)	-0,03 (-0,17 a 0,12)	-0,01 (-0,42 a 0,39)	Risperidona	NA	NA	NA	NA	NA	-0,16 (-0,31 a 0,01)	-0,12 (-0,38 a 0,14)	-0,16 (-0,32 a -0,01)	NA	NA	NA	NA	NA	-0,30 (-0,48 a -0,12)
-0,33 (-0,67 a 0,01)	-0,16 (-0,28 a -0,04)	-0,10 (-0,29 a 0,10)	-0,07 (-0,25 a 0,12)	-0,05 (-0,46 a 0,36)	-0,04 (-0,18 a 0,11)	Aripiprazol	NA	NA	NA	NA	-0,12 (-0,23 a 0,00)	-0,09 (-0,48 a 0,31)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,33 (-0,82 a 0,16)	-0,16 (-0,54 a 0,22)	-0,10 (-0,51 a 0,30)	-0,07 (-0,47 a 0,33)	-0,05 (-0,60 a 0,49)	-0,04 (-0,42 a 0,34)	Zotepina	NA	NA	NA	NA	-0,11 (-0,46 a 0,25)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,42 (-0,71 a -0,13)	-0,25 (-0,38 a -0,12)	-0,19 (-0,38 a 0,01)	-0,16 (-0,32 a 0,00)	-0,14 (-0,55 a 0,27)	-0,13 (-0,27 a 0,01)	-0,09 (-0,27 a 0,08)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-0,14 (-0,32 a 0,04)
-0,44 (-0,78 a -0,10)	-0,27 (-0,39 a -0,14)	-0,21 (-0,40 a -0,01)	-0,18 (-0,36 a 0,01)	-0,16 (-0,57 a 0,25)	-0,15 (-0,29 a 0,00)	-0,11 (-0,21 a -0,01)	Haloperidol	-0,02 (-0,19 a 0,16)	Quetiapina	-0,01 (-0,20 a 0,18)	NA	NA	NA	-0,05 (-0,17 a 0,06)	NA	NA	NA	NA	NA
-0,45 (-0,80 a -0,10)	-0,28 (-0,44 a -0,11)	-0,22 (-0,43 a -0,01)	-0,19 (-0,39 a 0,02)	-0,17 (-0,60 a 0,26)	-0,16 (-0,30 a -0,02)	-0,12 (-0,31 a 0,07)	-0,03 (-0,22 a 0,17)	-0,03 (-0,22 a 0,17)	-0,12 (-0,52 a 0,29)	-0,01 (-0,20 a 0,18)	Paliperidona	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,49 (-0,85 a -0,13)	-0,32 (-0,49 a -0,15)	-0,26 (-0,49 a -0,04)	-0,23 (-0,45 a -0,01)	-0,21 (-0,64 a 0,22)	-0,20 (-0,39 a -0,02)	-0,16 (-0,32 a -0,01)	-0,07 (-0,28 a 0,14)	-0,07 (-0,28 a 0,14)	-0,16 (-0,53 a 0,21)	-0,05 (-0,17 a 0,06)	-0,04 (-0,27 a 0,18)	Iloperidona	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
-0,50 (-0,84 a -0,16)	-0,33 (-0,45 a -0,21)	-0,27 (-0,47 a -0,07)	-0,24 (-0,42 a -0,05)	-0,22 (-0,62 a 0,18)	-0,20 (-0,39 a -0,02)	-0,17 (-0,34 a 0,00)	-0,06 (-0,23 a 0,11)	-0,08 (-0,26 a 0,10)	-0,17 (-0,56 a 0,22)	-0,06 (-0,23 a 0,11)	-0,05 (-0,25 a 0,15)	-0,01 (-0,21 a 0,19)	Asenapina	-0,20 (-0,64 a 0,23)	NA	NA	NA	NA	0,26 (-0,18 a 0,70)
-0,54 (-0,87 a -0,22)	-0,37 (-0,49 a -0,26)	-0,31 (-0,50 a -0,12)	-0,28 (-0,44 a -0,12)	-0,27 (-0,66 a 0,13)	-0,25 (-0,39 a -0,12)	-0,22 (-0,38 a -0,05)	-0,12 (-0,27 a 0,06)	-0,12 (-0,28 a 0,03)	-0,21 (-0,61 a 0,18)	-0,11 (-0,27 a 0,06)	-0,10 (-0,29 a 0,10)	-0,05 (-0,25 a 0,15)	-0,05 (-0,21 a 0,12)	-0,05 (-0,25 a 0,15)	Ziprasidona	NA	NA	NA	NA

El campo inferior izquierdo presenta los resultados del metaanálisis en red; el campo superior derecho presenta los resultados de los metaanálisis por pares. Los tratamientos están ordenados según su estimación puntual en comparación con la olanzapina. Cada celda proporciona la diferencia de medias estandarizada y el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95% de una comparación (tratamiento en la columna vs. tratamiento en la fila para el metaanálisis en red; tratamiento en la fila vs. tratamiento en la columna para el metaanálisis por pares). Las negritas indican IC del 95%, excluyendo los efectos opuestos. Nótese que en la Figura 2 la olanzapina fue siempre la referencia, lo que explica por qué en esa figura y en el texto el signo de todas las comparaciones con olanzapina fue siempre +, excepto para la lurasidona. Para los resultados del metaanálisis en red, los colores de fondo de las celdas reflejan la confianza en las estimaciones, representando el gris oscuro una confianza baja y el blanco una confianza muy baja. NA, no disponible.

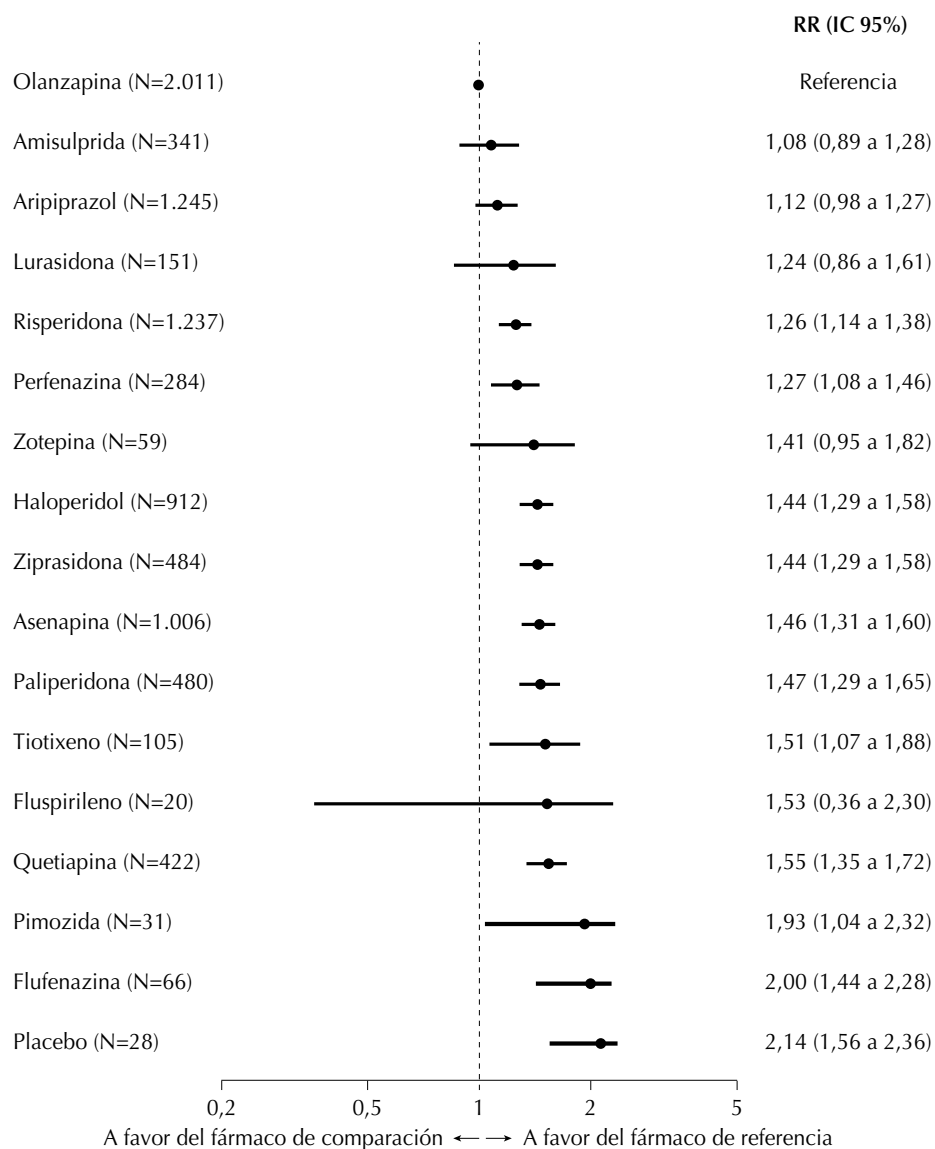


Figura 3 Diagrama de bosque para la interrupción del estudio por cualquier causa. Se utilizó olanzapina como referencia. Los números entre paréntesis corresponden a los participantes en los ensayos. RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza.

en embudo ajustados a la comparación no sugirieron efectos de ensayos pequeños (ver información complementaria).

que los efectos opuestos sean poco probables (ver Figura 3 y la información complementaria).

Interrupción por cualquier causa

Con respecto a la interrupción por cualquier causa, basándose en 26 ECA y 8.882 participantes, olanzapina fue superior a flufenazina (RR=2,00; IC 95%: 1,44-2,28), pimozida (RR=1,93; IC 95%: 1,04-2,32), quetiapina (RR=1,55; IC 95%: 1,35-1,72), fluspirileno (RR=1,53; IC 95%: 0,36-2,30), tiotixeno (RR=1,51; IC 95%: 1,07-1,88), paliperidona (RR=1,47, IC 95%: 1,29-1,65), asenapina (RR=1,46; IC 95%: 1,31-1,60), ziprasidona (RR=1,44; IC 95%: 1,29-1,58), haloperidol (RR=1,44; IC 95%: 1,29-1,58), zotepina (RR=1,41; IC 95%: 0,95-1,82) y perfenazina (RR=1,27; IC 95%: 1,08-1,46). Amisulprida, aripiprazol y risperidona también fueron superiores a otros antipsicóticos, con IC del 95% que hacen

Síntomas positivos y negativos

Los resultados relativos a los síntomas positivos y negativos, basados en 14 ECA con 6.155 participantes, fueron similares a los de los síntomas generales.

En cuanto a los síntomas positivos, olanzapina fue más eficaz que clorpromazina (DME=0,51; IC 95%: 0,09-0,93), ziprasidona (DME=0,37; IC 95%: 0,21-0,54), paliperidona (DME=0,32; IC 95%: 0,12-0,52), asenapina (DME=0,27; IC 95%: 0,14-0,41), zotepina (DME=0,19; IC 95%: -0,19 a 0,56), y aripiprazol (DME=0,18; IC 95%: 0,05-0,31). No se dispuso de datos sobre perfenazina, clozapina e iloperidona. Basándose en un único estudio²⁴, desconectado de la red, la lurasidona mejoró los síntomas

positivos más que la quetiapina (ver información complementaria).

En cuanto a los síntomas negativos, olanzapina fue más eficaz que clorpromazina (DME=2,35; IC 95%: 1,84-2,87), ziprasidona (DME=0,33; IC 95%: 0,17-0,50), haloperidol (DME=0,27; IC 95%: 0,14-0,40), asenapina (DME=0,22; IC 95%: 0,08-0,35), y risperidona (DME=0,21; IC 95%: 0,07-0,34). Nuevamente, no se dispuso de datos sobre perfenazina, clozapina e iloperidona (ver información complementaria).

La clorpromazina tuvo la reducción más baja de los síntomas, pero los resultados se basaron en un único estudio pequeño²⁵ con solo 50 participantes.

Síntomas depresivos

Con respecto a los síntomas depresivos, se dispuso de 11 ECA y 6.686 participantes para el metaanálisis en red. La mayoría de los resultados fueron inciertos según los IC del 95%. La lurasidona parecía ser más eficaz que otros fármacos, pero estos resultados procedían del único ECA mencionado anteriormente que la comparaba con la quetiapina²⁴, y la evidencia restante era indirecta (ver información complementaria).

Calidad de vida y funcionamiento social

Ocho ECA con 2.949 participantes no mostraron diferencias claras en la calidad de vida (ver información complementaria). No hubo comparaciones inconsistentes según la prueba SIDE²⁰, pero la prueba de interacción diseño-por-tratamiento sugirió cierta inconsistencia de la red global ($p=0,092$)²⁶. Asimismo, en 5 ECA con 1.390 participantes, no hubo diferencias claras en el funcionamiento social (ver información complementaria).

Aumento de peso

Con respecto al aumento de peso, hubo una heterogeneidad baja a moderada (tau común = 1,05), y la red basada en 16 ECA con 7.542 participantes no fue consistente (12,5% de comparaciones inconsistentes, prueba de interacción diseño-por-tratamiento: $p=0,0002$). Por lo tanto, solo se presentan los resultados de los metaanálisis por pares que comparan olanzapina con otros antipsicóticos.

La olanzapina produjo más aumento de peso que todos los demás antipsicóticos. Las DM fluctuaron entre -4,58 kg (IC 95%: -5,33 a -3,83) vs. ziprasidona, -3,90 kg (IC 95%: -6,73 a -1,08) vs. perfenazina, -3,76 (IC 95%: -4,89 a -2,63) vs. quetiapina, -3,37 (IC 95%: -7,21 a 0,47) vs. haloperidol, -3,30 (IC 95%: -4,20 a -2,40) vs. asenapina, -3,16 (IC 95%: -4,06 a -2,26) vs. aripiprazol, -2,37 (IC 95%: -3,70 a -1,03) vs. risperidona, y -2,30 (IC 95%: -3,35 a -1,25) vs. amisulprida (ver Figura 4 y la información complementaria).

Medicación antiparkinsoniana

En cuanto al uso de medicación antiparkinsoniana, se obtuvieron datos de 14 ECA con 7.794 participantes. Aripiprazol (RR=0,71; IC 95%: 0,54-0,96) y quetiapina (RR=0,56; IC 95%:

0,29-1,04) superaron a olanzapina. Zotepina (RR=0,92; IC 95%: 0,43-1,85; N=59) fue casi tan propensa como la olanzapina a asociarse con el uso de esa medicación, mientras que amisulprida (RR=1,32; IC 95%: 0,90-1,89), risperidona (RR=1,57; IC 95%: 1,27-1,94), paliperidona (RR=1,59; IC 95%: 1,13-2,18), ziprasidona (RR=1,59; IC 95%: 1,11-2,23), perfenazina (RR=1,63; IC 95%: 1,07-2,40), haloperidol (RR=2,35; IC 95%: 1,87-2,92) y asenapina (RR=3,05; IC 95%: 1,51-5,10) se asociaron a un mayor consumo (ver también información complementaria).

Acatisia

En 16 ECA con 7.916 participantes, paliperidona (RR=0,82; IC 95%: 0,50-1,48), amisulprida (RR=0,95; IC 95%: 0,54-1,69), quetiapina (RR=1,03; IC 95%: 0,58-1,79) y aripiprazol (RR=1,09; IC 95%: 0,78-1,52) se asociaron aproximadamente con el mismo riesgo de acatisia que la olanzapina. Risperidona (RR=1,32; IC 95%: 0,96-1,81), perfenazina (RR=1,34; IC 95%: 0,76-2,30), ziprasidona (RR=1,43; IC 95%: 0,97-2,06), haloperidol (RR=2,39; IC 95%: 1,72-3,27), asenapina (RR=2,57; IC 95%: 1,54-4,12) y lurasidona (RR=4,69; IC 95%: 1,21-11,01) se asociaron con un mayor riesgo. Los resultados de risperidona, perfenazina y ziprasidona fueron dudosos, porque los IC del 95% dejaban alguna posibilidad de efecto opuesto. El IC del 95% para lurasidona vs. olanzapina fue muy amplio. Los resultados sobre flufenazina, trifluoperazina, tiotixeno y tioridazina fueron desconectados de la red (ver también información complementaria).

Nivel de prolactina sérica

La red de 10 ECA y 5.152 participantes no fue consistente (20% de bucles inconsistentes, tau común = 6,15; prueba de interacción diseño-por-tratamiento: $p=0,001$). Según los metaanálisis por pares, varios fármacos se asociaron con niveles medios de prolactina inferiores a los de olanzapina: aripiprazol (DM=-8,89 ng/ml; IC 95%: -14,87 a -2,91), asenapina (DM=4,00 ng/ml; IC 95%: -7,68 a -0,32), y quetiapina (DM=-3,20; IC 95%: -6,81 a 0,41). Ziprasidona (DM=2,36; IC 95%: -0,75 a 5,48), perfenazina (DM=6,50; IC 95%: 2,42-10,58), haloperidol (DM=7,36; IC 95%: 0,52-14,20) y risperidona (DM=30,50; IC 95%: 19,36-41,65) se asociaron con niveles medios de prolactina superiores a los de olanzapina (ver también información complementaria).

Prolongación del QTc

En el metaanálisis en red de 7 ECA con 4.060 participantes, paliperidona (DM=-2,22 mseg; IC 95%: -7,13 a 2,68), risperidona (DM=-0,12 mseg; IC 95%: -3,94 a 3,69), asenapina (DM=0,40 mseg; IC 95%: -1,83 a 2,63), perfenazina (DM=0,68 mseg; IC 95%: -4,10 a 5,46) y ziprasidona (DM=0,71 mseg; IC 95%: -1,98 a 3,39) se asociaron a una prolongación media del QTc similar a la observada con olanzapina. Los valores para amisulprida (DM=5,00 mseg; IC 95%: -1,81 a 11,81), quetiapina (DM=5,18 mseg; IC 95%: 0,55-9,81) y lurasidona (DM=8,38 mseg; IC 95%: -0,03 a 16,79) fueron un poco mayores, pero los IC del 95% fueron amplios e incluyeron efectos opuestos para lurasidona y amisulprida. Los datos sobre aripiprazol y haloperidol se desconectaron de la red (ver también información complementaria).

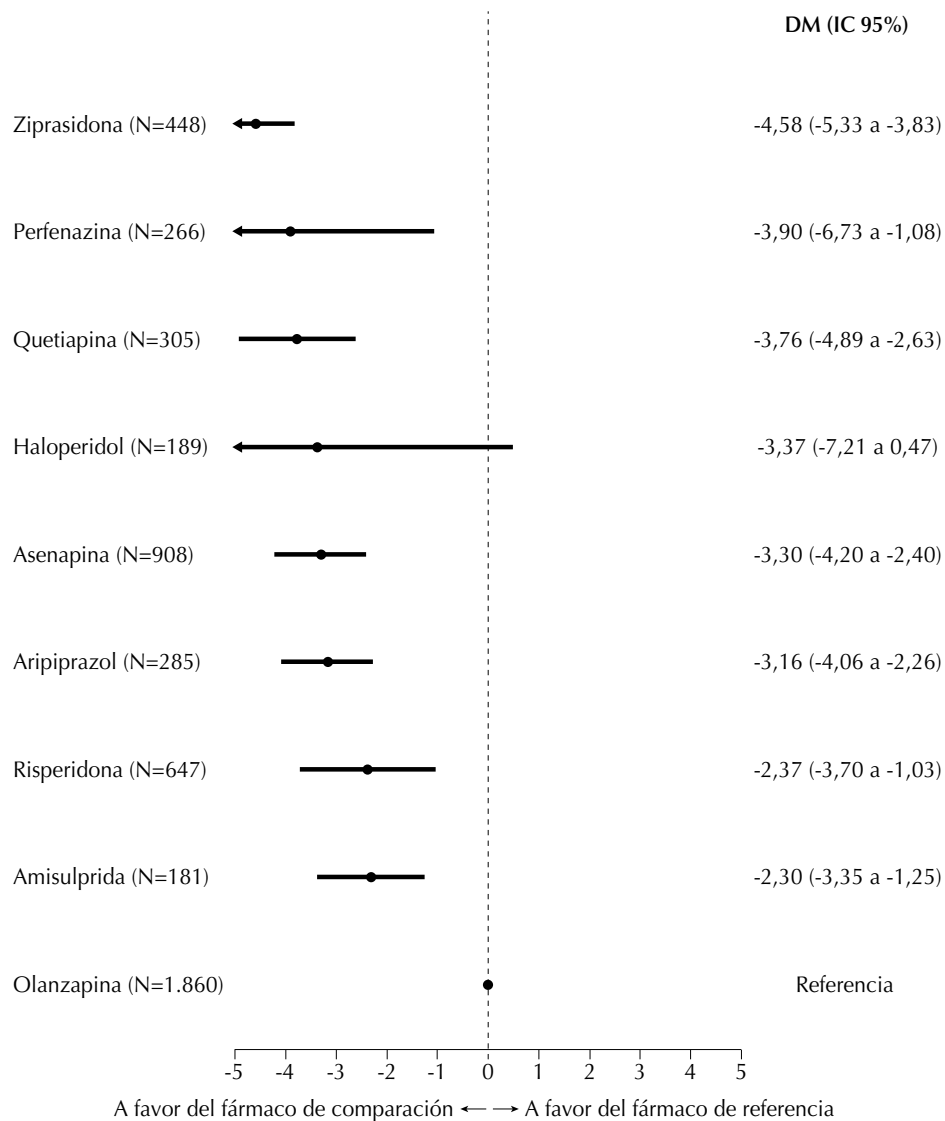


Figura 4 Diagrama de bosque para el aumento de peso (metaanálisis por pares). Los números entre paréntesis corresponden a los participantes en los ensayos. DM, diferencia de medias; IC, intervalo de confianza.

Sedación

El metaanálisis en red de 16 ECA con 8.096 participantes no indicó diferencias claras entre los antipsicóticos, porque casi todos los resultados tenían amplios IC del 95%. La única excepción fue el aripiprazol, que tuvo menos riesgo de sedación que la olanzapina (RR=0,58; IC 95%: 0,38-0,86) y otros fármacos. Los datos sobre flufenazina, fluspirileno, clorpromazina, tioridazina y tiotixeno se desconectaron de la red (ver también información complementaria).

DISCUSIÓN

Es una crítica importante que la mayoría de los ensayos con fármacos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia aguda duren solo seis semanas, aunque estos fármacos por lo general deben tomarse durante mucho más tiempo. Los estudios de prevención de

recídas en pacientes en remisión o estables no pueden llenar este vacío, porque se realizan en una fase diferente de la enfermedad, tienen resultados diferentes y suelen seguir diseños de retirada del fármaco^{5,6}. En este metaanálisis en red, se examinaron estudios en pacientes inicialmente sintomáticos con esquizofrenia que posteriormente fueron objeto de seguimiento durante al menos seis meses.

El resultado principal fue que la olanzapina es más eficaz que otros FGA y SGA, con estimaciones puntuales de DME entre muy pequeñas (0,12 vs. risperidona) y pequeñas o medianas (0,37 vs. ziprasidona), y se asocia con la tasa más baja de interrupción por cualquier causa. Los resultados fueron robustos en los análisis de sensibilidad (en el análisis en el que se excluyeron los estudios del fabricante de olanzapina, algunas diferencias dejaron de ser claras, pero su dirección siguió siendo la misma que en el análisis principal). Por otra parte, en los metaanálisis por pares, el impacto de la olanzapina en lo que respecta al aumento de peso fue superior al de todos los demás antipsicóticos, con una DM que fluctuó entre

-4,58 kg en comparación con ziprasidona y -2,30 kg en comparación con amisulprida.

La olanzapina se situó entre los fármacos más eficaces en los metaanálisis en red recientes en estudios de fase aguda a corto plazo, y en estudios de prevención de recaídas a largo plazo^{2,6}. También fue superior a otros antipsicóticos en varios ensayos que duraron entre 14 y 22 semanas^{27,28} y, por tanto, no se incluyeron ni en el metaanálisis en red actual de ensayos de fase aguda largos ni en el análisis anterior de ECA de fase aguda corto². También debe mencionarse la superioridad de este fármaco frente a otros antipsicóticos en tres grandes ensayos de 6 meses de duración, que fueron excluidos porque se realizaron en pacientes con predominio de síntomas depresivos²⁹ o negativos^{30,31}. La olanzapina, por tanto, parece ser un fármaco antipsicótico particularmente eficaz en las diferentes fases del tratamiento de la esquizofrenia.

Sin embargo, la diferencia entre olanzapina y risperidona con respecto al cambio en los síntomas generales fue estadísticamente significativa pero muy pequeña (DME=0,12), y las diferencias entre olanzapina vs. amisulprida y perfenazina no fueron significativas (DME de 0,06 y 0,09, respectivamente). La perfenazina es un importante FGA, porque induce menos síntomas extrapiramidales que el haloperidol y poco aumento de peso, pero los datos relativos a este fármaco proceden casi en su totalidad del estudio CATIE²². Se trata de un ensayo muy amplio e independiente de la industria, pero si solo se dispone de un estudio, es necesario replicarlo. Los resultados sobre clozapina (38 participantes), zotepina (59 participantes) y todos los FGA excepto haloperidol y perfenazina no son interpretables, ya que había muy pocos datos disponibles.

La lurasidona se situó (de forma no significativa) por encima de la olanzapina en eficacia general (Figura 2). Sin embargo, solo se examinó en un único ECA en el que fue superior a la quetiapina²⁴. Así pues, su diferencia con respecto a otros fármacos distintos de la quetiapina se derivó en su totalidad de evidencia indirecta, y la confianza en estos resultados fue a menudo muy baja.

Tomando en conjunto la evidencia actual y anterior, la risperidona y la amisulprida pueden considerarse actualmente las mejores alternativas a la olanzapina en cuanto a eficacia en pacientes con esquizofrenia.

Los resultados del análisis de efectos secundarios coincidieron con los hallazgos anteriores^{2,5,6}. Risperidona y paliperidona producen el mayor aumento de prolactina, y los agonistas parciales de la dopamina son los más benignos en este sentido^{2,5,6}. Los FGA de alta potencia, como el haloperidol, causan la mayoría de los efectos secundarios extrapiramidales. El principal problema de la olanzapina es el aumento de peso, que es superior al de todos los antipsicóticos con los que se ha comparado. Este efecto secundario es particularmente relevante porque se asocia a eventos cardiovasculares y puede aumentar la mortalidad a largo plazo³². Por tanto, la olanzapina no es un fármaco que pueda recomendarse sin reservas para todos los pacientes. Es preferible optar por antipsicóticos más benignos, si existe la opción; y, en caso de que se utilice olanzapina, debe considerarse la monitorización de los factores de riesgo cardiovascular, así como medidas para contrarrestar el aumento de peso. La metformina adyuvante obtuvo la mejor evidencia en una revisión Cochrane³³, y las intervenciones sobre el estilo de vida, como la dieta y la actividad física, también resultaron eficaces³⁴.

Nuestro análisis tiene limitaciones. En primer lugar, en comparación con nuestro reciente metaanálisis de ensayos a corto plazo², la base de datos actual es más pequeña. Sin embargo, el número de participantes fue sustancial. Para varios fármacos se disponía de

más de 1.000 participantes para el resultado primario, un umbral que hace que los resultados sean sólidos³⁵. Por el contrario, clozapina, zotepina y lurasidona tenían aproximadamente 100 participantes o menos, y los FGA distintos de haloperidol y perfenazina no estaban conectados a la red o no contaban con ningún dato.

En segundo lugar, la calidad de vida y el funcionamiento social son resultados a largo plazo particularmente importantes, pero la evidencia es demasiado escasa para permitir recomendaciones firmes. En tercer lugar, había varias comparaciones que quedaban fuera de las redes generales. Por último, la confianza en la evidencia fue en general moderada o baja según nuestra evaluación con CINeMA²³.

Concluimos que la olanzapina es más eficaz que otros antipsicóticos en el tratamiento a largo plazo de pacientes con esquizofrenia aguda. Su eficacia superior debe sopesarse teniendo en cuenta su riesgo de aumento de peso y, cuando se utiliza, parece aconsejable el seguimiento de los factores de riesgo cardiovascular, así como el inicio de las medidas preventivas pertinentes.

AGRADECIMIENTOS

S. Leucht y J. Schneider-Thoma son primeros autores conjuntos, y G. Salanti y J.M. Davis son últimos autores conjuntos de este estudio. Los autores agradecen a F. Shokraneh la búsqueda bibliográfica, y a S. Siafis, J. Tiang y M. Qin su ayuda en la selección de estudios. El proyecto fue financiado por el Ministerio de Educación e Investigación alemán (beca nº FKZ01KG1406). La información complementaria sobre el estudio está disponible en <https://ebmmp.org/fileadmin/resources/files/00eAppendixAll.pdf>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96.
2. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939-51.
3. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
4. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry* 2010;25:S12-21.
5. Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F et al. Oral and long-acting antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia-spectrum disorders: a network meta-analysis of 92 randomized trials including 22,645 participants. *World Psychiatry* 2022;21:295-307.
6. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dorries C et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;399:824-36.
7. Leucht S, Huhn M, Rothe P et al. Which are the most important first-generation antipsychotic drugs? Survey of international schizophrenia experts. *NPJ Schizophr* 2016;2:25.
8. Leucht S, Davis JM. Which first-generation antipsychotics should be "re-purposed" for the treatment of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022;272:1-3.
9. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-93.
10. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 6.1. www.training.cochrane.org/handbook.
11. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
12. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.

13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
14. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2693-702.
15. Leucht S, Chaimani A, Krause M et al. The response of schizophrenia subgroups to different antipsychotic drugs: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2022;9:884-93.
16. Burschinski A, Schneider-Thoma J, Chiocchia V et al. Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with anti-psychotics: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2023;22:116-28.
17. Rucker G, Krahn U, König J et al. Package 'netmeta': network meta-analysis using frequentist methods. mran.revolutionanalytics.com.
18. Rhodes KM, Turner RM, Higgins JP. Empirical evidence about inconsistency among studies in a pair-wise meta-analysis. *Res Synth Methods* 2016;7:346-70.
19. 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.
20. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
21. Higgins JP, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
22. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
23. 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:e1003082.
24. Loebel A, Cucchiaro J, Xu J et al. Effectiveness of lurasidone vs. quetiapine XR for relapse prevention in schizophrenia: a 12-month, double-blind, non-inferiority study. *Schizophr Res* 2013;147:95-102.
25. Singam AP, Mamarde A, Behere PB. A single blind comparative clinical study of the effects of chlorpromazine and risperidone on positive and negative symptoms in patients of schizophrenia. *Indian J Psychol Med* 2011;33:134-40.
26. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130-7.
27. Dossenbach MRK, Folnegovic-Smalc V, Hotujac L et al. Double-blind, randomized comparison of olanzapine versus fluphenazine in the long-term treatment of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:311-8.
28. Tran PV, Tollefson GD, Sanger TM et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. Acute and long-term therapy. *Br J Psychiatry* 1999;174:15-22.
29. Kinon BJ, Lipkovich I, Edwards SB et al. A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder in patients with prominent depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:157-62.
30. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:36-45.
31. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:453-61.
32. Fleischhacker WW, Cetkovich-Bakmas M, De Hert M et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *J Clin Psychiatry* 2008;69:514-9.
33. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA et al. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;10:CD013337.
34. Bradley T, Campbell E, Dray J et al. Systematic review of lifestyle interventions to improve weight, physical activity and diet among people with a mental health condition. *Syst Rev* 2022;11:198.
35. Trikalinos TA, Churchill R, Ferri M et al. Effect sizes in cumulative meta-analyses of mental health randomized trials evolved over time. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1124-30.

DOI:10.1002/wps.21089

Cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la ONU para la salud mental: por qué es fundamental darles mayor prioridad y un seguimiento adecuado del progreso

El Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3 de las Naciones Unidas (ONU), adoptado por todas las naciones del mundo en 2015, es “garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”. Por primera vez, los objetivos globales incluían explícitamente la salud mental: en el punto 3.4, los países acordaron “promover la salud mental y el bienestar” mediante la prevención y el tratamiento para reducir un tercio la mortalidad prematura, y en el punto 3.5 los países se comprometieron a “reforzar la prevención y el tratamiento del abuso de sustancias”.

Sin embargo, a medio camino de la fecha límite de 2030 para alcanzar los ODS, la evidencia disponible sugiere que no estamos en camino de cumplir ni siquiera estos importantes pero modestos objetivos. A pesar de haber dado el primer paso para crear objetivos de salud mental, la ONU solo ha estado midiendo un indicador de resultados de salud mental, la tasa de mortalidad por suicidio, y las estadísticas oficiales de seguimiento muestran que las tasas globales de suicidio disminuyeron solo un 3% entre 2015 y 2019 (el año más reciente para el que se dispone de datos)¹, demasiado despacio para alcanzar el objetivo de reducción de un tercio.

Acelerar la reducción de los suicidios requiere que apoyemos y supervisemos los avances en el acceso a la atención preventiva. Sin embargo, en la actualidad, la comunidad mundial no solo no está cumpliendo la meta de reducción de suicidios de los ODS, sino que tampoco está midiendo si las personas pueden acceder a los servicios que podrían marcar la diferencia. El punto 3.8 de los ODS prevé el logro de la cobertura sanitaria universal, mientras que otras metas se centran en el desarrollo del personal sanitario y el acceso a medicamentos esenciales. Sin embargo, la medición de estos objetivos por parte de la ONU pasa por alto cuestiones fundamentales para mejorar los resultados en materia de salud mental: ¿cubren los sistemas sanitarios de los países no solo los servicios de salud física, sino también los de salud mental, incluido el tratamiento de la depresión? ¿Cuál es la solidez del personal de salud mental? ¿Cuál es la disponibilidad de los medicamentos esenciales para la depresión y otras enfermedades mentales?

El indicador 3.b.3 de los ODS mide la proporción de centros sanitarios que disponen de “un conjunto básico de medicamentos esenciales pertinentes”, pero no tiene en cuenta específicamente los tratamientos para la salud mental. Del mismo modo, el indicador sobre “densidad y distribución del personal sanitario” incluye datos sobre médicos, enfermeros y personal farmacéutico y de laboratorio, pero no específicamente sobre los proveedores de atención de salud mental.

Este descuido es llamativo, dado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la depresión como el “mayor contribuyente individual a la discapacidad global”¹, y la investigación ha demostrado que las afecciones mentales son causa del 13% de los años de vida ajustados en función de la discapacidad². La inadecuada atención a la salud mental es aún más preocupante en el contexto de estudios previos que documentan disparidades entre los servicios de salud mental y física. A nivel mundial, el gasto medio del gobierno en servicios de salud mental representa solo el 2,1% del gasto sanitario total³. Según estimaciones anteriores de la OMS, solo hay 13 trabajadores de salud mental por cada 100.000 habitantes³,

frente a los aproximadamente 620 trabajadores sanitarios totales⁴, lo que deja claro que el desarrollo del personal de salud mental requiere mayor atención. Además, el Atlas de Salud Mental más reciente de la OMS, que informa sobre un subconjunto de países cada tres años, indicó que solo alrededor de la mitad de los estados miembros cubrían la salud mental en sus programas nacionales de seguro³. Sin embargo, la ONU ha pasado por alto la oportunidad de medir periódicamente el progreso global en estas áreas como parte del seguimiento de los ODS, a pesar de haber demostrado la viabilidad de hacerlo para otras cuestiones sanitarias urgentes.

De hecho, la comunidad mundial ya realiza un seguimiento efectivo de otras áreas, acelerando el progreso. Los anteriores esfuerzos globales para mejorar el seguimiento de la cobertura de salud materna dieron lugar a la recopilación sistemática de datos a nivel nacional sobre el número de visitas prenatales, uso de anti-conceptivos modernos y presencia de una comadrona cualificada y, aunque queda mucho trabajo por hacer, las tasas mundiales de mortalidad materna se redujeron un 38% entre 2000 y 2017⁵. Asimismo, los esfuerzos realizados en el pasado para medir el acceso mundial a las vacunas han recopilado datos anuales detallados de todos los países sobre la financiación, cobertura y políticas de inmunización, lo que respalda los aumentos sustanciales en la aceptación de vacunas que salvan vidas a nivel mundial. Si todos los países prestaran la misma atención a los servicios de salud mental –calidad, acceso y asequibilidad– podríamos alcanzar las metas de los ODS relativas al suicidio y el abuso de sustancias, mejorando al mismo tiempo la prevención y el tratamiento de una amplia gama de enfermedades mentales.

Sin duda, el acceso a la atención de salud mental y a la medicación no son los únicos factores que influyen en el riesgo de suicidio; los factores sociales y ambientales –incluida la pérdida del empleo, normas discriminatorias, aislamiento y acceso a medios letales– contribuyen de forma importante a los intentos de suicidio y a las muertes por esta causa⁶. No obstante, unos servicios de salud mental y unos tratamientos farmacológicos adecuados son esenciales para abordar los factores biológicos, psicológicos y clínicos que influyen de forma independiente en el riesgo de suicidio.

Además, los ODS proporcionan un marco no solo para mejorar la prevención y tratamiento de las enfermedades mentales, sino también para mejorar la calidad de vida de las personas que las padecen. Como reconoce la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, tanto los trastornos mentales como los físicos no suelen ser discapacitantes de por sí, pero pueden limitar la plena participación en función del entorno social y del grado de discriminación frente a la inclusión.

A través del ODS 4, los países acordaron “garantizar una educación de calidad inclusiva y equitativa” y reducir las disparidades en función de la discapacidad y otras medidas. Tanto los objetivos relativos al trabajo digno (ODS 8) como a la desigualdad (ODS 10) también reconocen la plena igualdad de las personas con discapacidad y la responsabilidad de los países de defender la igualdad de derechos y la plena inclusión. El punto 8.5 insta explícitamente a “lograr el empleo pleno y productivo y el trabajo digno para...

personas con discapacidad”. Del mismo modo, el indicador 10.3.1 mide la proporción de población que ha sufrido discriminación por su condición de discapacidad en el último año.

Sin embargo, en la actualidad, tanto en lo que respecta al trabajo como a la educación, los jóvenes y adultos con enfermedades mentales o discapacidades intelectuales se enfrentan a uno de los mayores índices de estigmatización y exclusión⁷. Sin embargo, el proceso de seguimiento de los ODS ha recogido pocos datos sobre el acceso a una educación de calidad para los niños con discapacidad en general, y aún menos sobre la experiencia de los niños con problemas de salud mental. Mientras tanto, los datos disponibles de otras fuentes sugieren que tenemos mucho camino por recorrer: nuestro estudio de las políticas en 193 países reveló que más de un tercio ni siquiera garantizan la educación integrada junto con apoyos individualizados para niños con discapacidad, y mucho menos abordan específicamente las necesidades de los niños con trastornos de salud mental⁸.

En lo que respecta al empleo, los indicadores de los ODS exigen un seguimiento de los salarios medios y tasas de desempleo de los trabajadores con discapacidad, pero actualmente solo se dispone de datos sobre este último aspecto; asimismo, aunque el indicador 10.2.1 exige datos sobre la desigualdad de ingresos por discapacidad, actualmente no se dispone de mediciones. Además, no hay esfuerzos específicos para supervisar las mejoras en el empleo inclusivo para personas con problemas de salud mental. Una vez más, estas lagunas son preocupantes, dadas otras investigaciones que indican que muchos países se quedan cortos: los datos de nuestro centro muestran que, en 2021, solo el 46% de los países de todo el mundo garantizaba explícitamente adaptaciones razonables para trabajadores con discapacidad mental y/o intelectual⁹.

No es demasiado tarde para que los ODS brinden la oportunidad de acelerar los progresos en la prevención de la mala salud mental, el tratamiento de los trastornos mentales y la mejora de la calidad de vida de personas que padecen trastornos mentales. Para ello, sin embargo, necesitamos medir anualmente no solo la tasa de mortalidad por suicidio, sino también la cobertura integral

de los servicios de salud mental en los sistemas nacionales de salud; la densidad del personal para la atención de salud mental; la accesibilidad de los tratamientos esenciales de salud mental; y la medida en que los países están garantizando la plena inclusión de las personas con enfermedades mentales en la educación y el empleo. Solo priorizando y haciendo un seguimiento específico de los avances en la prevención, tratamiento e igualdad de derechos en salud mental podremos crear un mundo en el que la satisfacción de las necesidades de salud mental no sea un suceso tardío, en el que se elimine la discriminación explícita e implícita y en el que todas las personas puedan llevar una vida plena y saludable.

Jody Heymann, Aleta Sprague

Fielding School of Public Health, University of California Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. SDG indicators. <https://unstats.un.org/sdgs/dataportal/database>.
2. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. *Lancet Psychiatry* 2016;3:171-8.
3. World Health Organization. *Mental health atlas 2020*. Geneva: World Health Organization, 2021.
4. World Health Organization. *Health workforce requirements for universal health coverage and the sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization, 2016.
5. UN International Children's Emergency Fund (UNICEF). *Maternal mortality*. 2019. <https://data.unicef.org>.
6. World Health Organization. *Preventing suicide: a global imperative*. Geneva: World Health Organization, 2014.
7. World Health Organization. *World report on disability*. Geneva: World Health Organization, 2011.
8. Waisath W, McCormack M, Stek S et al. *Int J Incl Educ* 2022; doi: 10.1080/13603116.2022.2058623.
9. Heymann J, Wong E, Waisath W. *WORLD Policy Analysis Center. Disability data-base*, 2023. www.worldpolicycenter.org.

DOI:10.1002/wps.21090

(Heymann J, Sprague A. Meeting the UN Sustainable Development Goals for mental health: why greater prioritization and adequately tracking progress are critical. World Psychiatry 2023;22:325–326)

Las intervenciones de mejora cognitiva son eficaces para la esquizofrenia: ¿por qué no proporcionarlas de forma precoz?

En los últimos años ha habido un optimismo considerable en la atención de los trastornos psicóticos de curso precoz, como refleja la rápida implantación de servicios de atención especializada coordinada (CSC) en todo el mundo en el contexto de un progreso constante de los estándares de atención. Aunque se observan beneficios tempranos con las intervenciones de CSC, es posible que estos resultados no se mantengan. En un amplio estudio de seguimiento de 10 años (N=347), se observó que el grupo asignado a intervención temprana tenía una menor utilización general de días cama psiquiátrica (lo que sugiere una menor psicosis). Sin embargo, hubo pocas diferencias con respecto al grupo de tratamiento habitual en cuanto a la mejora de los resultados funcionales a largo plazo, como los relacionados con la vida independiente, las relaciones o el trabajo¹. Existe una clara necesidad de examinar los elementos críticos de la atención que mejorarían los resultados a largo plazo en la psicosis de curso temprano².

Las deficiencias cognitivas son una característica fundamental de la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados. Están presentes en la gran mayoría de pacientes, tienden a persistir antes, durante y después de los episodios psicóticos, y predicen con solidez los resultados. También están estrechamente relacionadas con

los procesos neurobiológicos subyacentes y las bases genéticas de la enfermedad. Existen pruebas sólidas de que los tratamientos de mejora cognitiva son eficaces para mejorar las disfunciones cognitivas y la capacidad funcional en la esquizofrenia. Las mejoras son mayores cuando se integran en un modelo de atención coordinada que incluye otros programas de rehabilitación psicosocial, y cuando se realizan esfuerzos para facilitar la transferencia de las ganancias cognitivas al mundo real³.

Una parte emergente pero pequeña de la literatura, incluidos nuestros propios estudios⁴, apunta a la importancia de la mejora cognitiva en la evolución temprana de los trastornos psicóticos.

En primer lugar, los hallazgos hasta la fecha indican que tales intervenciones pueden promover importantes ganancias funcionales en dominios críticos de recuperación, tales como el empleo y el funcionamiento social, en la psicosis temprana. Mientras que un reciente metaanálisis mostró que los efectos de la intervención de mejora cognitiva parecen ser en gran medida consistentes a lo largo de la duración de la enfermedad³, otros estudios han encontrado que los beneficios, incluyendo la generalización al funcionamiento de la comunidad, son mayores cuando se utiliza una estrategia de intervención temprana⁵.

En segundo lugar, las disfunciones cognitivas generan costes adicionales relacionados con el desempleo, la mala calidad de vida y la pérdida de independencia⁶. Hay ventanas únicas de oportunidad para ganancias funcionales durante el curso temprano de la enfermedad, antes de que se consolide la discapacidad.

En tercer lugar, las fases tempranas de la psicosis se asocian a una mayor “reserva” cerebral, que favorece la respuesta a la mejora cognitiva. Esto se ve respaldado por la evidencia de que mayores volúmenes de sustancia gris al inicio se asocian a mayores mejoras tempranas con el entrenamiento cognitivo⁷. Esto puede reflejar una mayor plasticidad cerebral al principio de la enfermedad y proporciona un impulso para la aplicación de dicha intervención lo antes posible.

En cuarto lugar, existe evidencia del deterioro cognitivo progresivo y de la pérdida de sustancia gris y blanca en el curso de la enfermedad, al menos en un subgrupo de pacientes con esquizofrenia⁸. Se ha demostrado que los enfoques de mejora cognitiva conllevan una menor pérdida de materia gris con el tiempo y, por tanto, pueden ser neuroprotectores o, al menos, pueden ralentizar la progresión de la función cognitiva y cerebral.

Por último, la evidencia continúa apuntando al deterioro cognitivo como un factor limitante clave para mejorar los resultados de diversos componentes de CSC, sobre todo el empleo con apoyo. Los objetivos de la mejora cognitiva son sinérgicos con los de CSC, ya que ambos hacen hincapié en la reducción de la discapacidad. Las intervenciones de mejora cognitiva suelen considerarse enfoques de la fase de recuperación, mientras que los primeros componentes de CSC, como la medicación individualizada y la psicoeducación familiar, deben centrarse necesariamente en la estabilización. Dicha estabilidad es probablemente crítica para la participación en intervenciones psicosociales y, una vez conseguida, las intervenciones de mejora cognitiva podrían apoyar los objetivos de recuperación posteriores de CSC de empleo, integración social e independencia.

Si los trastornos cognitivos comienzan pronto y las intervenciones de mejora cognitiva son generalmente efectivas en todas las fases de la psicosis, ¿por qué no se aplican de forma generalizada? Los modelos actuales de CSC aplicados en todo el mundo han hecho mucho por avanzar en los tratamientos psicosociales para mejorar los resultados de la evolución temprana, pero pocos de estos programas ofrecen la oportunidad de que los pacientes participen en intervenciones de mejora cognitiva. En nuestra reciente revisión, ninguno de los 13 programas de CSC publicados incluía la mejora cognitiva². Los retos asociados a la implementación de un tratamiento psicosocial novedoso en entornos de práctica comunitaria con recursos ya limitados (p. ej., coste, baja fidelidad de implementación, falta de personal formado y mayor prioridad para tratar los síntomas más agudos) son probablemente factores que contribuyen a limitar la disponibilidad de intervenciones de mejora cognitiva para los pacientes en fase inicial.

¿Cómo integrar las intervenciones de mejora cognitiva en los entornos de CSC? Estas intervenciones se centran en deficiencias neurocognitivas generales de la atención, la memoria y la resolución de problemas, así como en problemas de cognición social, como las dificultades para adoptar la perspectiva de los demás y evaluar con precisión el contexto social. La esquizofrenia y las enfermedades relacionadas son muy heterogéneas, incluso en fases iniciales. Por ello, los objetivos específicos varían de un individuo a otro. Las evaluaciones breves de la cognición que son más fáciles de realizar por los profesionales clínicos, como la Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS) y la Batería de Cognición de la Caja de Herramientas de los Institutos Nacionales de Salud

(NIH Toolbox CB), pueden utilizarse en una fase temprana en los entornos de CSC para ayudar a identificar a los individuos en los que están indicadas las intervenciones de mejora cognitiva y para personalizar dichas intervenciones.

También está surgiendo evidencia sobre los efectos beneficiosos de las intervenciones de mejora cognitiva sobre los síntomas negativos⁹, un dominio que en gran parte no se trata en la psicosis, pero que contribuye a una discapacidad funcional sustancial. Además, los enfoques de mejora cognitiva muestran potencial para reducir algunos problemas comunes de consumo de sustancias, y las intervenciones metacognitivas son prometedoras para promover la adherencia al tratamiento y una mayor comprensión de la enfermedad. Además, mediante la participación en intervenciones de mejora cognitiva, los pacientes en CSC podrían tener una mayor capacidad para participar en componentes implementados con más frecuencia de los programas de CSC (como educación familiar, empleo o educación de apoyo, entrenamiento en habilidades sociales y psicoterapia y psicofarmacología individualizadas)².

Fundamentalmente, el campo necesita abordar varias lagunas en la forma en que entendemos y tratamos los aspectos centrales de la esquizofrenia. A pesar de la creciente evidencia descrita anteriormente, los déficits cognitivos siguen sin formar parte de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia. Su inclusión en futuras revisiones de nuestros sistemas diagnósticos servirá para promover la realización sistemática de pruebas cognitivas como parte de las evaluaciones iniciales. Hay pruebas de que los individuos con una enfermedad más grave, y aquellos con deficiencias cognitivas y funcionales iniciales, pueden ser candidatos óptimos para las intervenciones de mejora cognitiva³. Por lo tanto, es probable que las evaluaciones cognitivas y funcionales iniciales ayuden a identificar a los pacientes que más necesitan intervenciones de mejora cognitiva. Necesitamos saber si un enfoque de intervención estratificado en una fase temprana de la enfermedad puede ser una estrategia rentable. Por último, existe evidencia preliminar de que los enfoques de mejora cognitiva son efectivos en individuos con alto riesgo clínico de psicosis, aunque se necesita más trabajo para confirmar estas observaciones e identificar las características potenciales de quién podría responder mejor.

La introducción de intervenciones de mejora cognitiva en etapas tempranas del curso de la psicosis tras la estabilización de los síntomas, en el contexto de los efectos sinérgicos de un modelo de atención integrado y multielemento, representa la próxima generación de intervenciones tempranas para la psicosis y promete modificar favorablemente la evolución de la enfermedad a largo plazo.

Matcheri S. Keshavan¹, Shaun M. Eack²

¹Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²School of Social Work and Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

1. Secher RG, Hjorthøj CR, Austin SF et al. *Schizophr Bull* 2015;41:617-26.
2. Keshavan MS, Ongur D, Srihari VH. *Schizophr Res* 2022;241:119-21.
3. Vita A, Barlati S, Ceraso A et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:848-58.
4. Wojtalik JA, Mesholam-Gately RI, Hogarty SS et al. *Psychiatr Serv* 2022; 73:501-9.
5. Bowie CR, Grossman M, Gupta M et al. *Early Interv Psychiatry* 2014;8:32-8.
6. Reeder C, Harris V, Pickles A et al. *Schizophr Bull* 2014;40:1472-81.
7. Keshavan MS, Eack SM, Wojtalik JA et al. *Schizophr Res* 2011;130:123-9.
8. Stone WS, Phillips MR, Yang LH et al. *Schizophr Res* 2022;243:154-62.
9. Eack SM, Mesholam-Gately RI, Greenwald DP et al. *Psychiatry Res* 2013; 209:21-6.

DOI:10.1002/wps.21091

(Keshavan MS, Eack SM. Cognitive enhancement interventions are effective for schizophrenia: why not provide them early? World Psychiatry 2023;22:326-327)

El enfoque de crecimiento postraumático para el trauma psicológico

A lo largo de los años, parece que la profesión de psiquiatría se ha vinculado cada vez más a sistemas diagnósticos como la CIE y el DSM, y a intervenciones biológicas. Las principales organizaciones profesionales de salud mental han reconocido las formas de intervención manualizadas “basadas en la evidencia” como estándar para el tratamiento de síndromes traumáticos como el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Pero estos enfoques han sido cuestionados¹ y aquí ofrecemos una alternativa.

A mediados de los años ochenta, L. Calhoun y yo mismo entrevistamos a personas que habían sufrido graves discapacidades físicas en la edad adulta o un duelo traumático. Escuchar sus historias y realizar análisis de contenido nos llevó a examinar apartados de la literatura sobre traumas psicológicos en los que había informes de resultados sorprendentes de transformación personal. Finalmente, acuñamos el término “crecimiento postraumático” para describir estas experiencias. En posteriores investigaciones cualitativas y cuantitativas, pudimos identificar cinco dominios de crecimiento postraumático: mejora de las relaciones con los demás, nuevas posibilidades para la trayectoria vital, mayor aprecio por la vida, mayor sensación de fortaleza personal y nuevas perspectivas sobre cuestiones espirituales y existenciales^{2,3}.

La floreciente investigación sobre el crecimiento postraumático ha dado lugar a un modelo de proceso por el que las personas responden al trauma y desarrollan estas transformaciones a lo largo del tiempo³. Se ha hecho evidente que un aspecto importante de este proceso es el desafío al sistema de creencias básicas o mundo de supuestos que las personas mantienen sin cuestionar hasta que ocurren acontecimientos que parecen hacer que ese sistema sea insostenible. De hecho, el desafío al sistema de creencias básicas o mundo de supuestos puede ser una nueva forma de definir el trauma, en lugar de hacer referencia a determinados tipos de sucesos.

Los supuestos que las personas han hecho sobre su identidad, su trayectoria vital, su moralidad, su vulnerabilidad y la previsibilidad y benevolencia de su mundo se ven destrozados por los acontecimientos, lo que genera ansiedad y desorientación cognitiva. La rumiación intrusiva que se pone entonces en marcha puede encauzarse hacia una reflexión más deliberada sobre las creencias fundamentales y una reconstrucción que puede conducir al crecimiento postraumático. Los profesionales de la salud mental deben prestar atención a esta rumiación deliberada para facilitar los mejores resultados tras el trauma.

Si organizamos nuestras intervenciones post-trauma en torno a este modelo de crecimiento postraumático, dejamos de centrarnos en la reducción de los síntomas o incluso en los propios acontecimientos traumáticos. Aunque no ignoramos estas fuentes de angustia, reconocemos que, a largo plazo, la angustia disminuirá o se tolerará mejor cuando las personas desarrollen formas de vivir basadas en la perspectiva de que su sufrimiento no es en vano, sino una especie de enseñanza sobre el sentido y propósito de la vida. Los sucesos traumáticos que han experimentado no proporcionan este significado, pero representan una oportunidad para reconstruir un sistema de creencias básicas que dé lugar a una vida con propósito, en la que los supervivientes del trauma vean su valor y se dediquen más a una misión que encuentren significativa, ya que beneficia tanto a los demás como a ellos mismos⁴.

Hemos desarrollado programas basados en la teoría del crecimiento postraumático y en la investigación para servir a los

miembros del servicio militar y veteranos, así como a los primeros intervinientes que se han enfrentado a traumas en su vida personal y profesional. Estos programas están dirigidos por compañeros y utilizan diversos elementos educativos y experienciales para promover el crecimiento postraumático y definir una forma de desarrollar una vida sana de servicio a los demás. Llamamos “acompañamiento experto” a este enfoque que, en cierto modo, cuestiona el modelo habitual de tratamiento del trauma y, en cierto modo, integra elementos del modelo habitual. La filosofía que sustenta este enfoque se basa en la comprensión de que la confianza y la conexión con los ayudantes tiene vital importancia, y el programa basado en pares es muy compatible con esto.

Este enfoque consta de cinco elementos: educación sobre la respuesta al trauma, especialmente el papel de la alteración de las creencias básicas; enseñanza de estrategias de regulación emocional, especialmente meditación y calma; divulgación de los recuerdos traumáticos; desarrollo de una narrativa que abarque aspectos positivos de uno mismo, así como una perspectiva vital que integre la experiencia traumática; y un plan para convertir la experiencia vital traumática en una forma de servir a los demás. Nuestra investigación sobre este enfoque está mostrando indicios notables de crecimiento postraumático, mientras que los síntomas de TEPT también se reducen considerablemente⁵.

Hemos aprendido algunas lecciones importantes diseñando, revisando y evaluando nuestros programas en los últimos años⁶. En primer lugar, seguimos escuchando atentamente a las personas atendidas por los programas a medida que los desarrollamos. Se trata de una ampliación del enfoque original de nuestra investigación sobre el crecimiento postraumático, en la que empezamos entrevistando a supervivientes de traumas y comprendiendo sus historias en profundidad. Además, estamos convencidos de que estos programas tienen un mayor impacto cuando los impartimos entre iguales, y que un enfoque de grupo es muy útil para mostrar a las personas que no están solas en su lucha. La confianza se desarrolla más rápidamente a medida que nuestros participantes descubren que son comprendidos intuitivamente por quienes intentan ayudar, y que otros tienen experiencias similares.

En segundo lugar, utilizamos conceptos y un lenguaje que transmiten inmediatamente respeto y reconocimiento de la fortaleza. En lugar de llamar “tratamiento” al programa, lo llamamos “entrenamiento”. En lugar de “pacientes” o “clientes”, los participantes son “alumnos”. Sobre los síntomas que experimentan, les explicamos: “No es lo que te pasa, es lo que te ha pasado”. Educamos sobre el crecimiento postraumático y formamos a los alumnos en estrategias de regulación emocional como la meditación y el control de la respiración. Les animamos a que cuenten sus historias de manera que enfatizen que están escribiendo el relato de su propia vida. Les ayudamos a ver cómo se apoyan unos a otros en el grupo, y que tienen una experiencia valiosa, capacidades y una comprensión emergente de sí mismos y de los efectos del trauma que pueden utilizar al servicio de los demás.

También hemos visto que es necesario proporcionar un apoyo continuado a los estudiantes en los meses siguientes tras el programa para seguir construyendo sobre lo que se ha empezado. Lo hacemos con un uso cuidadoso y creativo de la tecnología para enseñar más y mantener a nuestros estudiantes conectados con sus compañeros formadores y su cohorte.

Creemos que estas lecciones y este enfoque innovador para la intervención del trauma, constituyen un camino hacia una forma de vida más humana y eficaz de ayudar a diversas poblaciones traumatizadas. El proceso de crecimiento postraumático es muy similar independientemente de los traumas que lo originen^{7,8}. Lo que hace falta es que los acompañantes expertos sean una parte esencial de la respuesta a los supervivientes de traumas y que aprecien las oportunidades para mucho más que una recuperación. El trauma cambia a las personas, pero los cambios no tienen por qué ser de disminución. Es más probable que sean de crecimiento.

Richard G. Tedeschi

Boulder Crest Institute for Posttraumatic Growth, Bluemont, VA, USA

Cronotipo y salud mental: el momento parece importar, pero ¿cómo, por qué y para quién?

A pesar de los explosivos avances logrados en las últimas décadas en la comprensión de la base molecular de los ritmos circadianos y su papel omnipresente en el cerebro y el organismo, seguimos sin comprender del todo un concepto relacionado con ellos: el cronotipo.

La sabiduría histórica, que se remonta a Aristóteles, propugna los beneficios de un horario de sueño y vigilia temprano para la salud, el éxito económico y la destreza intelectual. La investigación acumulada concuerda con estas relaciones, en particular en el ámbito de la salud mental: las personas que informan de una tendencia a un horario de sueño y vigilia más temprano también tienden a referir una salud mental y bienestar relativamente mejores. No obstante, sigue habiendo interrogantes sobre la naturaleza del cronotipo y su relación con la salud mental. En este artículo reviso brevemente el concepto de cronotipo, señalo las cuestiones de medición que deben tenerse en cuenta, analizo la evidencia de la relevancia del cronotipo para la salud mental y los posibles mecanismos subyacentes, y enumero las posibles direcciones futuras de la investigación.

Definir el cronotipo es claramente importante. La falta de consistencia en la definición ha contribuido a dificultar la comparación y consolidación de la bibliografía en constante expansión. La literatura científica no ha convergido en una definición, pero en general conceptualiza el cronotipo como la tendencia a dormir y estar alerta o activo relativamente más temprano o más tarde dentro de las 24 horas del día, con fenotipos que van desde extremadamente temprano a extremadamente tarde. Además, a menudo se conceptualiza el cronotipo para indexar el tiempo circadiano general y, de hecho, tiende a correlacionarse con las medidas fisiológicas del reloj circadiano central, aunque también parece estar influido por otros factores no circadianos, como la propensión homeostática al sueño¹.

Predominan dos enfoques para medir el cronotipo: uno basado en la preferencia y otro basado en el comportamiento real. El enfoque más antiguo –matutino vs. vespertino– evalúa la preferencia autodeclarada por el momento relativo de sueño y de actividad (el ritmo propio de “sentirse mejor”), produciendo una puntuación que puede utilizarse de forma continua o para clasificar a los individuos en categorías putativamente delimitadas. Este enfoque está vinculado desde hace mucho tiempo a la literatura sobre la personalidad, y suele tratar el cronotipo como un constructo psicológico similar a un rasgo. El enfoque más reciente, basado en el Cuestionario de Cronotipo de Munich (MCTQ), evalúa el cronotipo basándose en el comportamiento de sueño-vigilia autoinformado en los días

1. Steenkamp MM, Litz BT, Marmar CR. JAMA 2020;323:656-7.
2. Tedeschi RG, Cann A, Taku K et al. J Trauma Stress 2017;30:11-8.
3. Tedeschi RG, Calhoun LG. Trauma & transformation: growing in the aftermath of suffering. London: Sage Publications, 1995.
4. Tedeschi RG, Moore BA. J Psychother Integr 2021;31:180-94.
5. Moore BA, Tedeschi RG, Greene TC. Pract Innov 2021;6:42-54.
6. Tedeschi RG, Shakespeare-Finch J, Taku K et al. Posttraumatic growth: theory, research, and applications. London: Routledge, 2018.
7. Ali DA, Figley CR, Tedeschi RG et al. Psychol Trauma 2023;15:45-55.
8. Taku K, Tedeschi RG, Shakespeare-Finch J et al. Pers Individ Differ 2021;169:110222.

DOI:10.1002/wps.21093

(Tedeschi RG. *The post-traumatic growth approach to psychological trauma. World Psychiatry* 2023;22:328–329)

“libres”, produciendo un tiempo que puede interpretarse ostensiblemente como la fase (o el momento) de sincronización del reloj circadiano en relación con el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas. Aunque las medidas de cada enfoque tienden a correlacionarse entre sí, vale la pena considerar sus diferencias conceptuales y metodológicas, que tienen importantes implicaciones para interpretar sus relaciones observadas con la salud mental².

Los estudios de tratamiento que demuestran cambios sistémicos en la preferencia circadiana sugieren un aspecto similar al estado³, pero siguen siendo escasos los estudios longitudinales que abordan esta cuestión. Además, los análisis factoriales de las medidas de preferencia sugieren la presencia de más de 2 factores, que generalmente incluyen un factor de “afecto matutino” que refleja cómo se siente uno o cómo funciona al levantarse después de dormir (independientemente de cuándo se fue a dormir), junto con un factor que refleja el momento relativo de sueño y/o actividad⁴. Esto plantea la preocupación de que las asociaciones observadas entre el cronotipo y la salud mental puedan deberse en parte a cómo se sienten las personas al levantarse después de dormir, más que al momento *per se*. El hecho de que el MCTQ se centre en el comportamiento “real” del sueño puede obviar este problema. Por último, las costumbres sociales históricas pueden predisponer a los encuestados a representarse a sí mismos como más matutinos, en consonancia con mi experiencia clínica anecdótica con pacientes con Trastorno de Retraso de la Fase Vigilia-Sueño que, sin embargo, apoyan firmemente preferir un horario temprano debido a las ventajas percibidas para las relaciones, el trabajo y la salud.

Dejando a un lado los problemas de medición, la bibliografía existente apoya una asociación entre cronotipo y salud mental. Una mayor tendencia vespertina se asocia consistentemente con una serie de resultados de salud mental, como ansiedad, trastornos del estado de ánimo, síntomas obsesivo-compulsivos, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, esquizofrenia y consumo de sustancias, sugiriendo una relación transdiagnóstica. El hábito vespertino también está relacionado con peor salud física, como obesidad y riesgo cardiometabólico.

Los resultados más consistentes se refieren a la depresión, respaldados por dos metaanálisis, y al consumo de sustancias. Los metaanálisis⁵ documentan una heterogeneidad sustancial entre los estudios, así como magnitudes de efecto generalmente pequeñas, aunque es notable la fiabilidad de los resultados a pesar de las medidas ampliamente variables de la preferencia circadiana. Una

limitación importante de la literatura existente sobre cronotipo y salud mental es su dependencia de diseños observacionales y transversales, lo que impide determinar la direccionalidad.

Unos pocos estudios han documentado cambios en la preferencia circadiana en respuesta al tratamiento y/o como factor predictivo de los resultados del tratamiento, lo que sugiere un posible papel causal en la mejora de la salud mental⁶. En general, estos estudios han observado que los cambios hacia el hábito matutino durante el tratamiento son paralelos a la mejora en otros dominios. Sin embargo, estos resultados merecen una interpretación cautelosa, ya que tienden a ser pequeños cambios en las medidas de preferencia, que potencialmente reflejan que las personas se sienten mejor al despertar en lugar de un verdadero cambio en las tendencias horarias.

La diversidad de problemas asociados con el cronotipo tardío plantea la posibilidad de múltiples vías mecanicistas, en consonancia con nuestra creciente comprensión de la omnipresencia de la influencia circadiana en los procesos de todo el cerebro y la periferia. Un número considerable de publicaciones se ha centrado en el mecanismo más intuitivo: que el cronotipo tardío provoca trastornos del sueño o circadianos debido a un desajuste con los horarios escolares/laborales impuestos (es decir, desajuste circadiano o *jet lag* social), lo que a su vez provoca problemas de salud mental. Sin embargo, los hallazgos siguen siendo contradictorios, y múltiples estudios han descubierto que el cronotipo se correlaciona con los resultados de salud mental más allá de cualquier efecto aparente de la alteración del sueño o circadiana⁷.

Existen otras vías mecanicistas plausibles y no mutuamente excluyentes de la alteración del sueño o circadiana. Nuestro reciente trabajo encontró asociaciones sustanciales entre el hábito vespertino y la impulsividad a nivel de estado a través de múltiples subdimensiones, pero las relaciones entre el tiempo de sueño basado en el diario y la impulsividad fueron débiles o ausentes⁴. Esto nuevamente plantea preguntas sobre qué aspectos del cronotipo son más relevantes para la función psicológica. En ese estudio, los análisis factoriales confirmaron que las asociaciones entre cronotipo e impulsividad no estaban determinadas por el factor denominado “afecto matutino” vs. el factor “horario”. Sin embargo, esto no excluye la posibilidad de que exista algún rasgo del cronotipo que “viaje junto” con otros procesos como la impulsividad o la búsqueda de sensaciones. De hecho, las nuevas investigaciones sugieren una variación genética compartida entre el cronotipo y el riesgo de padecer problemas mentales o consumir cannabis⁸. Es importante destacar que la naturaleza de las asociaciones entre cronotipo y salud mental puede variar sustancialmente en función de la edad, género, identidad de género y raza o grupo étnico, como ilustra una pequeña pero creciente literatura⁹.

A pesar de la evidencia de que existe una asociación entre cronotipo y salud mental, la naturaleza de esta asociación sigue

sin estar clara, y aprovechar el cronotipo como medio para fundamentar la prevención y/o intervención sigue siendo difícil de alcanzar. Entonces, ¿cuáles son los próximos pasos importantes? Entre ellos, desentrañar los efectos del “afecto matutino” vs. los efectos del horario de sueño/vigilia cuando se utilizan medidas de tipo preferencial; llevar a cabo estudios longitudinales para dilucidar los aspectos de estado vs. los de rasgo del cronotipo y probar las hipótesis sobre la direccionalidad; y examinar los efectos moderadores de la demografía. Sería útil mejorar la claridad y la coherencia en la terminología y metodología, ya que la gran variedad de medidas de preferencia y enfoques de puntuación dificulta la comparación entre estudios.

Aunque el cronotipo basado en MCTQ puede ser una medida más pura del horario que las medidas de tipo preferencia, sigue estando sujeto a sesgos, incluida la forma en que los individuos conceptualizan los supuestos días “libres”, y puede ser ventajoso incorporar la determinación objetiva del cronotipo a través de medidas ambulatorias como la actigrafía de muñeca y/o medidas fisiológicas de la fase circadiana. Además de reducir el sesgo del autoinforme, la inclusión de medidas objetivas complementarias puede ayudar a identificar qué aspectos del cronotipo son más relevantes para la salud mental: la preferencia matutino-vespertina, los patrones de comportamiento sueño-vigilia y/o el reloj circadiano subyacente. Y lo que es más importante, los intentos de manipular experimentalmente el cronotipo e influir en los resultados de salud mental serán fundamentales para dilucidar cualquier papel causal del cronotipo en la salud mental.

Prestar una atención rigurosa a estas cuestiones conceptuales y metodológicas debería facilitar en gran medida los avances en la comprensión de los mecanismos que vinculan el cronotipo y la salud mental, mejorando así los intentos de traducir estos conocimientos en enfoques eficaces de prevención y/o intervención.

Brant P. Hasler

Center for Sleep and Circadian Science, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

1. Mongrain V, Carrier J, Dumont M. *J Sleep Res* 2006;15:162-6.
2. Roenneberg T. *J Biol Rhythms* 2015;30:487.
3. Harvey AG, Hein K, Dolsen MR et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018;57:742-54.
4. Hasler BP, Wallace ML, Graves JL et al. *Chronobiol Int* 2022;39:792-804.
5. Norbury R. *Sci Rep* 2021;11:1-10.
6. Chan JW, Chan NY, Li SX et al. *J Clin Sleep Med* 2022;18:523-31.
7. Tavernier R, Munroe M, Willoughby T. *Chronobiol Int* 2015;32:1233-45.
8. Winiger EA, Ellingson JM, Morrison CL et al. *Sleep* 2021;44:zsaal188.
9. Gowen R, Filipowicz A, Ingram KK. *PLoS One* 2019;14:e0216619.

DOI:10.1002/wps.21092

(Hasler BP. Chronotype and mental health: timing seems to matter, but how, why, and for whom? World Psychiatry 2023;22:329-330)

Salud mental en el trabajo: Directrices de la OMS

A nivel mundial, el 60% de las personas trabajan¹, y se estima que el 15% de adultos en edad laboral padece un trastorno mental en algún momento², siendo la tasa probablemente mayor en personas con una mayor exposición a factores de riesgo para la salud mental en el trabajo, como las que tienen un salario inadecuado o están expuestas a inseguridad laboral. Las personas que padecen trastornos mentales graves se enfrentan a la exclusión del trabajo, en gran parte debido a la estigmatización y discriminación, aunque la participación en actividades laborales es importante para la recuperación³. Una mala salud mental puede mermar la identidad de una persona en el trabajo, reducir la productividad y aumentar el absentismo, y se calcula que solo la depresión y la ansiedad determinan 12.000 millones de días de trabajo perdidos al año, con un impacto anual en la economía mundial de casi 1 billón de USD².

El derecho a una buena salud, incluida la salud mental, y el derecho a un trabajo digno son derechos humanos fundamentales. Las políticas que apoyan el bienestar de los trabajadores son esenciales para avanzar hacia los Objetivos de Desarrollo Sostenible 3 y 8 de las Naciones Unidas. A pesar de los convenios internacionales que exigen la protección de la salud física y mental⁴, la salud laboral se ha enfocado en gran medida en la salud física, y son pocos los países que cuentan con programas de prevención y promoción de la salud mental relacionados con el trabajo⁵. En respuesta a esta carga y a las escasas medidas adoptadas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado unas directrices⁶ que ofrecen recomendaciones para abordar eficazmente la salud mental en el trabajo.

Las directrices se han desarrollado siguiendo los métodos descritos en el manual de la OMS para la elaboración de directrices⁷. Las directrices de la OMS utilizan preguntas PICO (Población/Problema-Intervención-Comparación-Resultado), identificadas en colaboración con expertos en el tema que forman el Grupo de Desarrollo de Directrices. Se llevan a cabo revisiones sistemáticas de la mejor evidencia disponible, dando prioridad a los estudios controlados aleatorizados cuando es factible y abordando los resultados críticos. La metodología GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*; Calificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluaciones) evalúa la certeza de la evidencia disponible. Las recomendaciones sopesan los beneficios frente a los perjuicios y tienen en cuenta los valores de los beneficiarios, viabilidad de la aplicación, recursos necesarios, rentabilidad, equidad sanitaria, igualdad y discriminación, derechos humanos y aspectos socioculturales.

Las Directrices de la OMS sobre Salud Mental en el Trabajo abordan las intervenciones organizacionales, formación de directivos y trabajadores, intervenciones individuales, reincorporación al trabajo, estrategias orientadas a la recuperación y programas de detección. Se ofrecen recomendaciones para intervenciones generales; intervenciones para trabajadores sanitarios, humanitarios y de emergencias; e intervenciones para trabajadores con problemas de salud mental. Sobre esta base, se han elaborado 13 perfiles de evidencia⁶.

Para prevenir los riesgos para la salud mental en el trabajo, las directrices de la OMS recomiendan intervenciones organizacionales –enfoques dirigidos a mitigar, reducir o eliminar los factores de riesgo psicosocial (p. ej., el acoso o el bajo control laboral). Las intervenciones organizacionales ayudan a reducir la angustia emocional y a mejorar los resultados relacionados con el trabajo, como el absentismo, la satisfacción laboral y el rendimiento en el trabajo. La mejor forma de llevar a cabo estas intervenciones es mediante

la participación significativa de los trabajadores. Sin embargo, la mayoría de la evidencia derivada de la investigación revisada en este ámbito han resultado ser de muy baja calidad, probablemente debido a las dificultades que plantea la evaluación de estas intervenciones tan complejas. Debe darse prioridad al rigor metodológico para reforzar esta base de evidencia, que representa una oportunidad para abordar los factores determinantes de la salud mental.

Para proteger y promover la salud mental en el trabajo, la OMS recomienda impartir formación en salud mental a los directivos, con el fin de reforzar sus conocimientos, actitudes y aptitudes relacionados con la salud mental, y mejorar la búsqueda de ayuda por parte de los trabajadores. Dicha formación capacita a los directivos para identificar y apoyar a los trabajadores que experimentan angustia, y abordar los factores de estrés relacionados con las condiciones de trabajo. Estas formaciones no están pensadas para que los directivos se conviertan en profesionales de la salud mental. No se han hecho recomendaciones sobre la formación orientada al liderazgo, ya que la evidencia no documenta efectos claros sobre los resultados de salud. La formación de los trabajadores se centra en gran medida en los conocimientos y la concienciación sobre la salud mental. Se observó que esto reducía las actitudes estigmatizadoras y mejoraba los conocimientos relacionados con la salud mental, pero, aunque esta formación es popular, no hubo un efecto comprobado sobre los síntomas de salud mental o la búsqueda de ayuda.

Las directrices también recomiendan intervenciones individuales, como las intervenciones psicosociales o la actividad física, que promueven una salud mental positiva, reducen los niveles de malestar emocional y mejoran los resultados relacionados con el trabajo, como la efectividad laboral. Los valores de los trabajadores demostraron que perciben las intervenciones individuales como una indicación de que ellos son personalmente responsables de su salud mental. Por consiguiente, estas intervenciones deben ofrecerse como componente de un programa integral que incluya enfoques organizacionales y de gestión.

Para ayudar a las personas con trastornos mentales a participar en el trabajo, se recomiendan ajustes razonables que adapten los entornos laborales a las capacidades y preferencias de los trabajadores, en consonancia con la promoción de los derechos humanos⁸. El Grupo de Desarrollo de Directrices examinó los programas de reincorporación al trabajo tras una ausencia asociada a trastornos de salud mental. La atención clínica de salud mental basada en la evidencia, en combinación con la atención orientada al trabajo (p. ej., la reincorporación gradual al trabajo) o por sí sola, permite reducir los síntomas de salud mental y el absentismo. Las estrategias orientadas a la recuperación que se centran en la inclusión profesional y económica, como el empleo con apoyo (aumentado), son efectivas para que las personas con trastornos mentales graves consigan y mantengan un empleo.

No se hizo ninguna recomendación para los programas de detección del empleo (detección más apoyo de seguimiento), debido a la incertidumbre sobre si los beneficios superan los daños. La declaración de no recomendación no se aplica al cribado exigido por algunas normativas laborales.

Las Directrices de la OMS sobre Salud Mental en el Trabajo se basan en la mejor evidencia reciente disponible, aunque se propone un programa de investigación para rellenar las brechas existentes en relación con la escasa calidad y diversidad de la investigación. Los resultados relacionados con el trabajo suelen estar ausentes de la investigación sobre salud mental en el trabajo. La ciencia debe ir más

allá de la definición de los riesgos psicosociales en el trabajo, para desarrollar evidencia de alta calidad sobre qué enfoques organizacionales funcionan y para quién. Las poblaciones de trabajadores más numerosas del mundo, incluidos los trabajadores informales y los que trabajan en pequeñas y medianas empresas y en países de ingresos bajos y medios, siguen estando excepcionalmente poco estudiadas.

La OMS y la Organización Internacional del Trabajo publicaron conjuntamente con las directrices un documento de orientación para ayudar a las partes interesadas en su aplicación⁹. Este documento ofrece una hoja de ruta para mejorar la salud mental en el trabajo mediante la creación de un entorno propicio para la prevención de la exposición a riesgos, la protección y la promoción de la salud mental en el trabajo, y el apoyo a las personas con problemas de salud mental para que participen y prosperen en el trabajo.

Aiysha Malik¹, José Luis Ayuso-Mateos^{2,3}, Gergő Baranyi⁴, Corrado Barbui⁵, Graham Thornicroft⁶, Mark van Ommeren¹, Aemal Akhtar^{7,8}

¹Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ³Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; ⁴Centre for Research on Environment, Society and Health, Department of Geography, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ⁵WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation; Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; ⁶Centre for Global Mental Health and Centre for Implementation Science, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁷Department of Clinical Neuroscience, Division of Insurance Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁸School of Psychology, University of New South Wales, Sydney, Australia

tet, Stockholm, Sweden; ⁸School of Psychology, University of New South Wales, Sydney, Australia

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Grupo de Desarrollo de Directrices, a los Equipos de Revisión de Evidencia y al Grupo de Revisión Externa. Este trabajo ha sido financiado por Wellcome Trust. Los autores son responsables de las opiniones expresadas en esta carta y, a excepción de las recomendaciones específicamente señaladas, no representan necesariamente las decisiones, políticas o puntos de vista de la OMS. Los derechos de autor de esta carta pertenecen a la OMS. Este es un documento de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Creative Commons Attribution IGO.

1. International Labour Organization. World employment and social outlook: trends 2022. Geneva: International Labour Organization, 2022.
2. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
3. Thornicroft G, Sunkel C, Alikhon Aliev A et al. Lancet 2022;400:1438-80.
4. International Labour Organization. Occupational safety and health convention, 1981 (No. 155) and recommendation (No. 164). Geneva: International Labour Organization, 1981.
5. World Health Organization. Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization, 2021.
6. World Health Organization. WHO guidelines on mental health at work. Geneva: World Health Organization, 2022.
7. World Health Organization. WHO handbook for guideline development, 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2022.
8. United Nations General Assembly. Convention on the rights of persons with disabilities. New York: United Nations, 2007.
9. World Health Organization and International Labour Organization. Mental health at work: policy brief. Geneva: World Health Organization, 2022.

DOI:10.1002/wps.21094

(Malik A, Ayuso-Mateos JL, Baranyi G, Barbui C, Thornicroft G, van Ommeren M, et al. Mental health at work: WHO guidelines. World Psychiatry 2023;22:331-332)

Implementación de directivas autovinculantes: recomendaciones basadas en consenso de expertos y participación de interesados en tres países europeos

Las directivas autovinculantes (SBD) son directivas psiquiátricas anticipadas que incluyen una cláusula en la que los usuarios de servicios de salud mental dan su consentimiento previo para la hospitalización y el tratamiento involuntarios, y conceden a los profesionales de salud mental permiso para invalidar las negativas anticipadas al tratamiento durante futuras crisis de salud mental^{1,2}. También se conocen como “contratos Ulises” o “acuerdos Ulises”.

Las SBD pueden permitir a las personas con trastornos mentales que implican una capacidad mental fluctuante y rechazos regulares del tratamiento durante las crisis (p. ej., trastornos psicóticos y bipolares) mantener el control de su vida y de su tratamiento¹. Durante los episodios, estas personas pueden tomar decisiones incompatibles con sus valores, convicciones y preferencias más arraigados. Estas decisiones suelen implicar el rechazo del ingreso hospitalario o del tratamiento y pueden tener consecuencias de largo alcance. Al permitir que los usuarios de los servicios autoricen a los profesionales a anular tales negativas, las SBD son esenciales para la planificación anticipada de los cuidados en personas con trastornos psicóticos o bipolares.

Si bien los beneficios y riesgos éticos potenciales de las SBD se han debatido ampliamente en la literatura ética y legal, hasta hace poco tiempo no había casi información sobre las opiniones de las partes interesadas acerca de las oportunidades y retos de las SBD. Estudios recientes realizados en Alemania, Países Bajos y Reino Unido revelan que las partes interesadas perciben la promoción de la autonomía, la evitación de daños, la posibilidad de una intervención temprana, la mejora de la relación terapéutica y la participación de personas de confianza como oportunidades de las SBD³⁻⁹. Los desafíos percibidos

incluyen falta de concienciación y conocimiento de las SBD, falta de apoyo formal para la realización de las SBD, influencia indebida durante el proceso de redacción, inaccesibilidad de las SBD durante las crisis, falta de coordinación entre instituciones, problemas de interpretación del contenido de las SBD, dificultades en la evaluación de la capacidad mental, flexibilidad terapéutica restringida debido a las instrucciones limitadas de las SBD, inviabilidad de las SBD debido a la escasez de recursos, decepción por el incumplimiento de las instrucciones de las SBD y desactualización del contenido de las SBD³⁻⁹.

Las partes interesadas que participaron en estos estudios tendieron a considerar la implantación de las SBD como éticamente deseable, siempre que se aborden los retos anteriormente mencionados mediante la aplicación de las salvaguardas adecuadas. A partir de las sugerencias realizadas por las partes interesadas y de un proceso estructurado de consenso de expertos entre los autores, hemos derivado las siguientes recomendaciones para la implementación legal y clínica de las SBD.

Regulación legal. La aplicación de las SBD requiere disposiciones legales que establezcan criterios claros sobre la validez, contenido, activación y revocación de las SBD. Debe existir un procedimiento acelerado para organizar el ingreso hospitalario y el tratamiento involuntarios basados en una SBD para permitir una intervención temprana.

Autorización de una parte independiente. El ingreso hospitalario y el tratamiento involuntarios basados en una SBD deben ser autorizados por una parte independiente. La autorización puede adoptar la forma de una aprobación prospectiva o una revisión retrospectiva por parte de un juez, una segunda opinión por parte de un especialista médico independiente u otro tipo de mecanismo

de supervisión no legal (p. ej., la aprobación o revisión por parte de un panel interdisciplinario). El procedimiento para obtener la autorización legal del ingreso hospitalario y el tratamiento involuntarios no debe suponer ningún obstáculo para la intervención precoz.

Sensibilización. La concienciación sobre las SBD debe aumentar en los usuarios de los servicios, profesionales, cuidadores informales, organizaciones del tercer sector y en la población. Las herramientas útiles pueden ser folletos, hojas informativas, sitios de información online y campañas en los medios de comunicación tradicionales y sociales.

Población objetivo. Los profesionales deben verificar la elegibilidad para la creación de SBD. Los usuarios de los servicios que tienen más probabilidades de beneficiarse de las SBD tienen una capacidad mental fluctuante, tendencia a rechazar el ingreso hospitalario y el tratamiento durante las crisis de salud mental, buena recuperación entre episodios, experiencia previa con hospitalización y tratamiento involuntarios, y una comprensión razonable de su enfermedad y de los efectos de esta en sus vidas. Es menos probable que las SBD sean de ayuda en personas con trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. Las SBD en personas con trastornos de personalidad, de consumo de sustancias y de la conducta alimentaria deben adaptarse a sus necesidades específicas.

Apoyo para cumplimentar las SBD. Los profesionales deben apoyar a los usuarios de los servicios en el proceso de redacción de las SBD. Deben desarrollarse y ofrecerse a los usuarios de los servicios y a los cuidadores informales plantillas de SBD accesibles y fáciles de usar que incluyan orientaciones. Deben elaborarse y ofrecerse materiales de formación y orientación a los profesionales. Permitir el reembolso del tiempo invertido en el apoyo a la cumplimentación de las SBD proporciona a los profesionales un incentivo para prestar apoyo.

Suministro de información médica y gestión de expectativas. Los profesionales deben informar a los usuarios de los servicios sobre la naturaleza, beneficios y riesgos de los tratamientos solicitados. También deben proporcionar retroalimentación y señalar las imposibilidades si el cumplimiento del contenido propuesto de las SBD fuera inviable o incompatible con las normas legales o profesionales. Por último, los profesionales deben sensibilizar a los usuarios de los servicios sobre las consecuencias de conceder a los médicos permiso para anular las denegaciones de tratamiento, y de los problemas prácticos asociados a las SBD (p. ej., que pueden ser inaccesibles durante una crisis).

Contenido específico de las SBD. Las SBD deben especificar detalladamente las circunstancias en las que debe organizarse el ingreso hospitalario y el tratamiento involuntarios, el tipo de tratamiento que debe proporcionarse y las circunstancias en las que debe ponerse fin al ingreso hospitalario y al tratamiento involuntarios. Debe garantizarse que las preferencias de tratamiento descritas en la SBD sean inequívocas, y que los criterios descritos de activación y finalización de la hospitalización y tratamiento involuntarios puedan evaluarse de forma fiable. Las SBD también deben incluir el nombre y la información de contacto de una persona de confianza.

Implicación de las personas de confianza. Las personas de confianza (p. ej., familiares o amigos) deben participar en el proceso de elaboración de la SBD y desempeñan un papel importante en la evaluación de los primeros signos de alerta y activación de la SBD. Los usuarios del servicio deben tener la oportunidad de nombrar a un representante legal en su SBD.

Participación de una parte neutral. La participación de un profesional y una persona de confianza en el proceso de redacción de la SBD proporciona controles y equilibrios mutuos, y reduce el riesgo de influencia indebida ejercida por cualquiera de estas partes. La participación de una parte neutral como facilitador en el proceso de redacción

puede minimizar el riesgo de influencia indebida. Los trabajadores de apoyo entre pares parecen especialmente adecuados para este papel, en virtud de su experiencia vivida y su capacidad para funcionar como puente entre los usuarios del servicio y los profesionales.

Accesibilidad y privacidad. Se necesita un marco institucional y una infraestructura técnica que garanticen la accesibilidad de las SBD en todos los organismos. Una infraestructura digital que permita tanto la creación como el registro de la SBD puede ser particularmente útil. Debe garantizarse la seguridad y privacidad de los datos. Se desaconseja proporcionar acceso a las SBD por parte de la policía.

Indicadores autodefinidos de deterioro de la capacidad mental. Los usuarios del servicio pueden describir indicadores autodefinidos de deterioro de la capacidad mental en su SBD, para facilitar la evaluación de la capacidad mental en el momento en que deba activarse la SBD.

Cumplimiento de las SBD. Los profesionales deben comprometerse a cumplir las instrucciones de la SBD dentro de los límites legales y profesionales para evitar la legítima decepción de los usuarios del servicio y el posible deterioro de la relación terapéutica.

Actualización y evaluación. Las SBD deben actualizarse regularmente para garantizar que sigan reflejando las preferencias de los usuarios del servicio. Las actualizaciones periódicas se pueden facilitar mediante notificaciones automáticas en horarios establecidos, en función de las preferencias individuales de cada usuario. Todas las partes implicadas deben evaluar retrospectivamente la conformidad del ingreso hospitalario y del tratamiento involuntarios con las instrucciones de la SBD. En caso necesario, la SBD debe actualizarse en función de los resultados de esta evaluación.

Creemos que estos principios de aplicación y salvaguarda pueden abordar los retos de las SBD, y hacer posible que cumplan su promesa de permitir que las personas con trastornos episódicos que implican una capacidad mental fluctuante y un rechazo anticipado del tratamiento sigan controlando su vida y su tratamiento.

Matthé Scholten¹, Simone Agnes Efkemann², Mirjam Faissner², Marleen Finke¹, Jakob Gather^{1,2}, Tania Gergel³, Astrid Gieselmann^{1,4}, Lia van der Ham⁵, Georg Juckel², Laura van Melle^{5,6}, Gareth Owen³, Sarah Potthoff¹, Lucy A. Stephenson³, George Szmukler³, Astrid Vellinga⁷, Jochen Vollmann¹, Yolande Voskes⁵, Anna Werning², Guy Widdershoven⁵

¹Institute for Medical Ethics and History of Medicine, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ²Department of Psychiatry, Psychotherapy and Preventive Medicine, LWL University Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ³Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Campus Benjamin Franklin, Charité, Berlin, Germany; ⁵Department of Ethics, Law and Humanities, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; ⁶GGZ inGeest, Amsterdam, The Netherlands; ⁷Mentrum/Arkin, Amsterdam, The Netherlands

1. Gergel T, Owen GS. Int J Law Psychiatry 2015;40:92-101.
2. Scholten M, van Melle L, Widdershoven G. Int J Law Psychiatry 2021;76:101699.
3. Gergel T, Das P, Owen G et al. Lancet Psychiatry 2021;8:599-609.
4. Hindley G, Stephenson LA, Ruck Keene A et al. Wellcome Open Res 2019;4:16.
5. Stephenson LA, Gergel T, Ruck Keene A et al. Int J Law Psychiatry 2020;71:101563.
6. Stephenson L, Gergel T, Ruck Keene A et al. Wellcome Open Res 2022;7:182.
7. Potthoff S, Finke M, Scholten M et al. Front Psychiatry 2022;13:974132.
8. van Melle AL, van der Ham AJ, Voskes Y et al. Submitted for publication.
9. Werning A, Efkemann S, Faissner M et al. Submitted for publication.

DOI:10.1002/wps.21095

(Scholten M, Efkemann SA, Faissner M, Finke M, Gather J, Gergel T, et al. Implementation of self-binding directives: recommendations based on expert consensus and input by stakeholders in three European countries. World Psychiatry 2023;22:332-333)

Disconformidad de género en la infancia, orientación sexual y problemas de salud mental en daneses de 18 a 89 años

A los niños que no cumplen con las normas y expectativas sociales relativas a su sexo biológico se les suele denominar disconformes con el género¹. La disconformidad de género en la infancia se ha asociado a diversos factores de estrés psicosocial y problemas de salud mental^{1,2}, pero estas asociaciones aún no se han investigado a nivel nacional.

Las investigaciones previas sobre este tema se han centrado principalmente en muestras no probabilísticas de jóvenes y grupos minoritarios de identidad sexual o de género, y han documentado fuertes vínculos entre la no conformidad de género en la infancia y la identidad no heterosexual y no-cisgénero³⁻⁵. Las personas orientadas hacia el mismo sexo manifiestan con mucha más frecuencia su disconformidad de género en la infancia que sus compañeros heterosexuales, y se ha sugerido que la disconformidad de género en la infancia podría explicar, al menos en parte, el exceso de morbilidad mental observado entre las minorías sexuales^{6,7}.

El objetivo del presente estudio fue investigar los potenciales vínculos entre la no-conformidad de género recordada en la infancia y los problemas de salud mental en la población general danesa, así como en estratos de daneses heterosexuales, homosexuales y bisexuales. Utilizamos datos del cuestionario inicial de 27.548 individuos de 18-89 años que participaron en el Proyecto SEXUS, un estudio de cohortes prospectivo lanzado en 2017 con el objetivo de explorar la interacción entre salud sexual y general^{8,9}. La cohorte se estableció utilizando un marco de muestreo probabilístico, y un procedimiento de ponderación individual garantizó la representatividad nacional con respecto a factores demográficos clave (ver información complementaria).

La disconformidad de género en la infancia se definió mediante la siguiente pregunta: “¿En qué medida se ajusta a usted la siguiente afirmación? Cuando era niño o joven, tenía dificultades para estar a la altura de la percepción que los demás tenían de ‘una chica de verdad’ (para los encuestados a los que se asignó sexo femenino al nacer) / ‘un chico de verdad’ (para los encuestados a los que se asignó sexo masculino al nacer)”. Los encuestados que respondieron que la afirmación se ajustaba a ellos “bien” o “muy bien” se consideraron no conformes con el género en la infancia.

Se incluyeron medidas de problemas de salud mental cuya gravedad oscilaba entre la soledad y los pensamientos o intentos de suicidio. Se preguntó a los encuestados con qué frecuencia se sentían solos, y consideramos las respuestas “a veces”, “a menudo” y “siempre” como indicadores de soledad. Para captar los síntomas de depresión o ansiedad en los últimos 14 días, se realizó a los encuestados el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-2), de dos ítems, y la escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG-7), de siete ítems. Se consideró que los encuestados con una puntuación PHQ-2 ≥ 3 tenían síntomas depresivos, mientras que los encuestados con una puntuación GAD-7 ≥ 5 tenían síntomas de ansiedad. Además, se preguntó a los encuestados si alguna vez habían recibido tratamiento por parte de un médico, un psicólogo o un profesional similar por un problema de salud mental, y se les preguntó si alguna vez se habían autolesionado sin intención suicida o si alguna vez habían tenido pensamientos suicidas con o sin intentos reales de suicidio.

Se calcularon las estimaciones de prevalencia y se realizaron pruebas de chi-cuadrado para determinar si las distribuciones de las covariables (edad, nivel de estudios, dificultades para pagar las

facturas en el último año, situación de pareja, identidad de género, identidad sexual, experiencia y atracción sexual hacia personas del mismo sexo, y antecedentes de agresión sexual antes de los 18 años) diferían significativamente entre los participantes conformes y no conformes con el género en la infancia.

Mediante análisis de regresión logística binaria, se calcularon las odds ratio (OR) de prevalencia con intervalos de confianza (IC) del 95% para las asociaciones entre la no conformidad de género recordada en la infancia y los resultados de salud mental estudiados, tomando como referencia a los individuos conformes con el género en la infancia. Adicionalmente, se realizaron análisis estratificados por categorías de identidad sexual (heterosexual, homosexual y bisexual) tomando como referencia a los heterosexuales conformes con el género. Las OR se ajustaron por edad en categorías de 10 años, y las OR totalmente ajustadas (ORa) se ajustaron además por nivel educativo, dificultades para pagar las facturas en el último año, estado de pareja, identidad de género, identidad sexual y antecedentes de agresión sexual antes de los 18 años.

Se utilizaron datos ponderados demográficamente en todos los análisis estadísticos, que se llevaron a cabo utilizando el paquete stats en R (versión 4.0.2).

De los 27.548 participantes en el estudio, 5.355 (proporción ponderada demográficamente; 19,0%) declararon haber experimentado dificultades para estar a la altura de la percepción que tenían los demás de “una chica de verdad” o “un chico de verdad” durante la infancia o la adolescencia, con una proporción mayor entre mujeres (21,2%) que entre hombres (16,9%) ($p < 0,001$). En la infancia, el número de personas disconformes con el género fue mayor que el de personas conformes que refirieron ≤ 10 años de educación, dificultades para pagar las facturas y no tener cónyuge o pareja. La disconformidad de género en la infancia fue notablemente más frecuente en los encuestados no cisgénero, los individuos con una identidad no heterosexual y los que declararon cualquier comportamiento o atracción sexual hacia personas del mismo sexo. Además, una mayor proporción de personas con disconformidad de género en la infancia que de personas conformes declararon haber sido víctimas de una agresión sexual antes de los 18 años (todos los valores de $p < 0,001$) (ver también la información complementaria).

La disconformidad de género en la infancia se asoció consistentemente con mayores probabilidades de padecer problemas de salud mental tanto en los análisis ajustados por edad como en los totalmente ajustados, incluida la soledad (mujeres: ORa=1,47; IC 95%: 1,34-1,62; hombres: ORa=1,45; IC 95%: 1,29-1,63); síntomas depresivos (mujeres: ORa=1,48; IC 95%: 1,32-1,65; hombres: ORa=1,51; IC 95%: 1,32-1,73); síntomas de ansiedad (mujeres: ORa=1,72; IC 95%: 1,56-1,90; hombres: ORa=1,63; IC 95%: 1,45-1,83); haber recibido alguna vez tratamiento por un problema de salud mental (mujeres: ORa=1,54; IC 95%: 1,41-1,70; hombres: ORa=1,45; IC 95%: 1,29-1,62); autolesiones (mujeres: ORa=1,93; IC 95%: 1,66-2,25; hombres: ORa=1,83; IC 95%: 1,50-2,24); y pensamientos o intentos suicidas (mujeres: ORa=1,98; IC 95%: 1,78-2,19; hombres: ORa=1,54; IC 95%: 1,36-1,73).

Varias asociaciones entre la no conformidad de género en la infancia y los problemas de salud mental siguieron siendo estadísticamente significativas en los análisis estratificados por categorías de identidad sexual. Entre los participantes heterosexuales, los problemas de salud mental eran consistentemente más frecuentes

en las personas no conformes con el género en la infancia que en las personas conformes, sobre todo en el caso de autolesiones (mujeres: ORa=2,11; IC 95%: 1,79-2,48; hombres: ORa=1,81; IC 95%: 1,46-2,25).

Tomando como referencia a compañeros heterosexuales conformes con el género de la infancia, los participantes homosexuales conformes con el género de la infancia no mostraron en general probabilidades estadísticamente significativas de sufrir problemas de salud mental. Por el contrario, los participantes homosexuales no conformes con el género en la infancia presentaban probabilidades elevadas de la mayoría de problemas de salud mental, con probabilidades especialmente altas para los pensamientos o intentos suicidas (mujeres: ORa=3,32; IC 95%: 1,89-5,82; hombres: ORa=2,62; IC 95%: 1,75-3,91) (ver también la información complementaria).

En el caso de los participantes bisexuales, las probabilidades de padecer varios problemas de salud mental aumentaron tanto en los conformes con su género en la infancia como en los que no lo estuvieron, en comparación con el grupo de referencia de heterosexuales que se habían mostrado conformes con su género en la infancia. Se observaron probabilidades especialmente elevadas de autolesión (mujeres: ORa=3,12; IC 95%: 2,06-4,71; hombres: ORa=5,27; IC 95%: 2,71-10,25) y pensamientos o intentos suicidas (mujeres: ORa=3,14; IC 95%: 2,12-4,65; hombres: ORa=2,33; IC 95%: 1,28-4,25) en los bisexuales no conformes con el género (ver también la información complementaria).

Dado que aproximadamente uno de cada cinco participantes en el estudio recuerda haber tenido dificultades para estar a la altura de las normas y expectativas de género de otras personas cuando era niño o joven, nuestros resultados representativos a escala nacional demuestran que la disconformidad de género en la infancia no es en absoluto un fenómeno raro restringido a subconjuntos específicos de la población general. Aunque las proporciones de personas no cisgénero y no heterosexuales que declaran no conformidad de género en la infancia son claramente superiores a las proporciones correspondientes en sus iguales cisgénero y heterosexuales, la gran

mayoría de las personas no conformes con el género en la infancia de la población general son personas cisgénero y heterosexuales.

Es importante destacar que documentamos que la no conformidad de género en la infancia está vinculada a una carga considerablemente mayor de problemas de salud mental tanto en mujeres como en hombres, y tanto en individuos heterosexuales como homosexuales y bisexuales por igual. Estos hallazgos deberían concienciar sobre la elevada morbilidad de problemas de salud mental en individuos con no conformidad recordada de género en la infancia, y estimular iniciativas para aumentar la aceptación social de la diversidad de género y eliminar el acoso y la violencia contra niños y adolescentes atípicos de género.

Josefine B. Andresen^{1,2}, Christian Graugaard², Mikael Andersson¹, Mikkel K. Bahnsen¹, Morten Frisch^{1,2}

¹Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark; ²Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Center for Sexology Research, Aalborg, Denmark

Hay disponible información complementaria sobre este estudio en https://www.projektsexus.dk/publikationer/2023/cgn_supplementary_information.

1. Roberts AL, Rosario M, Corliss HL et al. *Pediatrics* 2012;129:410-7.
2. Alanko K, Santtila P, Witting K et al. *J Sex Res* 2009;46:494-504.
3. Boskey ER. *Am J Sex Educ* 2014;9:445-63.
4. Bailey JM, Zucker KJ. *Dev Psychol* 1995;31:43-55.
5. Rieger G, Holmes L, Watts-Overall TM et al. *Arch Sex Behav* 2020;49:2481-95.
6. Plöderl M, Fartacek R. *Arch Sex Behav* 2009;38:400-10.
7. Rieger G, Savin-Williams RC. *Arch Sex Behav* 2012;41:611-21.
8. Andresen JB, Graugaard C, Andersson M et al. *World Psychiatry* 2022;21:427-35.
9. Andresen JB, Graugaard C, Andersson M et al. *Arch Sex Behav* 2022;51:3669-88.

DOI:10.1002/wps.21096

(Andresen JB, Graugaard C, Andersson M, Bahnsen MK, Frisch M. *Childhood gender non-conformity, sexual orientation and mental health problems among 18 to 89 year-old Danes. World Psychiatry* 2023;22:334-335)

Primera evidencia de un factor general de enfermedad (“d”), un factor común subyacente a las enfermedades físicas y mentales

Los vínculos entre enfermedades mentales y físicas son un tema emergente, con potencial para transformar la investigación y la práctica asistencial en medicina y psicología¹.

Se ha observado que los síntomas de las enfermedades mentales se basan en un único factor que explica la propensión a desarrollar cualquier trastorno mental, que se ha denominado factor “p” (de psicopatología)². El factor “p” se ha demostrado no solo a nivel de síntoma², sino también a nivel genético³, y en correlatos neuronales superpuestos en una amplia gama de trastornos psiquiátricos⁴.

Sin embargo, existe evidencia de comorbilidad no solo entre trastornos mentales, sino también entre trastornos mentales y físicos, como muestran los estudios que señalan asociaciones transdiagnósticas en una amplia gama de trastornos físicos y mentales^{1,5}. Estos hallazgos sugieren que puede haber otro factor que explique la propensión de los individuos a desarrollar afecciones mentales además de físicas, que denominamos factor “d” (de enfermedad en inglés)⁶. La existencia de este factor tendría implicaciones clínicas y en la investigación muy relevantes para nuestra comprensión y atención de los trastornos mentales y físicos, así como para las organizaciones de servicios.

Comprobamos empíricamente la hipótesis de un factor “d” en el Estudio de Cohortes Británico de 1970 (BCS), que reclutó a 19.196 individuos nacidos en una única semana de 1970 en Inglaterra, Escocia y Gales⁷. Utilizamos el barrido biomédico del BCS⁷, recogido en 2016 de 8.581 participantes de entre 46 y 48 años.

Las enfermedades mentales incluyen ansiedad, fobia, depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo, insomnio y tartamudez. Las enfermedades físicas incluían el síndrome de fatiga crónica, migraña, ictus, convulsiones, asma, eccema, fiebre del heno, artritis, problemas de columna (prolapso discal, dolor), úlcera, colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, cálculos biliares, cálculos renales o de vejiga, deficiencias auditivas, deficiencias visuales, acúfenos, obesidad, diabetes, problemas cardíacos, hipertensión y cáncer. Los problemas físicos se evaluaron mediante autoinforme y/o preguntando a los participantes si la enfermedad había sido diagnosticada por un médico. Los problemas de salud mental se evaluaron mediante preguntas de autoinforme o cuestionarios (ver información complementaria).

Ejecutamos tres modelos jerárquicos, que se suelen utilizar para investigar constructos estructurados jerárquicamente² mediante aná-

lisis factorial confirmatorio, de la siguiente manera: a) un modelo de factores correlacionados, suponiendo que todas las afecciones (mentales y físicas) estarían correlacionadas, b) un modelo unifactorial, suponiendo que todas las afecciones se explicarían mejor por un factor subyacente, y c) un modelo bifactorial, suponiendo que las afecciones mentales y físicas se cargarían sobre factores individuales, pero que una dimensión de enfermedad subyacente (“d”) explicaría mejor los datos.

El ajuste del modelo se evaluó mediante la media ponderada de mínimos cuadrados (WLSM) y el estimador de varianza, y se comparó utilizando los valores de chi-cuadrado, el índice de ajuste comparativo (CFI), el índice de Tucker-Lewis (TLI) y el error de aproximación de la raíz cuadrada media (RMSEA). Los valores más bajos de RMSEA indican un mejor ajuste del modelo ($<0,06$ =buen ajuste del modelo); los valores más altos de CFI y TLI indican un mejor ajuste del modelo ($>0,95$ =buen ajuste del modelo)⁸. Los análisis de datos se realizaron en Mplus v8⁹.

Se observó que el modelo bifactorial era el que mejor se ajustaba a los datos (CFI=0,98; TLI=0,98; RMSEA=0,016). Todas las afecciones físicas y mentales cargaron positivamente en un factor de enfermedad común, con las cargas factoriales más altas para el síndrome de fatiga crónica (0,71±0,04), problemas cardíacos (0,66±0,04), síndrome del intestino irritable (0,57±0,03), úlcera (0,56±0,06) y trastorno obsesivo-compulsivo (0,53±0,03). La mayoría (15/22) de las afecciones físicas cargaban significativamente sobre un “factor físico”, además del cáncer, el síndrome de fatiga crónica, úlceras, cálculos biliares o renales, deficiencias visuales y convulsiones. Las variables cardiometabólicas (obesidad, diabetes, hipertensión, problemas cardíacos) cargaron negativamente en el factor de condiciones físicas. Las condiciones mentales cargaron muy positivamente en un factor de psicopatología (“p”) (ver información complementaria).

Por lo tanto, encontramos que los datos se explicaban mejor mediante un modelo bifactorial con un factor de afecciones mentales, un factor de afecciones físicas y una dimensión adicional de enfermedad subyacente, que reflejaba una vulnerabilidad general a desarrollar cualquiera de las afecciones incluidas. Por lo tanto, nuestros resultados apoyan la hipótesis de la existencia de un factor “d” general en adultos.

Aunque nuestro estudio no prueba los mecanismos subyacentes, se pueden hacer varias sugerencias basadas en la literatura existente. En primer lugar, es probable que una serie de afecciones físicas y mentales compartan polimorfismos genéticos comunes que generen una vulnerabilidad al desarrollo de una amplia gama de enfermedades³. Otros posibles mecanismos incluyen factores socioeconómicos y de estilo de vida comunes. Por ejemplo, el tabaquismo, consumo elevado de alcohol, alteraciones del sueño y falta de ejercicio se asocian a mayor riesgo cardiometabólico. Un estilo de vida poco saludable también se asocia a una disfunción del sistema inmunitario, que a su vez está relacionada con diversas afecciones físicas y mentales.

Nuestros hallazgos tienen implicaciones relevantes para la conceptualización y clasificación de las afecciones mentales y físicas. Los actuales sistemas de clasificación han sido criticados² debido a la elevada comorbilidad entre trastornos mentales. Nuestros resultados contribuyen a este debate al mostrar la existencia de una dimensión común, más allá de los trastornos de la salud mental, que incluye también los trastornos de salud física. La investigación transdiagnóstica que evalúa el riesgo y las vías de transmisión de las enfermedades podría beneficiarse de tener en cuenta tanto las afecciones mentales como las físicas. Una cuestión pertinente es si sigue

teniendo sentido diferenciar entre trastornos mentales y físicos o si podría ser más útil considerar ambos como trastornos de la salud.

Los resultados de este estudio también tienen importantes implicaciones para la práctica clínica y la política. Nuestros hallazgos subrayan la necesidad de reducir la brecha entre la atención sanitaria física y la mental con respecto a la evaluación y tratamiento. Además, nuestros resultados hacen un firme llamamiento para que las políticas de atención sanitaria promuevan sistemas de atención médica más integrados, reduciendo la brecha actual entre los servicios de atención de salud mental y física que existe entre países y sistemas sanitarios.

Los puntos fuertes de este estudio incluyen el gran tamaño de la muestra y la amplia gama de trastornos físicos que se incluyeron. Las limitaciones incluyen el número limitado de variables de salud mental relacionadas con los trastornos del pensamiento y los trastornos de externalización, razón por la cual no se pudo modelar una solución de tres factores (internalización, externalización, trastorno del pensamiento)². Además, los datos se limitaron a una muestra británica predominantemente blanca y de mediana edad, y se necesitan réplicas en muestras más jóvenes y de mayor edad y en muestras de diversas zonas del mundo, incluidos los países de bajos ingresos. Además, los trastornos físicos se determinaron en gran medida mediante autoinforme, sin una evaluación directa de los mismos.

Los estudios futuros deberían utilizar datos de registros sanitarios de todo el mundo con evaluaciones integrales de la salud mental, evaluar los vínculos temporales entre los trastornos mentales y físicos, valorar la posibilidad de un factor “d” durante el desarrollo, y explorar posibles vías genéticas y fisiopatológicas comunes.

Valerie Brandt^{1,2}, Yuning Zhang^{1,3,4}, Hannah Carr¹, Dennis Golm¹, Christoph U. Correll⁵⁻⁷, Gonzalo Arrondo^{1,8}, Joseph Firth⁹⁻¹¹, Lamiece Hassan¹⁰, Marco Solmi^{1,7,12-14}, Samuele Cortese^{1,15-17}

¹School of Psychology, University of Southampton, Southampton, UK; ²Clinic of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ³State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing, China; ⁴Institute of Science and Technology for Brain-inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai, China; ⁵Division of Psychiatry Research, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ⁶Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, NY, USA; ⁷Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ⁸Instituto Cultura y Sociedad, Universidad de Navarra, Pamplona, España; ⁹Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK; ¹⁰Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ¹¹NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, Australia; ¹²Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ¹³Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; ¹⁴School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ¹⁵Solent NHS Trust, Southampton, UK; ¹⁶Division of Psychiatry and Applied Psychology, University of Nottingham, Nottingham, UK; ¹⁷Hassenfeld Children’s Hospital at NYU Langone, New York, NY, USA

V. Brandt, Y. Zhang, M. Solmi y S. Cortese contribuyeron de forma similar en este trabajo. Puede encontrar información complementaria sobre este estudio en <https://osf.io/nke6d/>.

1. Arrondo G, Solmi M, Dragioti E et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104662.
2. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
3. Selzam S, Coleman JRI, Caspi A et al. *Transl Psychiatry* 2018;8:205.
4. Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ et al. *JAMA Psychiatry* 2015;72:305-15.
5. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E et al. *N Engl J Med* 2020;382:1721-31.
6. Cortese S, Arrondo G, Correll CU et al. *JCPP Advances* 2021;1:e12051.

7. University of London Institute of Education, Centre for Longitudinal Studies. 1970 British Cohort Study: Age 46, Sweep 10, 2016-2018. London: University of London Institute of Education, 2018.
8. Hu L, Bentler PM. *Struct Equ Model* 1999;6:1-55.
9. Muthén LK, Muthén B. *Mplus user's guide: statistical analysis with latent variables, user's guide*. Los Angeles: Muthén & Muthén, 2017.

DOI:10.1002/wps.21097

(Brandt V, Zhang Y, Carr H, Golm D, Correll CU, Arrondo G, et al. *First evidence of a general disease ("d") factor, a common factor underlying physical and mental illness. World Psychiatry* 2023;22:335-337)

El precio de la paz en nuestro tiempo

La invasión rusa de Ucrania –que se inició el 24 de febrero de 2022– es una catástrofe mundial. Es una crisis moral y de salud pública que plantea retos para las personas, familias y naciones. Líderes de asociaciones psiquiátricas internacionales y nacionales se reunieron en Varsovia, Polonia, el 24 de febrero de 2023, con el objetivo de trabajar juntos para hacer frente a las terribles consecuencias de una guerra inmoral, y el daño traumático tanto dentro como fuera de las zonas de guerra.

Para este propósito, hay que considerar detenidamente lo que es necesario para proporcionar paz y seguridad en Ucrania y en los corazones de todos aquellos que se han visto profundamente afectados por esta guerra y la consiguiente crisis política y económica. Es esencial dar testimonio de esta horrible guerra, así como considerar el trabajo vital que queda por delante. El éxito requerirá un nuevo orden político y social, nuevos sistemas de asistencia sanitaria y una nueva confianza en que los líderes políticos pueden mantener la paz en un mundo global que cambia rápidamente y que se enfrenta a otras crisis inminentes.

Los líderes de las asociaciones psiquiátricas plantearon las siguientes preguntas: a) ¿cuál es el impacto de la guerra rusa en Ucrania y en el mundo?; b) ¿cómo ha afectado la crisis mundial por la guerra rusa a la salud mental y a los sistemas de salud mental de otros países?; c) ¿qué enseñanzas se pueden extraer de esta crisis médica, económica, política y moral mundial?; d) ¿cuál es el papel de las entidades públicas, incluidas la WPA, la Asociación Europea de Psiquiatría (EPA) y otras sociedades profesionales internacionales y nacionales, a medida que nos enfrentamos a estos retos morales y médicos?

Algunas de estas cuestiones son específicas de Ucrania y su pueblo; otras son relevantes para las crisis a las que se enfrentan todos los países. La muerte, la destrucción, la migración forzada, así como la disparidad económica y los trastornos son demasiado comunes en el mundo contemporáneo, lo que crea un contexto incómodo e inquietante en el que debe considerarse la situación de Ucrania. Este contexto crea efectos catastróficos que están desbordando los ya inadecuados sistemas de atención, en Ucrania y fuera de ella.

Los niños y las familias jóvenes corren el mayor riesgo, porque sus sistemas de apoyo social están siendo destruidos, sus escuelas y oportunidades profesionales están desapareciendo, y sus hogares y familias están siendo arrasados por las bombas. La infraestructura ucraniana –especialmente los sistemas energéticos, instituciones públicas, escuelas y hospitales– han sido atacados y destruidos deliberadamente, y muchas muertes de inocentes no combatientes se consideran meros “daños colaterales”.

Mientras continúa el terror, una gran parte de la población experimenta síntomas que suelen ser pródomos de trastornos traumáticos, al tiempo que se agudizan los síntomas de ansiedad, depresión y otros trastornos mentales. La situación empeora por la pérdida o ausencia de cuidadores clínicos, apoyo psicosocial, medicamentos y otros elementos esenciales para el cuidado del paciente.

Los niveles de trauma por la invasión rusa de Ucrania no tienen precedentes. El inicio de la guerra rusa en Ucrania se ha producido después de la muerte y discapacidad por la pandemia de COVID-19

y los estragos del cambio climático. La catástrofe se acumula sobre la catástrofe, agotando a las personas y los recursos. La magnitud de la destrucción en Ucrania y su impacto en el mundo son asombrosos. El impacto real sobre las personas queda reflejado en las cifras^{1,2}: de una población ucraniana de 43,7 millones de personas antes de la guerra en 2019, actualmente hay 13,5 millones de personas desplazadas (5,4 millones internamente y 8,1 millones externamente).

Lo mejor de la próxima generación ucraniana está en peligro, con muchos muertos o mutilados. Para los que han sobrevivido, la escolarización y las carreras han quedado en suspenso o destruidas. Muchos edificios y empresas han sido destruidos y las cadenas de suministro interrumpidas. Han desaparecido viviendas y escuelas, los medios de subsistencia han sufrido daños irreparables, los hospitales no pueden prestar asistencia y las infraestructuras civiles (electricidad, agua, alimentos, internet, servicios públicos) están limitadas.

Ocho millones de refugiados ucranianos han inundado otros países². Se calcula que otros 1,6 millones han sido “evacuados” a la fuerza a Rusia³. La producción agrícola ucraniana se ha visto interrumpida por el bloqueo ruso de las exportaciones y la colocación de minas terrestres en los campos de trigo, dejando a millones de personas en peligro de inanición, ya que el 40% del grano del Programa Mundial de Alimentos procede de Ucrania. Además, existe un grave peligro medioambiental, especialmente por los ataques rusos a centrales nucleares y las amenazas de utilizar armas nucleares.

Las soluciones a las crisis nunca son evidentes ni fáciles. La búsqueda de la paz con justicia será siempre nuestro principal objetivo, con una retirada total de Rusia del territorio ucraniano, una reconstrucción masiva dentro de Ucrania, la restauración de las infraestructuras públicas (incluidos los sistemas de salud mental y de atención sanitaria general) y el restablecimiento de los envíos de grano al mundo en desarrollo.

Los líderes mundiales en los campos de la salud mental y la sanidad en general pueden promover la paz y la prosperidad, al tiempo que hacen todo lo posible por gestionar la crisis de salud mental a la que se enfrentan los ucranianos en su país y en el extranjero: a) dando testimonio de las atrocidades y la violencia cometidas en esta guerra, y dondequiera que ocurran; b) identificando la crisis de salud mental en expansión asociada a la guerra y la migración forzada; c) apoyando las sanciones contra Rusia con el objetivo de aumentar la carga de la guerra sobre Rusia; d) apoyando a Ucrania, a su pueblo y a la Asociación Psiquiátrica Ucraniana.

La WPA y otras asociaciones psiquiátricas de todo el mundo deberían: a) pronunciarse sobre la crisis moral y clínica y sus implicaciones mundiales; b) apoyar los servicios para las crecientes crisis de salud mental, mediante: i) la formación de profesionales de salud mental que atiendan a los refugiados ucranianos, junto con amplias colaboraciones en salud mental; ii) el desarrollo de servicios de salud mental adaptados para abordar el trauma y otras consecuencias de la guerra rusa; iii) proporcionar medicamentos y otros recursos para tratar a los pacientes con necesidades de salud mental; iv) desarrollar servicios de salud mental a distancia, poniendo el tratamiento al alcance de todos; v) preparar la

reconstruir de las instalaciones, servicios y sistemas educativos de Ucrania, de modo que los ucranianos puedan beneficiarse de las habilidades y recursos de la práctica psiquiátrica moderna; vi) establecer programas de investigación, de modo que los ucranianos y los habitantes de otros países puedan aprender de estas circunstancias y estar mejor preparados, si en el futuro se producen sucesos de este tipo.

Los líderes mundiales en los ámbitos de la salud mental y la salud general deberían: a) apoyar el proceso de enjuiciamiento por crímenes de guerra ante el Tribunal de Crímenes de Guerra de La Haya, y de las violaciones de los derechos humanos ante el Tribunal Europeo de Derechos Humanos, como parte del proceso de recuperación del trauma colectivo de Ucrania; b) reconocer y abordar las necesidades especiales de niños y familias jóvenes (es decir, i) proporcionar seguridad y protección a todos los niños, lo que incluye protegerlos de las atrocidades de la guerra, el tráfico de personas y los daños emocionales y físicos; ii) proporcionar orientación y apoyo a los padres de familias desplazadas o que se enfrentan al trauma de las lesiones, crímenes de guerra y muerte; iii) ayudar a los niños a mantener el contacto con los miembros de la familia de los que han sido separados; iv) crear instalaciones online para restablecer redes sociales de apoyo para el desarrollo de la juventud; v) plantear escuelas ucranianas virtuales, para que los niños que tuvieron que abandonar su patria puedan continuar su desarrollo intelectual y social, dándoles al mismo tiempo las herramientas y esperanzas para un futuro en Ucrania; vi) proporcionar intervenciones generales basadas en evidencia que brinden consuelo y promuevan la resiliencia, como la formación en mindfulness e intervenciones de una sola sesión basadas en evidencia); c) no olvidar nunca: la guerra rusa; el pueblo ucraniano; las amenazas para todos nosotros; la necesidad de promover el desarrollo saludable, la salud mental y la paz.

La unión hace la fuerza. Ahora es el momento de permanecer unidos.

Una forma sólida de apoyar la resiliencia y la recuperación es que los profesionales de la medicina y la salud mental hablen con una sola voz apoyando el fin de esta y otras guerras.

Alfabetización en salud mental para apoyar a los niños: necesidad de un nuevo campo de investigación e intervención

El concepto de “alfabetización en salud mental” (MHL) se definió por primera vez en 1997 como los “conocimientos y creencias sobre los trastornos mentales que ayudan a su reconocimiento, tratamiento o prevención”¹. Originalmente, MHL abarcaba: a) la capacidad de reconocer trastornos específicos; b) saber cómo buscar información sobre salud mental; c) conocimiento de los factores de riesgo y las causas; d) conocimiento de la autoayuda y de la ayuda profesional disponible; y e) actitudes que promueven el reconocimiento y la búsqueda de ayuda adecuada. Se añadieron revisiones posteriores: f) conocimiento sobre cómo prevenir los trastornos mentales; g) reconocimiento de cuándo se está desarrollando un trastorno (es decir, identificación precoz); y h) habilidades de primeros auxilios para apoyar a otras personas afectadas por problemas de salud mental². Algunos académicos también incluyen: i) conocimiento para la promoción de la salud mental³. Desde su articulación, MHL ha sido fundamental en la creación de intervenciones, políticas y financiación para la salud mental en muchos países.

Gran parte de la investigación influida por el concepto de MHL se ha centrado en los adolescentes, ya que es el período de la vida en

Irina Pinchuk¹, Bennett L. Leventhal², Tsuyoshi Akiyama³, Hartmut Berger⁴, Isabelle Secret Bobolakis⁵, Rebecca W. Brendel⁶, Kirsten Cathoor⁷, Jana Chihai⁸, Eka Chkonja⁹, Geert Dom¹⁰, Dominika Dudek¹¹, Adrian James¹², Afzal Javed¹³, Marina Kupchik¹⁴, Ramune Mazaliauskiene¹⁵, Pavel Mohr¹⁶, Lars Lien¹⁷, Vinay Lakra¹⁸, Andreas Meyer-Lindenberg¹⁹, Erich Seifritz²⁰, György Szekeres²¹, Norbert Skokauskas²²

¹Vice-President, Ukrainian Psychiatric Association; Institute of Psychiatry, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; ²University of Chicago, Chicago, IL, USA; ³Deputy Chair, International Committee, Japanese Society of Psychiatry and Neurology; NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, Japan; ⁴Goethe University, Frankfurt, Germany; ⁵Secretary General, French Federation of Psychiatry; ⁶President, American Psychiatric Association; ⁷President, Flemish Association of Psychiatry; ⁸President, Society of Psychiatrists, Narcologists, Psychotherapists and Clinical Psychologists, Republic of Moldova; ⁹President, Society of Georgian Psychiatrists; ¹⁰President-Elect, European Psychiatric Association; University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ¹¹President, Polish Psychiatric Association; ¹²President, Royal College of Psychiatrists, UK; ¹³WPA President; ¹⁴President Elect, Israel Psychiatric Association; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; ¹⁵President, Lithuanian Psychiatric Association; ¹⁶Vice-President, Czech Psychiatric Association; National Institute of Mental Health, Klecany, Czech Republic; 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic; ¹⁷President, Norwegian Psychiatric Association; Inland University of Applied Sciences, Elverum, Norway; ¹⁸President, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; ¹⁹President, German Association for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics; ²⁰Board Member, Swiss Society of Psychiatry and Psychotherapy; ²¹President, Hungarian Psychiatric Association; ²²Chair, WPA Section on Child and Adolescent Psychiatry; Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World population prospects 2019. <https://population.un.org/wpp>.
2. United Nations High Commissioner for Refugees. Ukraine refugee situation. <https://data2.unhcr.org/en/situations/ukraine>.
3. Zelenskyy V. We need your support to bring back peace faster. <https://www.president.gov.ua/news>.

DOI:10.1002/wps.21109

(Pinchuk I, Leventhal BL, Akiyama T, Berger H, Bobolakis IS, Brendel RW, et al. *The price of peace in our time. World Psychiatry 2023;22:337–338*)

el que a menudo se empiezan a desarrollar los trastornos mentales, y las escuelas brindan un entorno adecuado para promover la MHL de los adolescentes⁴. Sin embargo, creemos que existe una necesidad urgente de definir un nuevo campo de investigación centrado en el conocimiento y las creencias de los adultos sobre la salud mental en los niños en edad escolar (entre 5 y 12 años aproximadamente), para ayudar a un mejor reconocimiento, tratamiento y prevención. La justificación para un campo separado es clara: la MHL necesaria para reconocer, tratar y prevenir la enfermedad mental en la infancia es exclusiva para esta etapa de la vida. Los diagnósticos y perfiles sintomáticos, las vías de búsqueda de ayuda, los factores de riesgo y protección modificables, así como las actitudes estigmatizantes, son particulares de los niños preadolescentes y, por tanto, requieren métodos de investigación e intervenciones adaptados.

Las encuestas de población indican importantes diferencias en la epidemiología psiquiátrica de los niños de 5 a 12 años, en comparación con los adolescentes de 13 a 18 años. Por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), así como los trastornos de ansiedad relacionados con la separación y

las fobias, son mucho más frecuentes en los niños más pequeños, sobre todo varones, mientras que la depresión y las fobias sociales adquieren protagonismo en la adolescencia, sobre todo en niñas⁵.

Las intervenciones clínicas necesarias en la infancia y adolescencia también son diferentes. Los padres desempeñan un papel mucho más importante en el tratamiento de los niños que en el de los adolescentes; muchos tratamientos de primera línea para preadolescentes implican la formación de los padres (p. ej., psicoeducación o formación en abordaje parental), o terapia psicológica combinada de padres e hijos. En cambio, los tratamientos de primera línea para adolescentes suelen incluir terapia individual o farmacoterapia⁶.

En relación con esto, las vías de búsqueda de ayuda y el acceso al tratamiento para niños vs. adolescentes (o adultos) también son distintos. Para diagnosticar enfermedades infantiles, se prefieren las evaluaciones con múltiples informantes, mientras que en el caso de los adolescentes esto no es tan común⁶. Es posible que los adolescentes accedan a la atención de salud mental a través de la escuela, la atención primaria de la comunidad o, a veces, incluso proveedores privados, sin el conocimiento o la aportación de sus tutores. Esto no es posible en el caso de los niños, que dependen totalmente de los adultos que los cuidan para reconocer una enfermedad mental y buscar la ayuda adecuada.

Por lo tanto, proponemos un nuevo concepto –alfabetización en salud mental para apoyar a los niños (MHLSC, por sus siglas en inglés)– para referirnos a los conocimientos y creencias de los adultos que apoyan la acción para prevenir o tratar los problemas de salud mental en los niños. Sugerimos que MHLSC implique: a) la capacidad para reconocer cuándo un niño está desarrollando un problema de salud mental (p. ej., no hacer frente, experimentando un malestar creciente, o dificultad para funcionar como cabe esperar); b) conocimientos y actitudes sobre cómo buscar y utilizar de forma crítica la información sobre salud mental infantil, factores de riesgo y causas de los problemas de salud mental en los niños, y fuentes de ayuda formal e informal tanto para el niño como para los cuidadores; y c) capacidad para comunicarse sobre la salud mental infantil y las estrategias de apoyo con el niño de una forma adecuada para su desarrollo, y con otros adultos que cuidan o son responsables del niño.

Dado que los niños pueden no tener capacidad para comprender su problema de salud mental, manejarlo o buscar ayuda para tratarlo, la MHL que los adultos necesitan para apoyar a los niños con problemas de salud mental es más compleja que la MHL de adolescentes o adultos. También creemos que es importante distinguir entre el conocimiento y las creencias que tienen los adultos sobre los problemas de salud mental infantil (MHLSC), y el conocimiento y creencias que tienen los niños sobre su propia salud mental (es decir, la “alfabetización en salud mental infantil”). Como guardianes del reconocimiento, las estrategias de abordaje y tratamiento, el conocimiento y las creencias de los adultos son posiblemente más importantes que el conocimiento y las creencias del propio niño. Además, consideramos que la MHLSC es diferente de la promoción de la salud mental, ya que los conocimientos, actitudes y habilidades necesarios para promover una buena salud mental en la infancia son fundamentalmente diferentes (aunque están estrechamente relacionados) a los requeridos para el reconocimiento, prevención o manejo de las enfermedades mentales.

Desde su conceptualización en la década de 1990, la investigación MHL ha crecido en tamaño e impacto. A finales de la década de 2000, se pasó de centrar la atención en los conocimientos y creencias que tenían los adultos sobre su propia salud mental a centrarla en la alfabetización para la salud mental de los ado-

lescentes. Las encuestas de población de todo el mundo pronto examinaron cómo los jóvenes entendían y buscaban ayuda para su salud mental, y cómo las intervenciones podían mejorar su MHL. En la actualidad, la MHL se considera “la base” para la prevención, identificación precoz, intervención y atención continuada de las enfermedades mentales³. De hecho, ahora es inconcebible que cualquier estrategia nacional de salud mental omita la MHL, dada su necesidad de fomentar la búsqueda de ayuda, el tratamiento y la prevención adecuados de los problemas de salud mental.

Sin embargo, la enfermedad mental no solo es común en adolescentes y adultos. Alrededor del 13% de niños sufre una enfermedad diagnosticable en cualquier periodo de 12 meses^{5,7}. Estimaciones globales recientes sugieren que el 35% de todas las enfermedades mentales comienzan antes de los 14 años⁸. Sin embargo, un problema persistente que se encuentra en la literatura sobre salud mental “pediátrica”, “infantil y adolescente” o “juvenil” es que la edad de la muestra tiende a estar mal definida; algunos estudios toman muestras de bebés hasta los 18 años, mientras que otros incluyen desde la edad preescolar o escolar hasta la edad adulta joven (25 años)⁷. Una tendencia arraigada en este enfoque es dar prioridad a los adolescentes mientras se ignora a los niños más pequeños⁹. Sin embargo, la historia de la investigación sobre MHL muestra que, con una conceptualización precisa, podemos identificar las lagunas de conocimiento, comprender las actitudes y poner de relieve las barreras para la búsqueda de ayuda, que pueden posteriormente ser objeto de intervenciones eficaces. Pero hasta que la investigación sobre MHL no pueda ilustrar el enfoque necesario en niños de 5 a 12 años, los avances en las políticas y la financiación para mejorar los resultados en salud mental infantil seguirán estando fuera de nuestro alcance. Confiamos en que la articulación del alcance y la necesidad de un nuevo campo de investigación de la MHLSC conducirá a nuevas medidas de alta calidad, encuestas representativas a nivel de población, intervenciones efectivas y objetivos políticos basados en la evidencia, al igual que ha ocurrido con la salud mental de adultos y adolescentes a nivel mundial. Si la historia se repite, este nuevo esfuerzo de investigación nos ayudará a mejorar la salud mental de los niños del futuro.

Laura M. Hart¹, Anthony F. Jorm¹, Catherine L. Johnson¹, Lucy A. Tully², Emma Austen¹, Karen Gregg¹, Amy J. Morgan¹

¹Centre for Mental Health, Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ²School of Psychology, University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia

El estudio contó con el apoyo del Medical Research Future Fund (beca n° MRF2006438) de Growing Minds Australia.

1. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA et al. *Med J Australia* 1997;166:182-6.
2. Jorm AF. *Am Psychol* 2012;67:231-43.
3. Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. *Can J Psychiatry* 2016;61:154-8.
4. Kutcher S, Wei Y. *World Psychiatry* 2020;19:174-5.
5. Lawrence D, Johnson S, Hafekost J et al. The mental health of children and adolescents: report on the second Australian Child and Adolescent Survey of Mental Health and Wellbeing. Canberra: Department of Health, Commonwealth Government of Australia, 2015.
6. Pilling S, Mayo-Wilson E, Mavranzouli I et al. *BMJ* 2013;346:f2541.
7. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:345-65.
8. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. *Mol Psychiatry* 2022;27:281-95.
9. Tully LA, Hawes DJ, Doyle FL et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:286-90.

DOI:10.1002/wps.21099

(Hart LM, Jorm AF, Johnson CL, Tully LA, Austen E, Gregg K, Morgan AJ. Mental health literacy for supporting children: the need for a new field of research and intervention. World Psychiatry 2023;22:338–339)

Antidepresivos en atención primaria: valor limitado en la primera visita

Cuando los pacientes con un cuadro depresivo acuden por primera vez al médico de atención primaria, a menudo se les prescribe un antidepresivo¹. Creemos que es mejor prescribir la medicación en una etapa posterior, si es que se prescribe. Aquí explicamos por qué.

Es bien sabido que la mayoría de los pacientes de atención primaria tienen depresión leve o moderada, mientras que la depresión grave es una excepción. Por ejemplo, se observó que, entre los pacientes de atención primaria en las salas de espera, el 13% tenía una puntuación en el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9) entre 9 y 11, que está por encima del umbral para la depresión mayor, pero solo el 5% tenía una depresión grave (puntuación en el PHQ-9 superior a 14)².

También hay evidencia considerable de que los efectos de los antidepresivos en la depresión leve y moderada son pequeños y pueden no ser clínicamente relevantes. En un metaanálisis de datos de pacientes individuales, la diferencia de riesgo (porcentaje de respuesta a la medicación menos porcentaje de respuesta al placebo) fue solo del 6% en la depresión leve, lo que corresponde a un número necesario a tratar (NNT) de 16³. En la depresión muy grave, la diferencia de riesgo fue del 25% (NNT=4); en la depresión grave fue del 9% (NNT=11). Estos resultados se confirmaron recientemente en un gran metaanálisis de datos de pacientes individuales de 232 ensayos con más de 73.000 pacientes⁴. Además, un reciente ensayo pragmático controlado con placebo confirmó que los antidepresivos no son muy eficaces en pacientes con depresión leve atendidos en atención primaria: con una puntuación media en PHQ-9 de 12, el NNT fue de solo 12,5⁵.

También es bien sabido que muchos pacientes de atención primaria que utilizan antidepresivos no están dispuestos a dejar su medicación, incluso cuando está claro que no funciona, porque temen empeorar.

Gran parte de la confusión sobre los efectos de los fármacos en los pacientes deprimidos atendidos en atención primaria se debe a una revisión Cochrane anterior⁶, en la que se informaba que el NNT era de 8,5 para los antidepresivos tricíclicos y de 6,5 para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, lo que la mayoría de los clínicos consideraría un efecto clínico razonable. Sin embargo, el problema de esa revisión fue que los ensayos incluidos se centraron en pacientes con depresión grave a muy grave, por lo que no son representativos de la mayoría de pacientes con depresión atendidos en atención primaria. Los metaanálisis y el ensayo pragmático mencionados proporcionan una evidencia mucho mejor de los efectos de los antidepresivos en esta población.

Incluso para los pacientes con depresión más grave atendidos en atención primaria, los antidepresivos pueden no ser el mejor tratamiento en la primera visita. Muchos de los pocos pacientes que se presentan inicialmente en atención primaria con una depresión grave mejoran con el tiempo con o sin medicación⁷. De hecho, la mencionada revisión Cochrane mostró una tasa media de respuesta del 42% con pastillas placebo.

Entonces, ¿qué hacer en la primera consulta en atención primaria con un paciente que presenta un cuadro depresivo? La mayoría de las guías de tratamiento, como las del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE), recomienda la conducta expectante o una intervención psicológica antes de la medicación para la depresión leve a moderada, a menos que la persona prefiera recibir un antidepresivo. La activación conductual puede ser la mejor intervención⁸, pero también otras terapias breves desarrolladas específicamente para este contexto, como las terapias de resolución de problemas, pueden ser buenas opciones de tratamiento.

No está tan claro qué debe hacerse en caso de depresión grave en la primera visita en atención primaria. La mejor estrategia puede ser replantear algunas de las cogniciones negativas del paciente y aconsejarle actividad física. En los que no mejoren en las semanas siguientes, debe plantearse psicoterapia o medicación antidepresiva. Un metaanálisis reciente demostró que, al año de seguimiento, las psicoterapias obtuvieron mejores resultados que los antidepresivos⁹. Este metaanálisis también descubrió que una combinación de psicoterapia y medicación era mejor que cualquiera de las dos terapias por separado. Llegamos a la conclusión de que la mayoría de los pacientes de atención primaria tienen una depresión leve o moderada, y que la depresión grave es una excepción. No se deben prescribir antidepresivos en la primera cita si el paciente tiene depresión leve a moderada, porque tienen una eficacia limitada y pueden tener efectos secundarios significativos. La medicación antidepresiva debe considerarse en la depresión grave, pero no en la primera consulta y como alternativa o en combinación con una intervención psicológica.

Bruce Arroll¹, Rachel Roskvist¹, Fiona Moir¹, Matire Harwood¹, Kyle Eggleton¹, Christopher Dowrick², Pim Cuijpers³

¹Department of General Practice and Primary Health Care, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ²Department of Primary Care and Mental Health, University of Liverpool, Liverpool, UK; ³Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

1. Moir F, Roskvist R, Arroll B et al. *J Fam Pract Prim Care* 2022;11:2597-602.
2. Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N et al. *J Prim Health Care* 2009;1:26-9.
3. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. *JAMA* 2010;303:47-53.
4. Stone MB, Yaseen ZS, Miller BJ et al. *BMJ* 2022;378:e067606.
5. Lewis G, Duffy L, Ades A et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:903-14.
6. Arroll B, Chin W, Matris W et al. *J Prim Health Care* 2016;8:325-34.
7. Chin WY, Chan KT, Lam CL et al. *Fam Pract* 2015;32:288-96.
8. Ekers D, Webster L, Van Straten A et al. *PLoS One* 2014;9:e100100.
9. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.

DOI:10.1002/wps.21057

(Arroll B, Roskvist R, Moir F, Harwood M, Eggleton K, Dowrick C, et al. *Antidepressants in primary care: limited value at the first visit. World Psychiatry* 2023;22:340)

Plan de Acción de la WPA 2020-2023: informe actualizado

La WPA se ha visto gravemente afectada en los últimos tres años por el impacto de la pandemia de COVID-19 y sus secuelas, la guerra en Ucrania y otras adversidades en muchas regiones del mundo. Sin embargo, todos sus componentes han adaptado sus actividades, han aprendido a trabajar de nuevas formas y han buscado formas innovadoras de apoyar a los profesionales de la salud mental de todo el mundo.

Nos hemos centrado, en particular, en áreas seleccionadas –salud mental pública; intervención precoz en psicosis; gestión de la comorbilidad de los problemas de salud mental y física; promoción de la psiquiatría entre los estudiantes de medicina¹⁻¹⁰– de acuerdo con las prioridades establecidas en nuestro Plan de Acción 2020-2023, a través de la labor de Grupos de Trabajo específicos.

En 2020, la WPA ha puesto en marcha su Portal de Educación, que ahora alberga numerosos recursos educativos y cursos online. Tras la pandemia, el aprendizaje online se ha convertido en algo cotidiano. Por ello, la WPA se ha comprometido a desarrollar, implementar, apoyar, colaborar y copatrocinar tantos cursos online y seminarios web como sea posible¹¹. En el periodo 2021-2022, la WPA ha subido al Portal una serie de módulos de aprendizaje y seminarios web que abarcan variedad de temas. El sistema también ha desempeñado un papel clave en la respuesta de la WPA a las emergencias mundiales –por ejemplo, a través de su extensa biblioteca online de recursos de salud mental para COVID-19. La WPA ha contribuido significativamente a la difusión de las nuevas Descripciones Clínicas y Requisitos Diagnósticos de la CIE-11, patrocinando cursos online que han proporcionado a los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental una experiencia de aprendizaje bien estructurada y completa. Tras los comentarios abrumadoramente positivos del curso de noviembre de 2021, organizamos otro curso en marzo de 2022, con un gran éxito similar, y ahora estamos planificando una versión en español del curso en 2023.

Las Secciones Científicas de la WPA han venido celebrando videoconferencias y, últimamente, reuniones presenciales con periodicidad trimestral. Estas reuniones se han convertido en un mercado de intercambio de ideas sobre actividades interseccionales, como proyectos conjuntos de investi-

gación, ponencias, talleres y conferencias¹². La WPA ha reforzado la actividad de sus Centros Colaboradores, que han participado en diversas iniciativas científicas, como seminarios educativos conjuntos y apoyo a jóvenes psiquiatras en la investigación y otras actividades relacionadas¹³.

El Consejo Asesor de Respuesta a Emergencias (ACRE) de la WPA ha abordado eficazmente la pandemia de COVID-19 y otras emergencias, reuniendo a los líderes de las Sociedades Miembro más grandes para facilitar apoyo práctico y concreto a las Sociedades Miembro necesitadas. En relación con la guerra en Ucrania, la WPA ha creado un centro de recursos educativos para profesionales de la salud mental –en ucraniano, ruso y otros idiomas– para ayudar con los problemas de salud mental a los que se enfrenta actualmente la población de Ucrania. La ACRE también ha recaudado fondos para la Sociedad Miembro de Sri Lanka, proporcionando ayuda para la compra de medicamentos psicotrópicos, y para los profesionales afganos de salud mental, ofreciendo apoyo continuo mediante el suministro de medicamentos, evaluaciones de pacientes y formación.

Seguimos trabajando en nuestro sitio web (www.wpanet.org), con el fin de mejorar no solo la experiencia del usuario, sino también la forma en que compartimos información relevante. También seguimos trabajando duro en nuestros canales sociales y publicamos regularmente información de actualidad sobre eventos de la WPA, noticias, artículos, seminarios web y mucho más. Como parte de la serie “Conozca a los líderes” de la WPA, hemos publicado entrevistas con los actuales miembros del Comité Ejecutivo y del Consejo. En esta reveladora serie de entrevistas, los líderes no solo han compartido un resumen de sus valiosas contribuciones a la Asociación y al campo de la salud mental en general a lo largo de los años, sino también sus opiniones personales sobre las aportaciones realizadas por la WPA y sus Sociedades Miembro.

En 2021, hemos lanzado el nuevo boletín electrónico de la WPA¹⁴. La necesidad de información de libre distribución y fácil acceso sigue siendo un requisito esencial en nuestras vidas actualmente. Nos ha encantado ver cómo el boletín electrónico ha sido recibido positivamente y nos motiva para continuar con este proyecto. El boletín electrónico es una revisión trimestral y

ofrece a todos los componentes de la WPA la oportunidad de compartir puntos de vista y experiencias mientras continuamos nuestra labor esencial de abordar los problemas de salud mental en todo el mundo.

En octubre de 2022, lanzamos un nuevo proyecto educativo: el “WPA e-Journal Club” (Club de Revista Electrónica de la WPA). Este proyecto consiste en comentarios sobre los artículos más relevantes seleccionados de las principales revistas científicas de psiquiatría.

World Psychiatry es la revista oficial de la WPA. Se publica regularmente en tres idiomas (inglés, español y ruso), con números individuales o artículos también disponibles en el sitio web de la WPA en otros idiomas (chino, francés, ruso, árabe, turco, japonés, rumano y polaco). Más de 60.000 profesionales de la salud mental reciben regularmente la versión electrónica o impresa de la revista. Todos los números atrasados pueden descargarse gratuitamente del sistema PubMed y del sitio web de la WPA. Con un factor de impacto de 79,683, se ha reafirmado recientemente que *World Psychiatry* está clasificada como el número 1 entre todas las revistas psiquiátricas y en el *Social Sciences Citation Index*, y como número 5 entre todas las revistas de la categoría de Medicina Clínica.

En agosto de 2022, tuvimos el placer de celebrar nuestro primer Congreso Mundial presencial en dos años. En colaboración con la Asociación Psiquiátrica de Tailandia (apoyada por el Real Colegio de Psiquiatras de Tailandia y el Departamento de Salud Mental de Tailandia), dimos la bienvenida a los profesionales de la salud mental a la hermosa ciudad de Bangkok. Bajo el lema “Psiquiatría 2022: Necesidad de Empatía y Acción”, examinamos y debatimos todas las cuestiones críticas de la psiquiatría y la salud mental en la actualidad y en el futuro. Se inscribieron en el Congreso más de 2.400 participantes de 100 países. Por primera vez, también nos complació poder conceder becas de viaje a un psiquiatra en prácticas y a dos estudiantes de medicina, lo que les permitió unirse a nosotros en Bangkok y beneficiarse de las oportunidades de aprendizaje presencial y a partir de las redes. Además, tuvimos el placer de conceder 25 becas a jóvenes psiquiatras de 17 países para ayudarlos en su carrera profesional y en su labor de investigación. Junto

con los Congresos Mundiales, la WPA ha mantenido su tradición de organizar congresos regionales y temáticos en Europa, Asia, África y América durante el trienio actual¹⁵.

Al acercarnos a la conclusión del trienio, seguimos enfrentándonos a los retos derivados de las crisis mundiales y su consiguiente impacto en la salud mental. Sin embargo, la WPA se siente motivada e inspirada por el compromiso y arduo trabajo de nuestros colegas profesionales a la hora de afrontar situaciones tan difíciles.

La WPA mira hacia el futuro con entusiasmo y confianza, convencida de que será capaz de transformar los nuevos desafíos

en oportunidades. Demos juntos forma al futuro de la psiquiatría y la salud mental.

Afzal Javed

Presidente de la WPA

1. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
4. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. *World Psychiatry* 2022;21:328-9.
5. Campion J, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:330-1.
6. Munir K, Roy A, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:327-8.
7. Singh SP, Javed A, on behalf of WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis. *World Psychiatry* 2020;19:122.

8. Botbol M. *World Psychiatry* 2022;21:479-80.
9. Baron D, Noordsy D. *World Psychiatry* 2021;20:454-5.
10. Alfonso CA, Tasman A, Jimenez AL et al. *World Psychiatry* 2021;20:453-4.
11. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
12. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
13. Fiorillo A, Bhui KS, Stein DJ et al. *World Psychiatry* 2021;20:457.
14. Javed A. Re-launch of the WPA Newsletter: WPA Review! www.wpanet.org.
15. Pi E. *World Psychiatry* 2022;21:477-8.

DOI:10.1002/wps.21101

(Javed A. *The WPA Action Plan 2020-2023: an updated report. World Psychiatry* 2023;22:341-342)

COVID-19 y las responsabilidades de los psiquiatras: actualización del documento del posicionamiento de la WPA

La mayor concienciación por parte de los profesionales de salud mental sobre los efectos de la pandemia de COVID-19, de las afecciones posteriores a la misma, y de la consiguiente necesidad de aumentar e incrementar el acceso a los servicios de salud mental, requiere una actualización del Documento de Posicionamiento de la WPA sobre este tema publicado en esta revista en 2020¹.

La mayor parte de la evidencia internacional sugiere que la pandemia de COVID-19 ha generado una mayor incidencia de problemas de salud mental, sobre todo ansiedad y depresión². Los elevados síntomas de depresión son particularmente prevalentes en las personas con bajos ingresos familiares, solteras y que experimentan múltiples factores de estrés. Las mujeres, los adolescentes y los adultos más jóvenes son los más afectados. La escasa capacidad de afrontamiento, la exposición previa a traumas, el deterioro de la salud física, los problemas en las relaciones familiares y la falta de ejercicio físico son otros factores de riesgo.

El impacto de la pandemia ha sido mayor en las personas con enfermedades mentales graves, como esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastorno bipolar y depresión mayor, con tasas significativamente más altas de infección, hospitalización y muerte por COVID-19³. Es probable que el impacto desproporcionado de la pandemia en personas con enfermedades mentales graves se deba a un peor estado previo de salud y a un acceso más deficiente a los servicios médicos. Incluso en ausencia de infección, las personas con enfermedad mental grave han experimentado marcados descensos en las medidas de bienestar y salud mental durante la pandemia⁴. En

general, las tasas de suicidio no han aumentado o incluso han disminuido durante el primer año de pandemia⁵. No obstante, se ha informado de un aumento de las tasas de suicidio en determinados grupos. Por ejemplo, las tasas de suicidio han aumentado entre mujeres y adolescentes en Japón, hombres en la India, mujeres en Polonia, adolescentes en España y Francia, y minorías étnicas en EE.UU.⁵. La detección de los grupos de riesgo requiere una vigilancia continua y mejores estrategias de seguimiento, lo que permitirá desarrollar medidas preventivas específicas.

Los trabajadores sanitarios han experimentado niveles muy elevados de estrés, ya que se les pidió que respondieran rápidamente a una crisis inesperada en situaciones de extrema presión laboral. Los metaanálisis han estimado una prevalencia del 30-40% de síntomas de ansiedad y depresión entre trabajadores sanitarios durante la pandemia⁶. Se ha informado sobre una prevalencia aún mayor de síntomas de estrés postraumático y trastornos del sueño. La pandemia puso de manifiesto una necesidad ya existente de recursos de salud mental para los trabajadores sanitarios, que ahora se ha ampliado. Los enfoques efectivos deben abordar retos como la renuencia de los trabajadores sanitarios a acceder a apoyo psicológico y los efectos del racismo y las desigualdades de género en estas profesiones⁷.

La pandemia de COVID-19 ha tenido muchos efectos en la vida familiar, como la pérdida de empleo o de ingresos, el trabajo desde casa, la cuarentena, el aumento de la carga de trabajo, el aislamiento social, la inseguridad alimentaria, el cierre de escuelas y la disminución de los apoyos sociales, todo lo cual ha afectado de forma

desproporcionada a las poblaciones marginadas⁸. Los niños han estado entre los más afectados por el impacto psicológico de la pandemia. La cuarentena en casa, el cierre de escuelas, el aprendizaje virtual, la utilización de mascarillas, ser testigos de la angustia familiar, la falta de actividades al aire libre, el aislamiento de los amigos, el hacinamiento, los cambios en la dieta y los desarreglos del sueño han pasado factura⁹.

Una encuesta de Naciones Unidas sobre Mujeres informa que una de cada cuatro mujeres se siente menos segura en casa, y los conflictos nuevos y existentes han aumentado en los hogares desde que comenzó la pandemia. También han aumentado los abusos físicos, psicológicos y sexuales. Los psiquiatras deben estar alerta y preparados para averiguar sobre la violencia familiar e intervenir adecuadamente cuando sea necesario¹⁰.

Los síntomas persistentes tras la infección por COVID-19 han recibido diversos nombres. La Organización Mundial de la Salud ha propuesto la siguiente definición: "La afección post COVID-19 se produce en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses después del inicio, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden atribuirse a un diagnóstico alternativo"¹¹. Los síntomas más comunes son fatiga, dificultad respiratoria, pérdida de olfato, disfunción cognitiva, ansiedad y depresión^{12,13}. Pueden afectar al funcionamiento cotidiano y fluctuar o recaer con el tiempo. Dado que se desconoce la etiología de los síntomas psiquiátricos o psicológicos del COVID-19 persistente, los psiquiatras deben estar familiarizados con las estrategias conoci-

das para mejorar el afrontamiento, como la autogestión, la meditación de atención plena, la terapia cognitivo-conductual y las terapias de apoyo.

El creciente número de personas que necesitan tratamiento psiquiátrico a causa de la pandemia de COVID-19 ha puesto a prueba unos servicios de salud mental ya de por sí insuficientes. El acceso a la atención de salud mental se ha vuelto más difícil, debido a las medidas restrictivas y a la escasez de personal y otros recursos. Las tecnologías digitales han ofrecido una solución inmediata para seguir prestando tratamientos de salud mental. Sin embargo, la falta de regulación legal y ética, de estandarización y de preparación ha planteado varios retos a la aplicación de la telepsiquiatría a gran escala. El reconocimiento de la oportunidad de aumentar el acceso a la atención de salud mental ha llevado a la WPA a elaborar directrices globales para la telepsiquiatría¹⁴. El compromiso de las agencias de salud pública de aumentar la concienciación sobre la salud mental y la autoayuda durante la pandemia también ha aumentado el interés por otras intervenciones digitales de salud mental, como las basadas en aplicaciones móviles, datos de sensores, redes sociales y realidad virtual. La integración de estas intervenciones en la práctica clínica del mundo real requiere un progreso continuo¹⁵.

Incluso a medida que cede la pandemia, las cargas psicológicas de COVID-19 persistente crearán nuevas necesidades de atención. Además, la relajación de las restricciones y la “vuelta a la nueva normalidad” exigirán hacer frente a nuevas fuentes de estrés. Los gobiernos, aseguradoras y otra entidades financiadoras deben apoyar el aumento de los recursos destinados a los servicios de salud mental, en consonancia con el crecimiento de la demanda de tratamiento. También son necesarias las soluciones a más largo plazo, incluido el compromiso de aumentar el personal de salud mental.

Nuestras recomendaciones de actuación son las siguientes:

- Los psiquiatras no deben abandonar a sus pacientes, sino que deben seguir atendiéndolos por todos los medios posibles (p. ej., consultas virtuales, psicoterapia online, programas de rehabilitación) durante esta pandemia.

- Los psiquiatras deben conocer y abordar el impacto del COVID-19 en niños y jóvenes.
- Como médicos, durante la pandemia, los psiquiatras pueden ofrecerse voluntarios o aceptar ser reasignados si surge la necesidad de asumir otras funciones en sus instituciones o comunidades.
- Los psiquiatras deben preservar su propia salud siguiendo las recomendaciones para evitar infecciones y promover el bienestar.
- Los psiquiatras y otros profesionales de la salud mental deben colaborar en el desarrollo de grupos de autoayuda, de apoyo entre pares o de apoyo o tratamiento individual para colegas angustiados y sus familias, y deben recurrir a estos servicios cuando proceda.
- Los psiquiatras, como líderes en sus hospitales o comunidades, deben estar preparados para colaborar en actividades educativas y grupos de apoyo para personas con trastornos mentales, trabajadores sanitarios y población general sobre la pandemia, sus restricciones y sus implicaciones médicas y de salud mental.
- Los psiquiatras deben abogar por intervenciones equitativas por parte de los gobiernos y otros para mantener la continuidad de los servicios de salud mental, proporcionar vacunas y tratamientos contra el COVID-19 y reducir el número de víctimas de la angustia mental relacionada con la pandemia, incluido el suicidio.
- Los psiquiatras deben tener presente los efectos del COVID-19 persistente en sus pacientes y mantenerse al día de las investigaciones sobre su diagnóstico y tratamiento.
- Deben tomarse las precauciones adecuadas para proteger la salud de los pacientes en las unidades de hospitalización psiquiátrica y en los centros de tratamiento ambulatorio.
- La telepsiquiatría y otros medios virtuales de realizar evaluaciones y tratamientos psiquiátricos tienen un importante papel que desempeñar en la protección de la salud tanto de pacientes como de profesionales de la salud mental. Los psiquiatras deben trabajar con sus gobiernos para abogar por los cambios normativos necesarios, si fuera preciso,

para facilitar el acceso a los servicios de telepsiquiatría.

- Cuando los recursos son limitados y se hace necesario el triaje, los trastornos mentales nunca deben ser factores que determinen la elegibilidad para el ingreso hospitalario, unidades médicas o de cuidados intensivos o el acceso a ventiladores u otros tratamientos.

Donna E. Stewart¹, Danuta Wasserman², Paul S. Appelbaum³

¹Centre for Mental Health, University Health Network, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ²National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ³Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

Otros miembros del Grupo de Trabajo fueron G. Apter, W. Burn, S. Galderisi, V. Lakra, S.A. Levin, L. Li, J.E.M. Nakku y Y.C. Park.

1. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
2. World Health Organization. *Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact*. Geneva: World Health Organization, 2022.
3. Wang Q, Xu R, Volkow ND. *World Psychiatry* 2021;20:124-30.
4. Barrett EA, Simonsen C, Aminoff SR et al. *Brain Behav* 2022;12:e2559.
5. Ehlman DC, Yard E, Stone DM et al. *Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:306-12.
6. Aymerich C, Pedruzo B, Pérez JL et al. *Eur Psychiatry* 2022;65:e10.
7. David E, DePiero JM, Marin DB et al. *Psychiatr Q* 2022;93:227-47.
8. Mei Q, Wang F, Bryant A et al. *World Psychiatry* 2021;20:139-40.
9. Holt-Lunstad J. *World Psychiatry* 2021;20:55-6.
10. Howard LM, Wilson CA, Chandra PS. *World Psychiatry* 2022;21:311-3.
11. World Health Organization. *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*. Geneva: World Health Organization, 2022.
12. Penninx BWJH. *World Psychiatry* 2021;20:357-8.
13. Ritchie K, Chan D. *World Psychiatry* 2021;20:52-3.
14. World Psychiatric Association. *Telepsychiatry global guidelines*. Geneva: World Psychiatric Association, 2021.
15. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.

DOI:10.1002/wps.21103

(Stewart DE, Wasserman D, Appelbaum PS. COVID-19 and psychiatrists' responsibilities: an update of the WPA position paper. World Psychiatry 2023;22:342-343)

Salud mental para todos: fomentar estilos de vida saludables

La carga que supone la salud mental es elevada y afecta a personas de todos los

ámbitos de la vida¹. Una buena salud mental es un aspecto esencial del bienestar general

que impacta significativamente en la calidad de vida diaria y en el curso de toda la vida.

A pesar de ello, a menudo no se toman medidas para abordar los crecientes problemas de salud mental². La situación de la salud mental en el mundo es especialmente crítica debido a las duras consecuencias de la pandemia de COVID-19, las guerras, las catástrofes naturales y el cambio climático, que provocan sufrimiento humano, dificultades económicas y recesiones³.

Los tratamientos psicológicos y farmacológicos para las afecciones mentales no se proporcionan a un ritmo que satisfaga la creciente demanda de servicios de salud mental. Los responsables políticos y de la toma de decisiones deben facilitar la provisión de recursos tanto al sistema sanitario como a las comunidades, que deben trabajar conjuntamente para lograr los mejores resultados en el tratamiento, rehabilitación y prevención precoz.

Pero la farmacoterapia y la psicoterapia no son los únicos medios para tratar y rehabilitar. Además, hay un componente importante, pero a menudo olvidado, que consiste en implicar a las personas con problemas de salud mental para que asuman un papel activo en la recuperación de su propia salud. La idea de que “la vida cotidiana de cada uno está en sus manos” puede afectar positivamente a la salud mental al promover un sentido de control y empoderamiento sobre las propias acciones. Esta creencia puede ayudar a los individuos a sentirse con más control de su vida, reduciendo los sentimientos de impotencia, ansiedad y estrés. Es necesario reactivar y potenciar la concienciación sobre factores como las relaciones sociales positivas, la participación activa en comportamientos de estilo de vida saludables y la exposición a la naturaleza como facilitadores de una salud mental y un bienestar positivos⁴.

Durante mi próximo mandato como Presidenta de la WPA, me centraré en aumentar la concienciación sobre el papel de los estilos de vida saludables en la preservación y promoción de una buena salud mental y somática^{5,6}. En este contexto, es importante tener presente que los profesionales también deben cuidar de su propia salud mental y somática.

Los ejemplos de actividades de estilo de vida adaptados pedagógicamente y añadidos a las terapias biológicas y psicológicas existentes, cuando se utilizan a diario en la atención psiquiátrica, pueden aumentar la sensación de gobernar la propia vida y dar una dimensión adicional al sentido de la vida⁷.

Los estudios publicados apoyan que la actividad física puede mejorar la salud men-

tal en individuos que tienen un estilo de vida sedentario. Con la colaboración del Comité de Planificación de la WPA y colegas del Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia, se están desarrollando materiales audiovisuales para pacientes y personal sanitario sobre la actividad física y ejemplos sobre cómo realizar fácilmente ejercicios físicos en la vida cotidiana en salas de atención psiquiátrica o médica. La actividad física realizada junto con el personal psiquiátrico puede aumentar la conectividad entre pacientes y profesionales a través de la experiencia compartida, mejorando la comunicación, aumentando la empatía, disminuyendo los niveles de jerarquía y mediante la atención personalizada, así como mejorando la condición física y la salud del personal participante.

El Comité de Planificación de la WPA y sus colegas de la Universidad de Campania “Luigi Vanvitelli” están preparando materiales similares sobre nutrición saludable⁸ para pacientes psiquiátricos, basados en un estudio italiano de ámbito nacional⁹. En este estudio, una intervención grupal psicoeducativa enfocada en un estilo de vida saludable mejoró significativamente la probabilidad de que las personas con trastornos mentales graves siguieran un régimen nutricional sano y equilibrado, con efectos positivos sobre los índices metabólicos.

Otros estilos de vida saludables en los que quiero centrarme son la higiene del sueño¹⁰, la satisfacción en el lugar de trabajo¹¹, y el uso del tiempo libre activo y las aficiones¹². Los psiquiatras podrían desempeñar un papel activo en el aumento del conocimiento de los responsables de la toma de decisiones sobre cómo influyen en la salud mental la vivienda, el hábitat, los espacios públicos y el entorno laboral. La concienciación sobre la influencia del medio ambiente en la salud mental, como los espacios verdes con plantas y el arte en las salas, también debería aumentar en la práctica clínica diaria e incorporarse a las actividades de los pacientes¹³.

En la preparación de vídeos y otros materiales educativos para los fines mencionados anteriormente, se utilizarán los vastos conocimientos y recursos de los miembros de las respectivas Secciones Científicas de la WPA. El fomento de estilos de vida es relevante para los pacientes con enfermedades tanto mentales como somáticas que se tratan en todo tipo de centros sanitarios y entornos de salud pública.

Por último, pero no por ello menos importante, mi prioridad será promover actividades educativas sobre cómo hacer frente a las consecuencias de las guerras

y catástrofes naturales, que tienen una enorme influencia en la salud somática y mental de poblaciones enteras.

Los estilos de vida saludables son fundamentales para los cambios cognitivos, emocionales y conductuales y pueden tener un fuerte impacto en la propia imagen. La promoción de estilos de vida saludables como estrategia de salud mental pública tiene el potencial de aliviar la carga que supone la salud mental en la sociedad, con lo que cabe esperar que disminuya el coste de los servicios asistenciales. Sin embargo, deben adoptarse en función de la cultura y el contexto, teniendo en cuenta también la aceleración de la inmigración y la globalización. Al fomentar estilos de vida saludables, la comunidad de la WPA puede crear un entorno de apoyo que promueva la salud mental positiva y el bienestar para todos.

De este modo, la WPA podrá contribuir a los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas, especialmente al Objetivo 3 (“Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”), y reducir la mortalidad prematura por suicidio, que es la máxima consecuencia de una mala salud mental^{14,15}.

Danuta Wasserman

WPA President Elect; National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet* 2020;396:1204-22.
2. Kestel D. *World Psychiatry* 2022;21:333-4.
3. Jones L, Ventevogel P. *World Psychiatry* 2021; 20:2-3.
4. Antonovsky A. *Unraveling the mystery of health*. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
5. Wasserman D. *Acta Paediatr* 2020;108:984-5.
6. Wasserman D. *World Psychiatry* 2021;20:309-10.
7. Baron D, Noordsy D. *World Psychiatry* 2021;20: 454-5.
8. Zahedi H, Djalalinia S, Sadeghi O et al. *Nutr Neurosci* 2022;25:1250-64.
9. Luciano M, Sampogna G, Amore M et al. *Eur Psychiatry* 2021;64:e72.
10. Sarchiapone M, Mandelli L, Carli V et al. *Sleep Med* 2014;15:248-54.
11. Sisask M, Värnik P, Värnik A et al. *Health Educ J* 2014;73:382-93.
12. Kasahara-Kiritani M, Hadlaczy G, Westerland M et al. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12:15937-42.
13. Wang S, Mak HW, Fancourt D. *BMC Public Health* 2020;20:1-9.
14. Wasserman D (ed). *Suicide: an unnecessary death*. Oxford: Oxford University Press, 2016.
15. Wasserman D (ed). *Oxford textbook of suicidology and suicide prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2020.

DOI:10.1002/wps.21102

(Wasserman D. *Mental health for all: fostering healthy lifestyles*. *World Psychiatry* 2023;22:343-344)

Secciones científicas de la WPA 2020-2023: de columna vertebral reforzada a motor de innovación

Cuando las 145 Sociedades Miembro de la WPA se reúnan en Viena, Austria, en septiembre-octubre de 2023 para el 23º Congreso Mundial de Psiquiatría, también se reunirán para la Asamblea General de la WPA, que tiene lugar cada tres años. Esta Asamblea, el máximo órgano de decisión de la Asociación, votará sobre una multitud de mociones presentadas y destinadas a gobernar la Asociación durante el próximo trienio. Reflexionando sobre lo que se ha logrado en los tres años anteriores, la Asamblea decidirá el futuro rumbo general y el plan de acción.

Una gran parte de esta toma de decisiones se dedicará al trabajo de las Secciones Científicas de la WPA. Fui elegido Secretario de las Secciones Científicas de la WPA por la Asamblea General de 2017 en Berlín para dos mandatos, los trienios 2017-2020 y 2020-2023. En estos dos trienios se han consolidado las actividades de las Secciones: han demostrado ser fieles a su vocación, es decir, ser la columna vertebral científica de la Asociación¹⁻⁸.

Además, en los últimos seis años, la WPA ha realizado diversos esfuerzos logísticos y técnicos para mejorar y agilizar la comunicación de las distintas Secciones entre sí y con los demás órganos de la Asociación. Esto ha contribuido a impulsar un elevado número de actividades interseccionales, como simposios en los congresos de la WPA, proyectos de investigación y publicaciones.

En los dos últimos trienios se han celebrado dos grandes conferencias temáticas interseccionales: la de “Trauma psicológico: Carga Global sobre la Salud Mental y Física”, celebrada virtualmente en diciembre de 2020, y la de “Nuevos Horizontes en la Práctica Psiquiátrica: Ideas Creativas e Intervenciones Innovadoras”, que tuvo lugar en Malta en noviembre de 2022. Estas dos conferencias introdujeron un concepto realmente novedoso, ya que no solo eran temáticas por centrarse en un tema científico específico, sino que también hacían del aspecto interseccional un tema en y de

sí mismo. El requisito de que los simposios fueran presentados por al menos dos Secciones Científicas contribuyó a fomentar un espíritu interdisciplinar que benefició la labor de cada una de las Secciones individuales y de la WPA en su conjunto.

Los números especiales sobre trauma⁹ y estrés¹⁰, publicados en colaboración con la familia de revistas del *British Journal of Psychiatry*, han sido otro testimonio del espíritu de colaboración interseccional. Este espíritu es realmente palpable entre los más de 100 miembros de la Sección de Psiquiatras de Carrera Inicial de la WPA. Durante los últimos dos trienios, la dirección de esta Sección ha sido capaz de organizar numerosos simposios, así como reuniones formales e informales en los congresos de la WPA, y un gran número de actividades independientes en todo el mundo, con el recientemente establecido Programa de Intercambio de la WPA como proyecto insignia¹¹.

Además, por recomendación nuestra, el Comité Ejecutivo de la WPA reforzó su compromiso con los investigadores que inician su carrera en países de ingresos bajos y medios con la introducción de la Iniciativa para la Educación, la Ciencia, la Publicación y la Investigación (ESPRI), cuyo objetivo es impulsar proyectos científicos en esos países^{12,13}.

Por último, en el último trienio se ha producido un importante aumento de la participación directa de la WPA en la investigación, ya que se ha concedido a la Asociación el estatus de investigador principal en dos importantes becas de investigación European Union Horizon: el Consorcio PSY-PGx, centrado en la aplicación de la farmacogenética en psiquiatría (www.psy-pgx.org/PSY-PGx), y la red Psych-STRATA, destinada a la identificación de marcadores biológicos y clínicos que predicen la resistencia a los enfoques terapéuticos farmacológicos. Para los dos proyectos combinados, la WPA recibirá más de 300.000 USD durante los próximos cinco años, que se utilizarán para conceptualizar e implementar un marco de edu-

cación y difusión para los dos consorcios de investigación. Este trabajo de investigación será coordinado conjuntamente por el Comité Ejecutivo y varias Secciones en cuyo ámbito de competencia se encuentra la investigación objeto de la misma.

En resumen, en los dos últimos trienios se ha producido una consolidación de las Secciones como columna vertebral científica de la WPA. Han actuado como mediadoras y multiplicadoras de la misión educativa y científica de la Asociación y la han llevado a todos los rincones del mundo^{14,15}. Tras haber examinado las Secciones por sus actividades y su contribución efectiva al Plan de Acción de la WPA y haber puesto en marcha medidas para aumentar su diversidad global, la Asociación puede contar ahora no solo con una columna vertebral fortalecida, sino con un verdadero motor de innovación en la investigación, educación y asistencia psiquiátricas para los años venideros.

Thomas G. Schulze

Secretario de Secciones Científicas de la WPA

1. Schulze TG. *World Psychiatry* 2018;17:373-4.
2. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:408-10.
3. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholy H et al. *World Psychiatry* 2021;20:149-50.
4. Grassi L, Riba M. *World Psychiatry* 2021;20:452-3.
5. Alfonso CA, Tasman A, Jimenez AL et al. *World Psychiatry* 2021;20:453-4.
6. Baron D, Noordsy D. *World Psychiatry* 2021;20:454-5.
7. de Mendonça Lima CA, De Leo D, Ibvijaro G et al. *World Psychiatry* 2021;20:455-6.
8. Karam E, Kovess Masfety V. *World Psychiatry* 2022;21:475-6.
9. Schulze T, Botbol M, Kizilhan J. *Br J Psychiatry* 2020;216:A11-2.
10. Halbreich U. *BJPsych Advances* 2021;27:142-4.
11. Pinto da Costa M. *World Psychiatry* 2020;19:127-8.
12. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:123-4.
13. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
14. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
15. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.

DOI:10.1002/wps.21105

(Schulze TG. *WPA Scientific Sections 2020-2023: from strengthened backbone to motor of innovation. World Psychiatry* 2023;22:345)

Reuniones científicas de la WPA 2020-2023

Al parecer ha llegado el momento apropiado para reflexionar sobre todo lo que la WPA ha conseguido en materia de reuniones científicas durante el trienio 2020-

2023. Aunque la pandemia de COVID-19 ha alterado la organización de congresos médicos en todo el mundo¹, la WPA se ha esforzado en conjunto y ha avanzado en lo

que respecta a la celebración de reuniones de alta calidad.

Estamos orgullosos de estos logros, y no podríamos haberlos conseguido sin el firme

compromiso de los organizadores de las reuniones^{2,3}. Asimismo, estamos profundamente agradecidos a la aportación del Comité Ejecutivo por su rápida revisión y aprobación de las reuniones propuestas, y al Comité Permanente de Reuniones Científicas por su continuo, constante y excelente apoyo.

Como la WPA es consciente de que la pandemia de COVID-19 aumenta el riesgo de desarrollar problemas de salud mental, la recaída de trastornos mentales ya existentes y la mala salud mental, además de repercutir en la labor de los servicios de salud mental, sigue promoviendo una mayor comprensión de la salud mental pública entre los profesionales y la población, incluida la colaboración con organizaciones de pacientes y familiares⁴.

Se han creado dieciséis grupos de trabajo para abordar las seis prioridades del Plan de Acción 2020-2023 de la WPA⁵. Entre las prioridades actuales, la salud mental pública sigue recibiendo especial atención⁵⁻⁸. Las reuniones científicas de la WPA están orientadas para alinearse con el Plan de Acción y sus seis áreas. El programa de estas reuniones está en plena actividad. Nos encontramos en una época apasionante aunque llena de retos, pero hemos seguido dedicando nuestro mayor esfuerzo para promover la misión de la Asociación y contribuir a sus logros y éxitos^{2,9-11}.

Desde 2021, la WPA ha ofrecido una plataforma de eventos científicos de última generación, consistente en reuniones presenciales y virtuales, para satisfacer las necesidades de la comunidad psiquiátrica mundial y proporcionar información de vanguardia sobre los últimos avances en psiquiatría. Esto ha permitido a las Sociedades Miembro de la WPA trabajar en red, seguir estrechando lazos entre sí y crear nuevas oportunidades de colaboración.

Mientras el mundo se abre y las restricciones de viaje se han ido levantando gradualmente en todo el planeta, la WPA ha celebrado con éxito las siguientes reuniones presenciales desde el Congreso Mundial de Psiquiatría realizado en Bangkok, Tailandia, del 3 al 6 de agosto de 2022: 19°

Congreso de la Sección de Epidemiología y Salud Pública de la WPA “Aprendiendo de la Diversidad en Todo el Mundo: Implicaciones para la Epidemiología Psiquiátrica”, Marrakech, Marruecos, 12-14 de octubre de 2022; Congreso Temático “Tratamiento y Manejo de los Trastornos Mentales en una Era Post-Pandémica”, Tbilisi, Georgia, 14-16 de octubre de 2022; Congreso Temático Interseccional “Nuevos Horizontes en la Práctica Psiquiátrica: Ideas Creativas e Intervenciones Innovadoras”, Malta, 10-12 de noviembre de 2022; Congreso Regional “Psiquiatría Africana en el Siglo XXI: Logros y Perspectivas de Futuro”, Hammamet, Túnez, 8-10 de diciembre de 2022; Congreso Temático “La Salud Mental en una Nueva Era”, Karachi, Pakistán, 3-5 de marzo de 2023; Congreso Regional “Creando Conciencia - Cerrando la Brecha del Tratamiento”, Kolkata, India, 14-16 de abril de 2023; Congreso Temático “Innovaciones en el Tratamiento y la Rehabilitación Psicosocial”, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos, 5-7 de mayo de 2023; y Congreso Regional “Innovaciones en la Práctica de la Psiquiatría en el Siglo XXI”, Ereván, Armenia, 8-10 de junio de 2023.

El Congreso Mundial de Psiquiatría de 2023, “Psiquiatría: Conocimiento Actual y Perspectivas para la Acción”, se celebrará en Viena, Austria, del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2023. Las destacadas contribuciones de las Sociedades Miembro y de colegas nos ayudaron inmensamente a elaborar el programa de este congreso, que ya está disponible para su revisión en el sitio web de la WPA. Miles de colegas nuestros de todo el mundo se reunirán para presenciar los mejores avances científicos y la investigación de vanguardia en el campo de la psiquiatría. La participación activa a nivel mundial en el congreso hará que este sea un acontecimiento exitoso, gratificante y memorable. ¡La más calurosa bienvenida a Viena, Austria! La WPA hace un llamamiento a las Sociedades Miembro para que consideren la organización de un Congreso Mundial de Psiquiatría, Congreso Regional o Congreso Temático para el próximo

trienio 2023-2026. Toda la información y documentos pertinentes pueden descargarse directamente de la página web de la WPA (<https://www.wpanet.org/contact-forms>). Por favor, no dude en ponerse en contacto conmigo o con la Secretaría de la WPA en wpasecretariat@wpanet.org para obtener información adicional, incluyendo cómo planificar y proceder con la organización de un Congreso Mundial.

Cuando damos un vistazo retrospectivo a los retos, especialmente los relacionados con la pandemia, podemos afirmar que la WPA ha superado estas dificultades sin precedentes. Con toda seguridad, la WPA se adaptará y se implicará en cualquiera que sea la futura normalidad a la que nos enfrentemos durante la era “postpandemia”. Confiamos en que las futuras reuniones de la WPA promuevan los lazos únicos que mantienen unidas a nuestras Sociedades Miembro, y consigan que todas estas Sociedades se revitalicen y vuelvan a comprometerse durante los próximos años.

La WPA confía en que, si aprovechamos estas oportunidades, emprendemos acciones globales y trabajamos en estrecha colaboración con otras organizaciones internacionales, avanzaremos para mantener nuestro impulso en 2023 y más allá, y seguiremos definiendo y dando forma al futuro de la psiquiatría.

Edmond H. Pi

WPA Secretary for Scientific Meetings

1. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
2. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:162-3.
3. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:477-8.
4. Champion J, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:330-1.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
6. Wasserman D. *World Psychiatry* 2021;20:309-10.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
8. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
9. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
10. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.
11. Pi EH. *World Psychiatry* 2021;20:311-2.

DOI:10.1002/wps.21106

(Pi EH. *WPA scientific meetings 2020-2023. World Psychiatry* 2023;22:345-346)

Iniciativas educativas de la WPA en el trienio 2020-2023

Como la mayoría de los países han eliminado las restricciones de viaje impuestas para prevenir la propagación de la pandemia de COVID-19, la WPA ha reanudado la organización y coorganización de las conferencias académicas presenciales. Si bien se trata de un movimiento bien reci-

bido por muchos profesionales de la salud mental que llevan mucho tiempo deseando reunirse con sus colaboradores de investigación y amigos de distintas partes del mundo, no todos los profesionales pueden acceder a las conferencias y los gastos que conllevan.

La pandemia de COVID-19 ha sido para la WPA un catalizador para acelerar el desarrollo y promoción de un Portal de Educación online, con el objetivo de promover la difusión de conocimientos y habilidades en salud mental en todo el mundo¹⁻⁷. Todo visitante del sitio web de

la WPA puede registrarse gratuitamente como usuario del Portal. Hasta la fecha, la WPA ha organizado más de 25 seminarios web sobre diversos temas, desde los nuevos avances en ciencias básicas relacionadas con la salud mental, pasando por la prevención de la salud mental y la intervención precoz, hasta la rehabilitación psiquiátrica y los servicios destinados a promover la recuperación. Todos los seminarios web se han grabado y subido para que los usuarios del Portal puedan acceder a ellos y revisarlos gratuitamente. El Portal también alberga más de 20 cursos educativos gratuitos sobre diversos temas, en hasta 18 idiomas diferentes, para facilitar el aprendizaje a los usuarios que no dominan el inglés. También se dispone de recursos actualizados sobre salud mental en relación con la pandemia de COVID-19 y para apoyar a los profesionales que trabajan con personas afectadas por la guerra en Ucrania.

El número de usuarios registrados en el Portal no ha dejado de aumentar. Actualmente proceden de más de 30 países de todo el mundo. El origen y número de usuarios registrados han reflejado la popularidad de los materiales educativos y de formación basados en internet, y han respaldado la convicción inicial de la WPA sobre la importancia de la formación y la educación basadas en internet como eje de la difusión de la educación psiquiátrica en todo el mundo.

Aunque los recursos disponibles en el Portal de Educación responden a la necesidad de conocimiento de los profesionales de la salud mental, no pueden satisfacer efi-

cientemente sus requerimientos en materia de transferencia y adquisición de competencias. Con este último fin, la WPA ha puesto en marcha una serie de Programas de Voluntariado, basados en la participación de voluntarios expertos en diferentes campos y procedentes de distintos países para atender las necesidades nacionales de formación de determinadas Sociedades Miembro.

A partir de ahora, el Grupo de Trabajo sobre Voluntariado de la WPA ha completado con éxito un proyecto en México⁸ y otro en Pakistán⁹. Ambos proyectos tenían las características únicas de implicar a formadores locales en el programa, hacer hincapié en los componentes formativos de juegos de rol experienciales y demostraciones en vivo, implicar ampliamente a los participantes en los debates y pedir a los formadores y participantes locales que contribuyeran a la evaluación de la eficacia de los proyectos y que calificaran su satisfacción con el programa.

En los próximos meses se pondrán en marcha otros dos proyectos en Guatemala y Honduras, con la participación de voluntarios expertos designados por las Sociedades Miembro regionales. Estos dos proyectos se llevarán a cabo en la lengua materna de las Sociedades Miembro anfitrionas. El tercer proyecto en preparación se llevará a cabo en un país del norte de África que necesita urgentemente formación y apoyo educativo para reconstruir su capacidad en materia de salud mental. La WPA está invitando actualmente a las Sociedades Miembro a elaborar una lista

de posibles voluntarios expertos en diferentes subespecialidades psiquiátricas, de modo que la Asociación pueda seguir proporcionando una plataforma justa y transparente para facilitar la colaboración entre las Sociedades Miembro de todo el mundo.

Por último, se ha llevado a cabo una encuesta mundial de la WPA sobre el panorama formativo de los psiquiatras con el objetivo de describir un perfil completo de los niveles de formación y las experiencias de los psiquiatras de todo el mundo¹⁰. Esto está proporcionando una valiosa orientación a la WPA para que pueda centrar sus recursos y esfuerzos en apoyar a aquellos países con una escasez más acuciante de formación para sus psiquiatras.

Roger M.K. Ng

Secretario de Educación de la WPA

1. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
4. Ng RMK. *World Psychiatry* 2021;20:312-3.
5. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
6. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholly H et al. *World Psychiatry* 2021;20:149-50.
7. Morozov PV. *World Psychiatry* 2022;21:476-7.
8. Thomson S, Chumakov E, van Hoof J et al. *World Psychiatry* 2022;21:161-2.
9. Imran N, Hamdan QU, Thomson S et al. *MedEd-Publish* 2022;12:71.
10. Pinto da Costa M. *World Psychiatry* 2020; 19:127-8.

DOI:10.1002/wps.21107

(Ng RMK. *WPA education initiatives in the triennium 2020-2023. World Psychiatry* 2023;22:346-347)

Publicaciones científicas de la WPA en el trienio 2020-2023

Durante este trienio se han abordado cuatro ejes principales con respecto a las publicaciones científicas de la WPA.

El primer eje ha sido el proyecto de publicar números temáticos copatrocinados por la WPA en revistas regionales. Tras la muy exitosa experiencia del número temático sobre desastres y trauma en el *British Journal of Psychiatry*¹, en 2022 publicamos un suplemento copatrocinado por la WPA en la revista brasileña en lengua inglesa *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, producida por la Asociación Psiquiátrica de Rio Grande do Sul. El suplemento se titulaba “Estado actual del impacto global del consumo de cannabis”. Contenía dos editoriales y cuatro artículos originales. Los dos editoriales trataban sobre diversas facetas de la legalización del cannabis y sus

resultados. Los cuatro artículos originales incluían dos informes de investigación, que trataban sobre el papel mediador del consumo por amigos en el abuso de cannabis y los correlatos clínicos de la impulsividad en el trastorno por consumo de cannabis, y dos revisiones que cubrían aspectos críticos de la epidemiología, políticas, legalización y resultados del consumo no médico de cannabis².

Desde esta publicación, se han establecido contactos con *Children* (revista de EE.UU.) para un número temático sobre psicoterapias para niños, y con *l'Encéphale* (una revista indexada publicada en Francia tanto en francés como en inglés) para un número temático que todavía estamos debatiendo. Basándonos en las experiencias anteriores de este tipo de copatrocinio,

actualmente estamos buscando un apoyo local para el seguimiento de cada uno de estos proyectos.

El segundo eje está relacionado con la organización de sesiones sobre libros relacionados con la WPA y otras publicaciones con ocasión de los Congresos Mundiales³⁻⁸. Hemos podido seguir organizando dichas sesiones de forma remota en nuestros Congresos Mundiales virtuales de 2020 y 2021, con la participación activa de varias Secciones Científicas de la WPA y la colaboración de varias asociaciones internacionales. Hemos reanudado la organización presencial de tales sesiones con ocasión del Congreso Mundial de 2022 en Bangkok. Dos sesiones especiales permitieron la presentación de 14 publicaciones y se beneficiaron del esfuerzo firme y persistente

de K.E. Heok de Singapur y del apoyo de N. Sartorius, así como del apoyo en especie de Springer.

El tercer eje está relacionado con la producción de libros copatrocinados por la WPA basados en la actividad de los Grupos de Trabajo vinculados al Plan de Acción 2020-2023 de la WPA y de las Secciones Científicas de la WPA. Con el apoyo de nuestro Presidente A. Javed, vamos a publicar un libro sobre la promoción de la psiquiatría entre los estudiantes de medicina (relacionado con la actividad del correspondiente Grupo de Trabajo de la WPA), otro sobre deporte y psiquiatría (relacionado con la actividad de la correspondiente Sección Científica de la WPA), y otro sobre el complejo papel de la confianza en oncología (en

colaboración con la Sección de Psicooncología de la WPA).

El cuarto eje está relacionado con los continuos esfuerzos para diversificar los idiomas utilizados por la WPA a varios niveles: en primer lugar, a través de su sitio web, donde más de 20 cursos educativos gratuitos que tratan diversos temas están ahora disponibles en hasta 18 idiomas diferentes⁹; en segundo lugar, a través de la organización de simposios en idiomas distintos del inglés en los congresos de la WPA; y en tercer lugar mediante la publicación de varias ediciones de *World Psychiatry*, la revista oficial de la Asociación. En este último sentido, se reanudará en breve la publicación de la edición rusa de la revista, previamente supervisada por nuestro difunto colega P. Morozov¹⁰.

Michel Botbol

Secretario de Publicaciones Científicas de la WPA

1. Schulze T, Botbol M, Kizilhan J. Br J Psychiatry 2020;216:A11-2.
2. Fidalgo TM, von Diemen L. Trends Psychiatry Psychother 2022;44(Suppl. 1):e20220002.
3. Botbol M. World Psychiatry 2022;21:479-80.
4. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
5. Javed A. World Psychiatry 2021;20:451-2.
6. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
7. Pi EH. World Psychiatry 2021;20:311-2.
8. Ng RMK. World Psychiatry 2021;20:312-3.
9. Ng RMK. World Psychiatry 2022;21:478-9.
10. Morozov PV. World Psychiatry 2022;21:476-7.

DOI:10.1002/wps.21108

(Botbol M. WPA scientific publications in the triennium 2020-2023. World Psychiatry 2023;22:347-348)

