

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 21, Número 1



2023

## EDITORIALES

- Necesidad de una nueva generación de herramientas digitales de salud mental para ofrecer una atención más accesible, eficaz y equitativa  
J. TOROUS, K. MYRICK, A. AGUILERA
- El estancamiento del tratamiento farmacológico en psiquiatría y el camino a seguir  
O.D. HOWES, L. BAXTER

## ARTÍCULOS ESPECIALES

- Nuevas perspectivas de la última década de investigación en genética psiquiátrica: descubrimientos, retos e implicaciones clínicas  
O.A. ANDREASSEN, G.F.L. HINDLEY, O. FREI ET AL
- La alianza en el cuidado de la salud mental: conceptualización, evidencia y aplicaciones clínicas  
B.E. WAMPOLD, C. FLÜCKIGER

## PERSPECTIVAS

- Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ): desarrollando herramientas que permitan una intervención temprana en el estado de alto riesgo de psicosis  
L.S. BRADY, C.A. LARRAURI, AMP SCZ STEERING COMMITTEE
- Evaluación crítica de las guías NICE para el tratamiento de la depresión  
F. LEICHSENRING, C. STEINERT, F. ROST ET AL
- Ciberacoso: investigación de última generación  
E. ABOUJAUDE, M.W. SAVAGE
- El papel de la ludificación en la salud mental digital  
T. FLEMING, M. POPPELAARS, H. THABREW

## FORUM - EL FUTURO DE LA PSICOFARMACOLOGÍA: NUEVOS OBJETIVOS PROMETEDORES Y TENDENCIAS ACTUALES EN ENSAYOS CLÍNICOS

- El futuro de la psicofarmacología: una evaluación crítica de los ensayos de fase 2/3 que se están realizando y de algunas tendencias actuales destinadas a reducir el riesgo de los programas de ensayo de nuevos agentes  
C.U. CORRELL, M. SOLMI, S. CORTESE ET AL

## COMENTARIOS

- Todos los niveles del espectro traslacional deben tener como objetivo avanzar en la psicofarmacología y mejorar los resultados de los pacientes  
L.N. YATHAM
- Consideraciones clave para los ensayos clínicos en psicofarmacología  
C.A. ZARATE JR
- Los cambios reales pueden mejorar la producción de información sobre nuevos agentes psicofarmacológicos  
W.Z. POTTER

- ¿Abordará la tecnología digital los desafíos del desarrollo de fármacos en psiquiatría?  
T. KISHIMOTO
- Ensayos de fase 2/3 en curso de fármacos psicotrópicos: ¿llega por fin la ayuda?  
M.E. THASE
- El futuro de la psicofarmacología: retos más allá de la eficacia y tolerabilidad  
R. EMSLEY
- Ensayos clínicos de nuevos agentes psicotrópicos: algunas advertencias  
B.A. FISCHER, T.R. FARCHIONE
- Los tiempos difíciles nunca duran demasiado: el futuro de la psicofarmacología  
E. VIETA

## ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

- Impacto de los trastornos mentales en los resultados clínicos de las enfermedades físicas: una revisión general que evalúa la fracción atribuible a la población y la fracción de impacto generalizado  
E. DRAGIOTI, J. RADUA, M. SOLMI ET AL
- Terapia cognitivo-conductual versus condiciones de control, otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamiento combinado para la depresión: un metaanálisis completo que incluye 409 ensayos con 52.702 pacientes  
P. CUIJPERS, C. MIGUEL, M. HARRER ET AL
- Efectos secundarios metabólicos en personas con esquizofrenia durante el tratamiento a medio y largo plazo con antipsicóticos: un metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados  
A. BURSCHINSKI, J. SCHNEIDER-THOMA, V. CHIOCCHIA ET AL
- Biomarcadores candidatos para el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo en niños y adolescentes: una revisión sistemática  
S. CORTESE, M. SOLMI, G. MICHELINI ET AL

## PUNTOS DE VISTA

- Experiencias infantiles protectoras y compensatorias y su impacto en la salud mental adulta  
A.S. MORRIS, J. HAYS-GRUDO
- Despejar el aire: aclarar el papel causal del tabaquismo en las enfermedades mentales  
J. FIRTH, R.E. WOOTTON, C. SAWYER ET AL
- Un modelo clínicamente útil de psicopatología debe tener en cuenta la dinámica interpersonal  
C.J. HOPWOOD, A.L. PINCUS, A.G.C. WRIGHT
- Psicopatología inespecífica: un concepto de ayer y siempre  
P. ZACHAR


## CARTAS AL EDITOR

- NOTICIAS DE LA WPA

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 21, Número 1  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. Morozov (Russia), 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

# Necesidad de una nueva generación de herramientas digitales de salud mental para ofrecer una atención más accesible, eficaz y equitativa

El potencial de la salud mental digital para aumentar el acceso y la calidad de la atención ha cobrado fuerza con el auge de los teléfonos inteligentes y se ha acelerado con la difusión de la tele-salud durante la pandemia de COVID-19. Ahora que al menos el 80% de la población mundial posee un dispositivo capaz de captar señales de fenotipado digital, analizar datos y ejecutar aplicaciones de salud mental, es comprensible el entusiasmo por la inminente llegada de la psiquiatría personalizada, preventiva y de precisión.

Sin embargo, según casi todas las métricas de resultados, la salud mental digital no está transformando la atención<sup>1</sup>. Tanto si se miden las tendencias mundiales de muertes por suicidio como las tasas crecientes de depresión, sobre todo entre los más jóvenes, que suelen ser los primeros en utilizar las herramientas digitales, está claro que el cambio de paradigma proclamado está en pausa<sup>2</sup>. Precisamente las personas que necesitan más atención de salud mental, las poblaciones desatendidas, no han experimentado un aumento en el acceso ni una mejora en los resultados, y la carga de la enfermedad mental en los países de ingresos bajos y medianos se mantiene tan elevada como siempre.

Se han invertido miles de millones de dólares en aplicaciones, algoritmos y dispositivos para la salud bajo el supuesto de que más adelante, con un simple paso, todas las personas “cruzarían” o “traspasarían” la brecha digital y se pondrían al día. Sin embargo, ahora están surgiendo diversas disparidades digitales, que son preocupantes, pero quizá también abordables. Enfocarse en apoyar la alfabetización digital, mejorar la privacidad/evidencia de estas herramientas y la creación de conexiones clínicas proporciona pasos tangibles para una salud mental digital más equitativa e impactante.

A medida que la penetración de los teléfonos inteligentes se ha acelerado en todos los países del mundo, culpar de la brecha digital a la falta de acceso a los dispositivos se ha vuelto insostenible. Esta narrativa abarca ahora la falta de acceso a internet, especialmente en zonas rurales. Si bien es cierto que se trata de una barrera en la que todavía hay que trabajar actualmente<sup>3</sup>, es una barrera que puede y probablemente será abordada rápidamente. Pero, tras el acceso a internet, se esconde una primera desigualdad más desafiante: la relativa a la autodeterminación digital.

Así como la teoría de la autodeterminación subraya la necesidad de autonomía, competencia y conexión para el desarrollo psicológico, lo mismo es necesario para cualquier herramienta digital de salud mental, ya sean aplicaciones para teléfonos inteligentes o cascos de realidad virtual. Si bien los datos permanecen al margen, ya que aún no se ha explorado bien el tema, la autodeterminación digital y el subcomponente relacionado de la alfabetización digital siguen estando subdesarrollados en las poblaciones con mayores necesidades de salud mental<sup>4</sup>.

Hoy en día, la gente puede tener un teléfono inteligente, pero no ha habido una inversión concomitante en las propias personas para garantizar que puedan participar y beneficiarse equitativamente de las herramientas digitales de salud mental. La evidencia de que a los adultos mayores les pueden resultar más difíciles las herramientas digitales de salud, o que las personas de entornos desfavorecidos

pueden participar con menos certeza, refleja problemas con diseños tecnológicos defectuosos y falta de participación de la comunidad, pero también puede reflejar desigualdades más profundas en torno a las oportunidades educativas que aún no han abordado los enfoques actuales de salud mental digital<sup>5</sup>.

La autodeterminación digital también significa que las personas pueden decir “no” al uso de la tecnología para su salud mental, y debemos respetar sus decisiones y opiniones. Una de las principales razones por las que la gente suele decir “no” es que hoy en día las herramientas digitales de salud mental tienen prácticas de privacidad agravadas por la escasa evidencia de su eficacia. Uno de los ejemplos más claros de desigualdad es la falta de privacidad que ofrecen la mayoría de las aplicaciones de salud mental. Un informe de la Fundación Mozilla de marzo de 2022 destacaba los riesgos que para la privacidad representaban conocidas aplicaciones de salud mental. Por las mismas fechas de 2022, el servicio de atención telefónica para suicidas *Crisis Textline* acordó dejar de compartir los mensajes de texto de los usuarios con una empresa externa tras las protestas públicas.

La constatación de que menos del 15% de las personas en EE.UU. y Reino Unido están dispuestas a compartir información de salud personal anonimizada con una empresa con el fin de mejorar la atención sanitaria ofrece un objetivo tangible de mejora<sup>6</sup>. La falta de confianza generada en la tecnología del cuidado de la salud debe revertirse, y esto puede ocurrir con mejores prácticas por parte de los desarrolladores de aplicaciones, demandas de privacidad por parte de pacientes y clínicos, y regulación por parte de los gobiernos. Sin confianza, no hay salud ni salud mental, y es comprensible que las personas no quieran que su información más privada y vulnerable se comparta en el ecosistema de salud mental digital actual.

Además, a pesar de las audaces afirmaciones de eficacia en sus sitios web, la mayoría de los estudios en el campo de la salud mental no reclutan ni toman muestras de los pacientes con mayores necesidades de atención sanitaria no cubiertas<sup>7</sup>. Esta clara falta de representatividad puede explicar por qué muchas tecnologías digitales no ofrecen resultados impresionantes en el mundo real cuando se utilizan fuera de las condiciones de los ensayos clínicos. Las herramientas digitales de salud mental no deben percibirse como tratamientos de segunda clase a los que recurrir cuando no se dispone de un profesional clínico, sino que deben aspirar a una excelencia que supere los estándares actuales de atención. Un sesgo más sutil pero igualmente insidioso consiste en magnificar las desigualdades actuales cuando los algoritmos de aprendizaje automático o inteligencia artificial se aplican en poblaciones no representativas. Cuando pensamos en la próxima generación de estudios que pueden ayudar a revertir las desigualdades, es fundamental no justificar una investigación de menor calidad con la suposición de que una intervención digital es mejor que nada. Si la gente tiene un teléfono, hay muchas intervenciones gratuitas y efectivas que pueden servir como condición de control activo (o placebo digital) para permitir la evaluación real de la eficacia.

En cuanto a la tercera desigualdad mencionada anteriormente, las conexiones importan. Puesto que el aislamiento y la soledad se reconocen como amenazas para la salud pública, las herramientas de salud digital tendrán un mayor impacto cuando ayuden a las personas a establecer conexiones sociales fuertes en lugar de motivarlas a seguir centrándose en su interior. El pleno potencial de las innovaciones en monitorización remota, como el fenotipado digital y los sensores portátiles, así como las intervenciones conductuales digitales, solo puede aprovecharse cuando están bien integradas en los planes de atención y tratamiento. Esto significa que las aplicaciones, dispositivos y programas deben transferir datos hacia y desde los registros médicos electrónicos y que el personal sanitario y su flujo de trabajo deben formar parte del proceso de diseño.

Sin embargo, menos del 25% de las aplicaciones actuales permiten tal interoperabilidad<sup>8</sup> y, cuando se contó con el respaldo de un importante hospital universitario, solo el 1% de los usuarios decidió vincular su aplicación a su historia clínica electrónica<sup>9</sup>. Además, los médicos necesitan formación y apoyo para incorporar estas nuevas herramientas digitales de salud. Será necesaria una nueva fuerza laboral, con especial atención a los trabajadores de apoyo entre pares, que pueden ser reflejo de las poblaciones más afectadas por la falta de acceso y/o comodidad en el uso de la tecnología, y que estén preparados para proporcionar formación y apoyo en competencias digitales.

Lograr una salud óptima, incluida la salud mental, significa que debemos abordar los determinantes sociales/políticos de la salud. La alfabetización tecnológica se considera ahora un determinante social de la salud. También influye en aspectos importantes de la vida de las personas, como el acceso a un empleo competitivo, a la educación e incluso a servicios de apoyo como la vivienda o el acceso a otras personas, como se puso claramente de manifiesto durante la pandemia de COVID-19. Todos estos aspectos repercuten directamente en la salud mental y son tan críticamente importantes

## El estancamiento del tratamiento farmacológico en psiquiatría y el camino a seguir

La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. aprobó 12 nuevos fármacos en psiquiatría durante la década 2011-2021 ([www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases](http://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases)). En comparación, aprobó 50 nuevos fármacos en neurología y 135 en oncología durante el mismo periodo. La FDA designó dos nuevos fármacos como primeros de su clase en psiquiatría (lofexidina y brexanolona) en el periodo revisado más reciente (2015-2021), frente a 13 en neurología y 31 en oncología ([www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs](http://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs)). Estos datos ponen de manifiesto la escasez de nuevos tratamientos farmacológicos y enfoques mecanicistas novedosos en psiquiatría, tanto en términos absolutos como comparativos. Indican que la psiquiatría se enfrenta a un punto muerto en el desarrollo de fármacos.

Una de las razones de este estancamiento está representada por los retos que plantea la realización de ensayos clínicos en psiquiatría, debido a factores como las elevadas tasas de respuesta al placebo en algunos trastornos, según lo revisado por Correll et al<sup>1</sup> en este número de la revista. Estos retos implican que los ensayos tienen que ser grandes y, en consecuencia, costosos. Los ensayos grandes suelen requerir muchos centros, pero tener más centros se ha asociado con una mayor respuesta al placebo<sup>1</sup>,

como cualquier uso clínico. El reconocimiento y la integración de estos determinantes sociales pueden hacer que las herramientas digitales sean más relevantes y útiles para una franja más amplia de la población con mayor necesidad.

Por lo tanto, apoyar la autodeterminación digital debería ser la primera prioridad, ya que creará demanda de nuevas protecciones de privacidad, informará sobre cómo la próxima generación de evidencia generará la investigación representativa de mayor calidad y garantizará que se creen nuevos servicios de atención médica para atender a las personas con mayores necesidades. El desarrollo de una nueva generación de herramientas/servicios digitales de salud mental para apoyar una atención más accesible, eficaz y equitativa es la verdadera innovación lista para ser activada hoy por cada persona que se empodere para conectarse, configurar, participar, iniciar/detener y exigir más de la tecnología en salud mental.

**John Torous<sup>1</sup>, Keris Myrick<sup>2</sup>, Adrian Aguilera<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Policy Liaison, US National Association of Peer Supporters; <sup>3</sup>Director, Digital Health Equity and Access Lab, University of California, Berkeley, CA, USA

1. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
2. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. *World Psychiatry* 2022;21:393-414.
3. Perrin A. Mobile technology and home broadband 2021. Pew Research Center, June 3, 2021. [www.pewresearch.org](http://www.pewresearch.org).
4. Hoffman L, Wisniewski H, Hays R et al. *J Psychiatr Pract* 2020;26:80.
5. Schueller SM, Hunter JF, Figueroa C et al. *Curr Treat Options Psychiatry* 2019;6: 243-55.
6. Ghafur S, Van Dael J, Leis M et al. *Lancet Digit Health* 2020;2:e444-6.
7. Safavi K, Mathews SC, Bates DW et al. *Health Aff* 2019;38:115-23.
8. Barker W, Johnson C. *J Am Med Inform Assoc* 2021;28:2379-84.
9. Gordon WJ, Patel V, Thornhill W et al *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022408.

DOI:10.1002/wps.21058

*(Torous J, Myrick K, Aguilera A. The need for a new generation of digital mental health tools to support more accessible, effective and equitable care. World Psychiatry 2023;22:1-2)*

lo que significa que esta solución puede empeorar el problema. Otro factor es que varias compañías farmacéuticas, como Pfizer, Eli Lilly, GlaxoSmithKline y AstraZeneca, han parado en gran medida el desarrollo de fármacos psiquiátricos. Por tanto, no es de extrañar que haya menos compuestos nuevos que lleguen para aprobación en psiquiatría. Finalmente, llama la atención que muchos de los fármacos psiquiátricos actualmente en desarrollo se dirijan a los mismos mecanismos que los tratamientos ya aprobados, con pocas clases nuevas de medicamentos en proyecto. En esta situación, el primer paso necesario es abordar algunos de los retos que plantea la realización de ensayos clínicos en psiquiatría. En lugar de añadir más centros, una posible solución es utilizar menos centros pero de mayor calidad para minimizar el ruido y reducir la tasa de respuesta al placebo. Otra es el uso de tecnologías digitales para proporcionar tanto una mejor estandarización de las medidas como más datos. Los diseños inteligentes también ofrecen la posibilidad de hacer que los ensayos sean más eficientes e informativos.

Sin embargo, abordar estos retos será de poca utilidad si no hay nuevos fármacos que probar. Es necesario atraer a las empresas a la psiquiatría si queremos ver el desarrollo de nuevos tratamientos.

Hay algo de luz en el horizonte: nuevas compañías están entrando en algunas áreas de psiquiatría, sobre todo en el desarrollo de agonistas del receptor 2A de la serotonina, como la psilocibina para la depresión mayor y trastornos relacionados. La inversión en este campo superó los 500 millones de dólares en 2021<sup>2</sup>. Esto es alentador, pero debe repetirse en otras áreas de la psiquiatría si queremos ver un progreso generalizado.

La inversión en agonistas del receptor 2A de la serotonina también llama la atención por el hecho de que se produjo tras más de una década de investigación sobre el uso de estos compuestos por parte de grupos académicos<sup>3</sup>. Esto pone de relieve la sinergia entre la investigación académica y el desarrollo de fármacos: los desarrolladores de fármacos hacen crecer sus ideas a partir de la comprensión mecánica y clínica del trastorno. También ilustra la necesidad de una inversión sostenida en investigación traslacional en psiquiatría para sembrar las semillas para el futuro desarrollo de fármacos. Para ello es necesario el compromiso de los gobiernos y las organizaciones benéficas. Cabe destacar, en este sentido, que tanto la neurología como la oncología han recibido inversiones en investigación a gran escala y a largo plazo de organizaciones benéficas como *Cancer Research UK* y la Fundación Michael J. Fox, algo que no se ha visto en psiquiatría.

Otra estrategia potencial es la formación de asociaciones pre-competitivas entre empresas y entidades académicas para generar evidencia clínica en un área que sirva de guía para el futuro desarrollo de fármacos. Los gobiernos y los organismos reguladores también podrían incentivar a las empresas para que inviertan en el desarrollo de fármacos psiquiátricos mediante, por ejemplo, exenciones fiscales o un reconocimiento más prolongado de las patentes, teniendo en cuenta los retos y las necesidades no cubiertas en psiquiatría.

Gran parte del desarrollo de fármacos psiquiátricos se ha basado en una aguda observación clínica y en estudios empíricos, seguidos de grandes esfuerzos para desarrollar posteriormente compuestos relacionados. Esto nos ha proporcionado una amplia gama de medicamentos para algunas afecciones, pero pocos tratamientos mecánicamente diferenciados. Llevamos muchas décadas cosechando la generosidad del azar y, al parecer, ya quedan pocos frutos al alcance de la mano.

Resulta sorprendente, por ejemplo, lo mucho que queda por establecer sobre el vínculo entre la fisiopatología y los síntomas psiquiátricos<sup>4</sup>. Para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos desde el punto de vista mecánico, necesitaremos avanzar en la comprensión de la neurobiología subyacente a los trastornos psiquiátricos; en particular, del vínculo entre procesos moleculares y síntomas, para poder identificar nuevas dianas moleculares para los fármacos. También debemos reconocer que los trastornos psiquiátricos suelen afectar a múltiples sistemas cerebrales y presentan heterogeneidad clínica. En consecuencia, es posible que en el futuro los enfoques terapéuticos deban ser promiscuos en cuanto a sus objetivos y/o que debamos abordar la heterogeneidad clínica, por ejemplo, subtipificando los trastornos en sistemas concretos que puedan ser diana de fármacos más selectivos<sup>5,6</sup>. Para ello, habrá que invertir

en investigación en neurobiología, por ejemplo, en estudios post mortem o de imagen molecular, y en la relación con los procesos psicológicos y los factores sociales.

También necesitamos comprender la neurobiología que subyace a la pobre respuesta a los tratamientos existentes, entre otras cosas porque es ahí donde residen algunas de las mayores necesidades no cubiertas<sup>7</sup>. Tradicionalmente, la investigación no se ha centrado en este aspecto, pero empieza a acumularse evidencia de que existen diferencias neurobiológicas vinculadas a la mala respuesta al tratamiento, por ejemplo, en la esquizofrenia<sup>6,8</sup>, que permiten identificar nuevas dianas terapéuticas<sup>7</sup>.

Una mayor comprensión de la neurobiología subyacente a los dominios de los síntomas psiquiátricos favorecerá el desarrollo de biomarcadores que puedan utilizarse para identificar a los pacientes adecuados en los que probar un fármaco determinado, y para evaluar los efectos de ese fármaco. Además, necesitamos modelos preclínicos que reproduzcan la neurobiología observada en los pacientes. La retroalimentación a partir de los hallazgos de los pacientes, como se ha hecho en el caso de la elevada capacidad de síntesis de dopamina estriatal observada en la esquizofrenia<sup>9</sup>, es un enfoque. Otro es el uso de tecnologías de células madre que permiten probar fármacos en neuronas procedentes de pacientes.

En general, aunque a corto plazo pueden aplicarse estrategias para mejorar el diseño de los ensayos clínicos, en última instancia será necesaria mucha más investigación sobre la neurobiología de los trastornos psiquiátricos si queremos ver el cambio radical en los enfoques de tratamiento que se ha observado en neurología y oncología.

#### **Oliver D. Howes<sup>1,3</sup>, Luke Baxter<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK; <sup>3</sup>South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Los autores están financiados por UK Medical Research Council, Maudsley Charity, Wellcome Trust, National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre at South London y Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London. Las opiniones expresadas aquí son las de los autores y no necesariamente las de los organismos financiadores.

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Tracy HM. *NeuroPerspective* 2022;Winter:313-5.
3. Chi T, Gold JA. *J Neurol Sci* 2020;411:116715.
4. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S et al. *Mol Psychiatry* 2017;22:666-79.
5. Scannell J, Blanckley A, Boldon H et al. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:191-200.
6. Veronese M, Santangelo B, Jauhar S et al. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:1122-32.
7. Potkin SG, Kane JM, Correll CU et al. *NPJ Schizophr* 2020;6:1.
8. Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V et al. *Schizophr Bull* 2016;42:744-52.
9. Kokkinou M, Irvine EE, Bonsall DR et al. *Mol Psychiatry* 2021;26:2562-76.

DOI:10.1002/wps.21059

*(Howes OD, Baxter L. The drug treatment deadlock in psychiatry and the route forward. World Psychiatry 2023;22:2-3)*

# Nuevas perspectivas de la última década de investigación en genética psiquiátrica: descubrimientos, retos e implicaciones clínicas

Ole A. Andreassen<sup>1,2</sup>, Guy F.L. Hindley<sup>1,3</sup>, Oleksandr Frei<sup>1,4</sup>, Olav B. Smeland<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>NORMENT Centre, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; <sup>2</sup>Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; <sup>3</sup>Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>4</sup>Centre for Bioinformatics, Department of Informatics, University of Oslo, Oslo, Norway

*La genética psiquiátrica ha avanzado sustancialmente en la última década, aportando nuevos conocimientos sobre la etiología genética de los trastornos psiquiátricos y allanando el camino hacia la psiquiatría de precisión, en la que pueden utilizarse perfiles genéticos individuales para personalizar la evaluación de riesgos y fundamentar la toma de decisiones clínicas. Si bien durante mucho tiempo se reconoció que los trastornos psiquiátricos eran hereditarios, recientemente se ha demostrado que en ellos influyen miles de variantes genéticas que actúan conjuntamente. La mayoría de estas variantes son comunes, lo que significa que todo individuo tiene un riesgo genético para cada trastorno psiquiátrico, de bajo a alto. Una serie de estudios genéticos a gran escala han revelado un número cada vez mayor de variantes genéticas comunes y raras fuertemente asociadas con los principales trastornos psiquiátricos. La interpretación biológica más convincente de los hallazgos genéticos implica la alteración de la función sináptica en el trastorno del espectro autista y la esquizofrenia. Sin embargo, la comprensión mecanicista sigue siendo incompleta. En consonancia con su amplio solapamiento clínico y epidemiológico, los trastornos psiquiátricos parecen existir en procesos continuos genéticos y comparten un alto grado de riesgo genético entre sí. Esto apoya aún más la idea de que los diagnósticos psiquiátricos actuales no representan entidades patogénicas distintas, lo que puede servir de base para los intentos actuales de reconceptualizar la nosología psiquiátrica. Los trastornos psiquiátricos también comparten influencias genéticas con una serie de rasgos y enfermedades conductuales y somáticas, incluidas las estructuras cerebrales, función cognitiva, fenotipos inmunológicos y enfermedad cardiovascular, lo que sugiere una etiología genética compartida de potencial importancia clínica. Las actuales herramientas de puntuación del riesgo poligénico, que predicen la susceptibilidad genética individual a la enfermedad, aún no proporcionan información clínicamente procesable. Sin embargo, es probable que su precisión mejore en los próximos años y que eventualmente acaben formando parte de la práctica clínica, lo que subraya la necesidad de educar a médicos y pacientes sobre su posible uso adecuado e inadecuado. En esta revisión se analizan los conocimientos clave recientes de la genética psiquiátrica y sus posibles aplicaciones clínicas, y se sugieren orientaciones para el futuro.*

**Palabras clave:** Genética, genómica, psiquiatría, medicina de precisión, variantes comunes, variantes raras, pleiotropía, puntuación de riesgo poligénico, nosología.

(Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O, Smeland OB. New insights from the last decade of research in psychiatric genetics: discoveries, challenges and clinical implications. *World Psychiatry* 2023;22:4–24)

Los trastornos psiquiátricos figuran entre las principales causas de morbilidad<sup>1</sup> y mortalidad<sup>2</sup> en todo el mundo, lo que representa una carga considerable para las personas y la sociedad. Suelen comenzar en la adolescencia o en la juventud y a menudo tienen una evolución crónica, lo que lleva a vivir muchos años con una enfermedad debilitante. Además, las personas con enfermedades mentales graves suelen tener un estatus socioeconómico más bajo<sup>3,4</sup>, sufren con frecuencia estigmatización<sup>5</sup> y tienen mayor incidencia tanto de consumo de sustancias<sup>6</sup> como de enfermedades somáticas<sup>7</sup>, todo lo cual afecta negativamente al bienestar y calidad de vida. Se calcula que la esperanza de vida media de las personas con enfermedades mentales graves es aproximadamente 10 años menor que la población general<sup>2,8</sup>, y el exceso de mortalidad se debe tanto a causas de salud física, en particular enfermedades cardiovasculares<sup>9,10</sup>, como a causas relacionadas con la salud mental, como el suicidio<sup>11</sup>.

Como subraya la Organización Mundial de la Salud<sup>12</sup>, urge mejorar la atención a la salud mental. Las modalidades de tratamiento existentes pueden proporcionar efectos clínicamente significativos en muchos trastornos psiquiátricos<sup>13,14</sup>. Sin embargo, el tratamiento rara vez es curativo: muchos pacientes sufren recaídas y efectos adversos desagradables, y la falta de respuesta terapéutica es frecuente<sup>15,16</sup>. Las opciones terapéuticas inadecuadas pueden atribuirse en gran medida a la limitada comprensión de las causas de las enfermedades mentales, a pesar de décadas de intensa investigación. Del mismo modo, la nosología psiquiátrica sigue basándose en distinciones diagnósticas tradicionales basadas en observaciones clínicas<sup>17,18</sup>. En los dos principales sistemas actuales de clasificación

diagnóstica, la Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>17</sup> y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales<sup>18</sup>, los trastornos psiquiátricos se siguen diagnosticando principalmente en función de sus signos y síntomas. Se carece de biomarcadores objetivos, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de los demás campos de la medicina, lo que hace que la psiquiatría clínica sea más susceptible a una variabilidad no deseada tanto en la toma de decisiones diagnósticas como terapéuticas<sup>19</sup>. Aunque las categorías diagnósticas actuales tienen utilidad clínica, hay poca evidencia que sugiera que representan entidades verdaderamente discretas con límites naturales<sup>20,21</sup>, como indica la elevada comorbilidad y sintomatología compartida entre los distintos trastornos mentales<sup>22,23</sup>, y la elevada heterogeneidad dentro de las categorías diagnósticas<sup>24</sup>.

Para mejorar la atención y prevención de las enfermedades mentales es necesario comprender mejor los mecanismos biológicos subyacentes. Los retos intrínsecos que plantea el estudio del cerebro humano vivo y la incierta validez de los modelos animales de enfermedad mental<sup>25</sup> han limitado el progreso de la investigación biológica en psiquiatría. En consecuencia, no ha habido grandes avances terapéuticos en psiquiatría en las últimas décadas<sup>26</sup>, y las posibles nuevas opciones de tratamiento que actualmente reciben más atención representan la reutilización de fármacos existentes como la ketamina<sup>27</sup> o los psicodélicos<sup>28</sup>. Sin embargo, la considerable heredabilidad de los trastornos psiquiátricos<sup>29</sup> indica que la investigación genética podría descubrir aspectos patobiológicos, de otro modo inaccesibles, y también podría ayudar a desentrañar los efectos ambientales y la interacción gen-ambiente.

A pesar de las grandes expectativas que suscitó la mayor disponibilidad de las tecnologías de secuenciación del ADN en el transcurso de la segunda mitad del siglo XX, la genética psiquiátrica tuvo un comienzo algo fallido en la década de 1990 y principios de la de 2000. Posteriormente, se demostró la falta de reproducibilidad de una serie de hallazgos que utilizaba un enfoque de genes candidatos, lo que redujo la confianza en que la investigación genética podría conducir al descubrimiento de genes de enfermedades mentales<sup>30,31</sup>. Los principales puntos de inflexión llegaron con la secuenciación del genoma humano en 2003<sup>32</sup>, y la creación de conjuntos de datos de referencia que catalogaban la variación genética humana en diferentes poblaciones<sup>33,34</sup>, lo que permitió una exploración sistemática de las variantes de la secuencia de ADN vinculadas a rasgos y enfermedades humanas.

Desde entonces, se ha producido un progreso constante y acelerado en la genética humana<sup>35</sup>, impulsado por una combinación de innovación tecnológica, herramientas analíticas estadísticas más avanzadas, reducción de los costes del genotipado y secuenciación de ADN, conocimientos más precisos sobre el genoma y colaboración internacional. La genética psiquiátrica ha estado a la vanguardia de estos esfuerzos, reconociendo la necesidad de reunir cohortes de casos y controles de trastornos psiquiátricos a gran escala para identificar de forma fiable variantes genéticas, la mayoría de las cuales tienen efectos muy débiles, lo que ha llevado gradualmente al descubrimiento de múltiples variantes genéticas de riesgo para la enfermedad mental<sup>36,37</sup>. Sin embargo, aunque en la última década se han logrado importantes avances en nuestra comprensión de la arquitectura genética de la enfermedad mental, estos descubrimientos aún no se han traducido en una mejora de la atención a las personas con enfermedades mentales, que sigue siendo el desafío clave en este campo.

Aquí, nuestro objetivo es ofrecer una revisión exhaustiva del riesgo genético subyacente a los trastornos psiquiátricos. Resumimos lo que hemos aprendido de la investigación genética en psiquiatría durante la última década, centrándonos en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), anorexia nerviosa, trastornos de ansiedad, trastorno del espectro autista, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT), esquizofrenia y síndrome de Tourette. También analizamos cómo los avances en genética pueden permitir enfoques de medicina de precisión, y abordaremos futuras direcciones, retos y oportunidades.

## DISECCIÓN DEL RIESGO GENÉTICO DE ENFERMEDAD MENTAL

El debate naturaleza *vs.* crianza sobre las causas de la enfermedad mental se entiende ahora como una falsa dicotomía<sup>38,39</sup>. Las variaciones en el riesgo de padecer enfermedad mental no se deben solo a variaciones en el ADN o a factores ambientales, sino que *tanto la naturaleza como la crianza* contribuyen inequívocamente en procesos íntimamente entrelazados.

Durante milenios se ha observado que la enfermedad mental tiende a presentarse en familias<sup>40,41</sup>. Esta agregación familiar ha sido confirmada desde entonces por estudios familiares y poblacionales a gran escala. Por ejemplo, los familiares de primer grado de un probando con trastorno bipolar o esquizofrenia tienen un riesgo aproximadamente de 6-8 y hasta 10 veces más alto de desarrollar estos trastornos, respectivamente, en comparación con familiares sin un miembro afectado<sup>42</sup>. Los familiares de probandos con un

trastorno psiquiátrico también tienen más riesgo de desarrollar otros trastornos psiquiátricos<sup>43</sup>, lo que indica que el riesgo familiar de enfermedad mental trasciende las categorías diagnósticas, sugiriendo una etiología compartida.

En los últimos 50 años, estudios de calidad cada vez mayor basados en gemelos, adopción, familia y población han demostrado que los principales trastornos psiquiátricos tienen una heredabilidad sustancial, lo que significa que una proporción considerable de la variación en el riesgo de desarrollar una enfermedad mental es atribuible a diferencias en factores genéticos entre individuos<sup>29,44</sup>. Las exposiciones ambientales, incluidos los determinantes sociales, también influyen en el riesgo de enfermedad junto con los factores genéticos<sup>45</sup>, con contribuciones relativas que varían según los trastornos<sup>36</sup>. La etiología de los trastornos psiquiátricos también puede verse influida por variantes no hereditarias del ADN somático que se acumulan en el tejido cerebral durante el desarrollo y el envejecimiento<sup>46</sup>, así como por la variación estocástica de los procesos biológicos<sup>47</sup>.

Las heredabilidades estimadas son generalmente mayores en los trastornos psicóticos y del neurodesarrollo (74-85%)<sup>42,48-51</sup> que en los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (37-58%)<sup>52,53</sup> (Figura 1), lo que indica que una fracción mayor de la variación en el riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo y de ansiedad es atribuible a factores ambientales. Nótese que la heredabilidad estimada de un trastorno específico puede variar entre poblaciones, debido a la variación específica de la población en factores genéticos y ambientales, y a las diferencias en las definiciones fenotípicas, como los criterios diagnósticos.

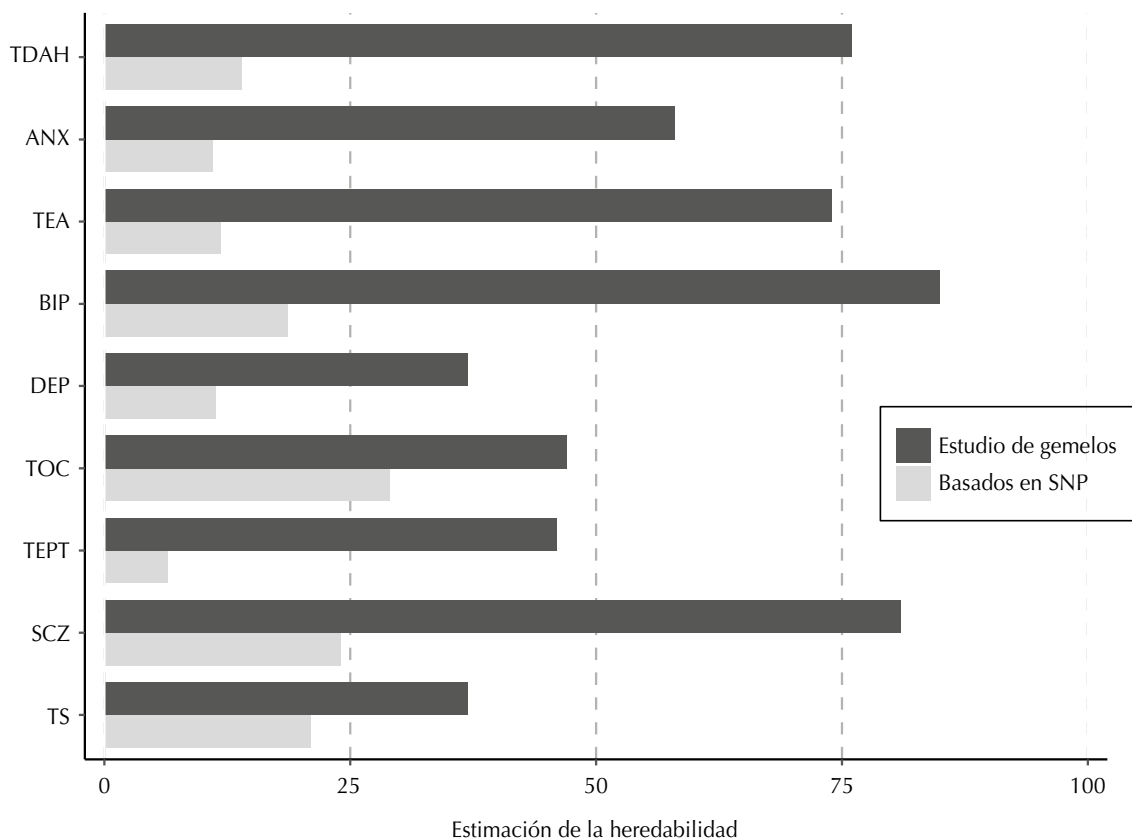
Independientemente de la heredabilidad de un rasgo, la identificación de variantes genéticas de riesgo podría potencialmente aportar información valiosa sobre su etiología al señalar a mecanismos biológicos básicos. En el ADN humano hay millones de variantes genéticas que difieren entre individuos y pueden conferir riesgo o proteger frente a enfermedades<sup>54</sup>. Una variante genética puede representar una diferencia en una sola posición genómica, como un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), en el que un único nucleótido del ADN difiere entre personas, o cambios estructurales mayores, como las variantes en el número de copias (CNV), que son deleciones o duplicaciones de regiones genómicas.

Según la frecuencia en una población de los alelos menos frecuentes (denominada frecuencia alélica menor, MAF), las variantes genéticas suelen definirse como comunes (MAF >1%), poco comunes (MAF 0,1-1%), raras (MAF <0,1%) y ultra raras (MAF <0,001%); aunque las definiciones exactas varían en cierta medida según los estudios. Además de las variantes heredadas, las mutaciones *de novo* de reciente aparición en un individuo también pueden influir en el riesgo de enfermedad y ejercer potencialmente grandes efectos fenotípicos.

Es importante señalar que los hallazgos genómicos en una población determinada no pueden generalizarse fácilmente a poblaciones de otras ascendencias, ya que la frecuencia de las variantes, el tamaño específico de sus efectos, así como el patrón de correlación no aleatoria entre variantes (conocido como desequilibrio de ligamiento, LD) varían entre ascendencias, además de los diferentes contextos ambientales<sup>55,56</sup>.

## VARIANTES COMUNES

En la última década, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han convertido en el enfoque más eficaz para



**Figura 1** Estimaciones de la heredabilidad de gemelos (negro) y de la heredabilidad basada en polimorfismos de un único nucleótido (SNP) (gris) para los principales trastornos psiquiátricos. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ANX: ansiedad, TEA: trastorno del espectro autista, BIP: trastorno bipolar, DEP: depresión, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, TEPT: trastorno de estrés postraumático, SCZ: esquizofrenia, TS: síndrome de Tourette.

relacionar variantes genéticas con fenotipos humanos<sup>57</sup>. Los GWAS analizan sistemáticamente millones de variantes genéticas comunes en busca de su asociación con un fenotipo determinado de forma libre de hipótesis, comparando la frecuencia de las variantes en los casos vs. controles o a través de una medida continua. Para llevar a cabo un GWAS, se genotipan cientos de miles de variantes genéticas comunes en cada participante individual, utilizando matrices de SNP relativamente asequibles, y se imputan variantes genéticas adicionales para generar genotipos completos para cada individuo.

Tras la publicación en 2005 del primer GWAS en que se informaba de asociaciones significativas de variantes con un fenotipo humano complejo<sup>58</sup>, el número y tamaño de las muestras de GWAS han crecido exponencialmente<sup>59</sup>. En el momento de redactar estas líneas, los GWAS han identificado asociaciones entre más de 400.000 variantes genéticas comunes y cientos de rasgos y trastornos humanos, según el catálogo de GWAS<sup>60</sup>, y el número aumenta rápidamente. Obsérvese que los GWAS suelen informar sobre *loci* genómicos asociados a rasgos, que son regiones de ADN en las que intervienen múltiples variantes genéticas altamente correlacionadas entre sí debido a LD, en las que una o múltiples variantes pueden influir independientemente en el fenotipo.

La capacidad de un GWAS para identificar una variante genética que afecte a un rasgo depende de la prevalencia poblacional de la variante, su fuerza de asociación con el rasgo y la potencia estadística del estudio, que corresponde a su tamaño de muestra. Por tanto, a medida que aumenta el tamaño de las muestras de GWAS,

se descubren más variantes genéticas. Dado que un GWAS escanea una gran cantidad de SNP, es necesario controlar las comparaciones múltiples para evitar falsos positivos, lo que se traduce en un umbral de significación estricto para todo el genoma, normalmente  $p < 5 \times 10^{-8}$ . Además, dado que las variantes genéticas comunes tienen pequeños efectos (p. ej., pequeñas diferencias en la frecuencia de alelos de riesgo entre casos y controles), se necesitan muestras de GWAS muy grandes para lograr la potencia estadística suficiente para descubrir SNP que superen el umbral de significación en todo el genoma.

La capacidad de GWAS para descubrir SNP también depende de las características únicas de la arquitectura variante común subyacente a un fenotipo<sup>61</sup>. Esto incluye la poligenicidad del fenotipo, que se refiere al número de variantes genéticas comunes que influyen en el fenotipo, y la heredabilidad de SNP, que se refiere a la proporción de varianza fenotípica explicada por variantes genéticas comunes. Las estimaciones de la heredabilidad de SNP<sup>62,63</sup> han confirmado que parte del riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos es captado por la variación genética común, con heredabilidades de SNP que oscilan entre el 5% y el 25% para diez trastornos psiquiátricos principales<sup>64-73</sup> (Figura 1, Tabla 1).

Las heredabilidades estimadas de SNP para los trastornos psiquiátricos son, por tanto, mucho más bajas que las heredabilidades gemelares estimadas<sup>42,48-53</sup>. Este problema suele denominarse “heredabilidad faltante”<sup>74</sup>, y también se aplica a otros fenotipos conductuales y somáticos. Este problema aún no se ha resuelto del



**Tabla 1** Resumen de los mayores estudios de asociación del genoma completo (GWAS) sobre los principales trastornos psiquiátricos

Trastorno	GWAS más grande	Casos	Control	Ascendencia	Loci GWAS	Heredabilidad SNP
TDAH	Demontis et al <sup>68</sup>	38.691	186.843	Europea	27	14%
AN	Watson et al <sup>67</sup>	16.992	55.525	Europea	8	11%
ANX	Levey et al <sup>69</sup>	175.163 (variable continua)	-	Europea	5	5,6%
TEA	Grove et al <sup>66</sup>	18.381	27.969	Europea	5	11,8%
BIP	Mullins et al <sup>65</sup>	41.917	371.549	Europea	64	18,6%
DEP	Levey et al <sup>70</sup>	340.591	813.676	Europea	178	11,3%
TOC	Strom et al <sup>73</sup>	14.140	562.117	Europea	1	16,4%
TEPT	Stein et al <sup>71</sup>	59.513	329.554	Europea	4	6,4%
SCZ	Trubetskoy et al <sup>64</sup>	76.755	243.649	Europea (86%), asiática oriental (10%), afroamericana (3%) y latinoamericana (1%)	287	24%
TS	Yu et al <sup>72</sup>	4.819	9.488	Europea	1	21%

Loci de riesgo identificados en el umbral de significación de todo el genoma. Heredabilidad de SNP estimada mediante regresión de puntuación de LD. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, AN: anorexia nerviosa, ANX: ansiedad, TEA: trastorno del espectro autista, BIP: trastorno bipolar, DEP: depresión, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, TEPT: trastorno de estrés postraumático, SCZ: esquizofrenia, TS: síndrome de Tourette.

todo, pero puede explicarse por variantes raras que no se incluyen en los GWAS estándar, por la interacción gen-gen o gen-ambiente, y por estimaciones infladas de heredabilidad de gemelos, posibilidades que no se excluyen mutuamente<sup>74-76</sup>. Sin embargo, un estudio reciente indica un sesgo generalizado a la baja en las estimaciones estándar de heredabilidad de SNP, lo que sugiere que la heredabilidad de SNP de los trastornos psiquiátricos puede ser en realidad superior a las estimaciones actuales<sup>77</sup>.

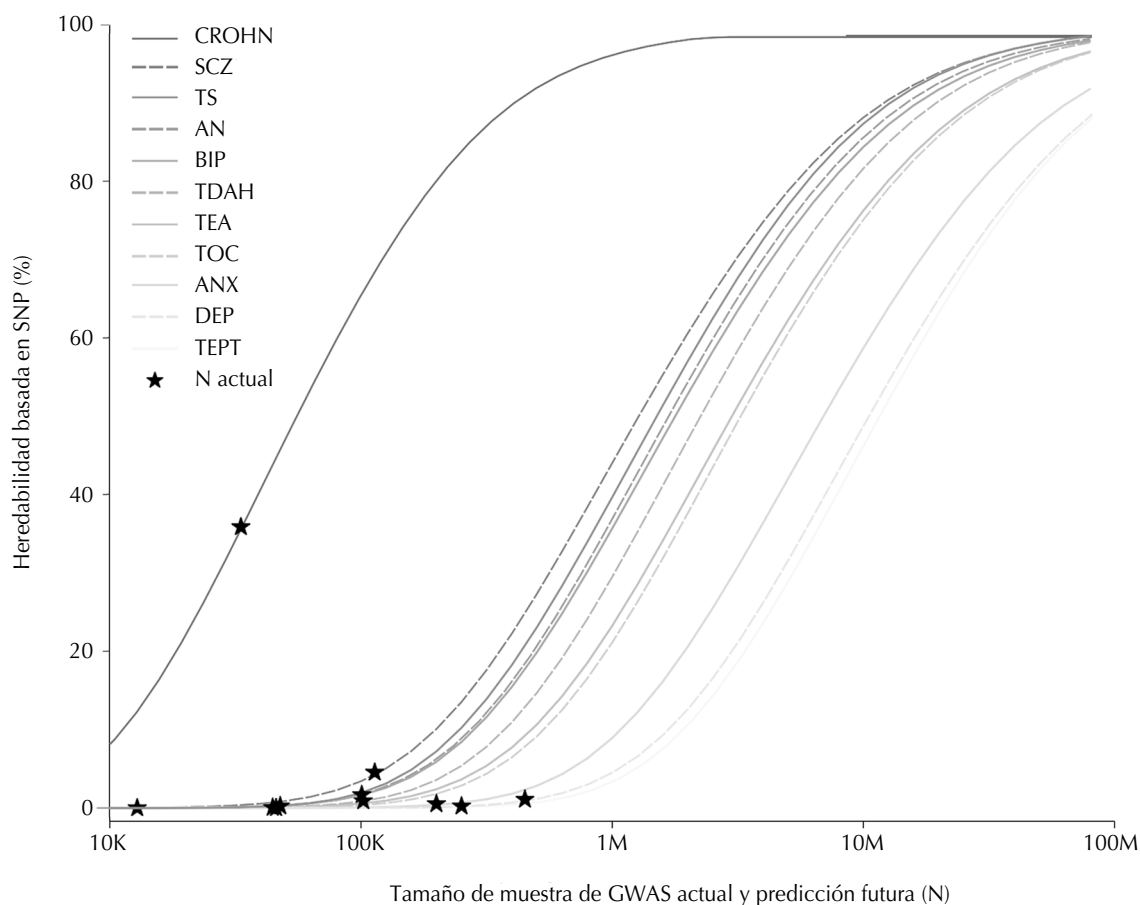
Una de las ideas clave que surgen de los GWAS es que la mayoría de los fenotipos humanos complejos son altamente poligénicos y están influidos por miles de variantes comunes con efectos minúsculos<sup>59</sup>. Por consiguiente, no existe un único “gen de la enfermedad” para los trastornos psiquiátricos, sino miles de variantes genéticas que actúan conjuntamente e influyen colectivamente en el riesgo de enfermedad. Dado que la mayoría de estas variantes genéticas son comunes, cada ser humano tiene un riesgo genético para cada trastorno psiquiátrico, de bajo a alto.

En comparación con los fenotipos somáticos, tanto los trastornos psiquiátricos como los fenotipos conductuales suelen tener poligenicidades mayores a pesar de tener heredabilidades similares de SNP<sup>61,78,79</sup>. Esto significa que cada variante común tiende a tener efectos más pequeños en los fenotipos conductuales que en los somáticos. En consecuencia, se necesitan muestras de GWAS de mayor tamaño para identificar una fracción comparable de las arquitecturas de variantes comunes subyacentes a los trastornos psiquiátricos que a los somáticos (Figura 2). Por ejemplo, aproximadamente un tercio de la heredabilidad de la enfermedad de Crohn debida a variantes genéticas comunes ha sido identificada por GWAS con 12k casos y 34k controles<sup>80</sup>. En comparación, se calcula que se necesitan 10 veces más el número de participantes de GWAS para identificar una proporción similar de la varianza genética común subyacente a la esquizofrenia (Figura 2). Así pues, dada la elevada poligenicidad de los trastornos psiquiátricos, que probablemente reflejan etiologías genéticas más complejas y/o heterogéneas, sus trayectorias de descubrimiento de GWAS siguen estando muchos años por detrás de las de rasgos y trastornos somáticos.

La colaboración internacional a gran escala, con el Consorcio de Genómica Psiquiátrica<sup>81</sup> como principal fuerza impulsora, ha llevado al montaje de GWAS cada vez más productivos con decenas de miles de participantes, descubriendo asociaciones de variantes comunes reproducibles para la mayoría de los principales trastornos psiquiátricos<sup>64-73</sup> (Tabla 1). Además, en los últimos años se han publicado varios GWAS de otros fenotipos clínicamente relevantes en psiquiatría, como la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia<sup>82</sup>, respuesta al litio<sup>83</sup>, respuesta a los antidepresivos<sup>84</sup>, intento de suicidio<sup>85</sup>, función cognitiva<sup>86</sup>, insomnio<sup>87</sup>, conducta de riesgo<sup>88</sup>, inestabilidad del estado de ánimo<sup>89</sup> y comportamiento antisocial<sup>90</sup>. En los últimos años también se han realizado GWAS muy potentes sobre trastornos por consumo de sustancias<sup>91,92</sup>. Sin embargo, siguen faltando GWAS suficientemente potentes sobre los trastornos de personalidad<sup>93</sup> y trastornos de la conducta alimentaria, además de la anorexia nerviosa<sup>94</sup>. En general, los datos de variantes comunes en trastornos psiquiátricos son consistentes con un modelo de umbral de responsabilidad, en el que un gran número de alelos de riesgo contribuyen de forma aditiva al riesgo global. Individualmente, las variantes comunes asociadas a rasgos tienen efectos minúsculos sobre el riesgo de enfermedad, con *odds ratios* generalmente inferiores a 1,2.

El GWAS más potente en psiquiatría hasta la fecha es sobre esquizofrenia, que comprende 76.755 casos y 243.649 controles, en el que se descubrieron 287 loci genómicos distintos que albergan asociaciones de variantes comunes significativas en todo el genoma<sup>64</sup>. A pesar de este éxito, las variantes genéticas significativas independientes siguen explicando menos del 10% de la heredabilidad SNP de la esquizofrenia, lo que indica que la mayor parte de su arquitectura variante común queda por identificar (Figura 2). En otros trastornos psiquiátricos, los GWAS tienen incluso una potencia menor, y la proporción de heredabilidad SNP explicada por variantes significativas en todo el genoma es correspondientemente menor (Figura 2).

Las estimaciones de poligenicidad indican que decenas de miles de variantes genéticas comunes pueden influir en cada trastorno psiquiátrico, aunque existe un margen considerable de incerti-



**Figura 2** Cálculos de potencia estadística para estudios de asociación del genoma completo (GWAS) actuales y futuros sobre los principales trastornos psiquiátricos. La figura muestra la proporción de la heredabilidad basada en polimorfismos de un único nucleótido (SNP) explicada por variantes detectadas en el umbral de significación de todo el genoma (eje vertical) en función del tamaño de la muestra de GWAS en los trastornos psiquiátricos. La enfermedad de Crohn (CROHN) se incluye como ejemplo de trastorno somático. Para cada trastorno, se muestra el tamaño de muestra efectivo actual (indicado con un asterisco). TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, AN: anorexia nerviosa, ANX: ansiedad, TEA: trastorno del espectro autista, BIP: trastorno bipolar, DEP: depresión, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, TEPT: trastorno de estrés postraumático, SCZ: esquizofrenia, TS: síndrome de Tourette.

dumbre en estas estimaciones<sup>61</sup>. En una investigación reciente de datos de GWAS de trastornos cruzados, la depresión parecía ser más del doble de poligénica que el TDAH, lo que posiblemente refleja menor heterogeneidad biológica en TDAH que en depresión<sup>95</sup>. Obsérvese que la investigación genética de los trastornos depresivos se ha centrado en diferentes definiciones fenotípicas, debido a la determinación de diferentes casos. Mientras que el trastorno depresivo mayor se refiere a los casos que cumplen criterios diagnósticos estándar tras entrevistas estructuradas realizadas por entrevistadores formados, el fenotipo depresivo también incluye el tratamiento o diagnóstico autodeclarado de depresión clínica y, por tanto, es menos específico<sup>96</sup>.

## VARIANTES RARAS

En la última década, las variantes de secuencia raras y *de novo* y las CNV patogénicas se han visto implicadas en la mayoría de trastornos psiquiátricos, excepto en los trastornos de la conducta alimentaria y de personalidad. Debido a su baja frecuencia, las variantes raras explican una menor heredabilidad en la población que las variantes genéticas comunes. Sin embargo, las variantes

raras pueden conferir un riesgo sustancialmente mayor de enfermedad en el individuo, debido a un impacto más deletéreo en la función o expresión de proteínas o, en el caso de las CNV, por afectar a varios genes.

Existe sólida evidencia de que la carga de variantes raras de gran efecto es mayor en los trastornos del neurodesarrollo y trastornos psicóticos, en particular en los casos con discapacidad intelectual o retraso del desarrollo<sup>97-100</sup>. Esto está en consonancia con la menor fecundidad asociada a los trastornos del neurodesarrollo y psicóticos<sup>101</sup>, que impide que las variantes genéticas con grandes efectos sobre el riesgo de enfermedad se hagan comunes en la población. En consecuencia, la variación *de novo*, que en promedio ha estado expuesta a menos presión selectiva, muestra consecuencias funcionales previstas más graves que la variación heredada<sup>102</sup>.

Los estudios de secuenciación del exoma completo (WES) y de secuenciación del genoma completo (WGS) no suelen tener la potencia suficiente para detectar variantes raras específicas de un solo nucleótido (SNV), dada la rareza de estas variantes. Para evitar este problema, un enfoque común es evaluar la carga de variantes de secuencias raras en genes individuales comparando casos y controles o utilizando diseños basados en familias. Para

reducir el número de variantes evaluadas, también es común centrarse en las SNV exónicas utilizando datos de WES, ignorando así el gran número de variantes no codificantes en los datos de WGS.

Los estudios de WES en el trastorno del espectro autista<sup>98,102,103</sup>, TDAH<sup>98</sup>, síndrome de Tourette<sup>104</sup>, TOC<sup>105</sup>, esquizofrenia<sup>98,99,106,107</sup>, trastorno bipolar<sup>98,108</sup> y trastorno depresivo mayor<sup>109</sup> han revelado una carga excesiva de variantes sin sentido dañinas y truncadoras de proteínas ultra raras en genes sometidos a fuerte restricción evolutiva, y han descubierto muchos genes de riesgo específicos, en particular en el trastorno del espectro autista<sup>98,102,103</sup> y la esquizofrenia<sup>98,99,106,107</sup>.

Las variantes identificadas que truncan proteínas suelen provocar la pérdida parcial o completa de la función proteínica, mientras que las variantes con mutación de aminoácidos tienen un impacto menos nocivo. Los genes restringidos evolutivamente tienen una alta probabilidad de ser intolerantes a las mutaciones de pérdida de función, y están relativamente desprovistos de variantes equivalentes de alteración de proteínas en la población general<sup>110</sup>. Recientemente, estos genes también han sido implicados por hallazgos de variantes comunes para la esquizofrenia<sup>111</sup>.

Las CNV raras en varios *loci* se han asociado sólidamente con el trastorno del espectro autista<sup>100</sup>, esquizofrenia<sup>112,113</sup> y TDAH<sup>114</sup>, mientras que solo unas pocas CNV específicas se han implicado en el TOC<sup>115</sup>, síndrome de Tourette<sup>116</sup>, trastorno depresivo mayor<sup>117</sup> y trastorno bipolar<sup>118</sup>. Un estudio de CNV en el trastorno bipolar reveló que solo en casos de trastorno esquizoafectivo, el tipo bipolar estaba enriquecido para CNV<sup>119</sup>, lo que indica además que las CNV raras pueden desempeñar un papel más importante en los trastornos psicóticos que en los del estado de ánimo.

A pesar de tener potencialmente efectos muy grandes, la penetración de las variantes patogénicas raras es incompleta, lo que significa que sólo una fracción de portadores presenta un determinado resultado clínico. Además, los portadores pueden presentar una amplia gama de resultados de salud, dependiendo de la constitución de ADN del individuo, los estímulos ambientales y el azar.

Mediante la integración de conjuntos de datos sobre variantes genéticas raras y comunes en el trastorno del espectro autista<sup>120</sup> y la esquizofrenia<sup>121,122</sup>, se ha demostrado que la variación genética en ambos extremos del espectro de frecuencias alélicas influye conjuntamente en el riesgo de estos trastornos en los mismos individuos. Por ejemplo, los resultados clínicos de las deleciones del 22q11.2 son muy heterogéneos, e incluyen esquizofrenia, trastorno del espectro autista, TDAH, disfunción cognitiva, trastornos neurológicos y anomalías somáticas<sup>123</sup>. Entre los portadores de la deleción 22q11.2, una mayor carga de alelos de riesgo comunes para la esquizofrenia se relacionó con mayor riesgo de padecer esa enfermedad<sup>124</sup>. Esto indica que el riesgo genético común puede modular la penetración de variantes raras como la deleción 22q11.2, y eventualmente puede ayudar a predecir resultados clínicos como la psicosis en este grupo de pacientes.

En el trastorno del espectro autista, un estudio reciente demostró una correlación inversa de la carga de variantes genéticas raras y comunes entre los casos, lo que indica un espectro de riesgo genético entre casos, que fluctúa entre arquitecturas de riesgo más monogénicas a poligénicas<sup>125</sup>. Además, distintos aspectos del riesgo genético común y raro se asociaron de forma diferente con medidas clínicas en el trastorno<sup>125</sup>. Esto indica que diferentes cargas genéticas pueden asignarse a diferentes aspectos del espectro fenotípico, lo que apunta a la potencial utilidad del perfil genético en el ámbito clínico para facilitar un tratamiento más personalizado.

## PERSPECTIVAS BIOLÓGICAS EMERGENTES

Uno de los objetivos clave de la genética humana es profundizar en la etiología subyacente de la enfermedad, lo que podría contribuir al desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas y ayudar a la identificación de biomarcadores. Sin embargo, no es fácil traducir los hallazgos genéticos en mecanismos biológicos. Para obtener una comprensión mecanicista completa de la arquitectura del riesgo genético de un trastorno, es necesario: a) identificar la variante causal específica subyacente a una señal genética; b) determinar el impacto funcional de la variante genética; y c) determinar cómo todas las variantes genéticas de riesgo actúan juntas para influir colectivamente en las vías biológicas en tipos de células, tejidos y órganos específicos, a través de las etapas de desarrollo, y en concierto con los factores ambientales<sup>126,127</sup>. Se trata de un reto enorme que requiere estudios exhaustivos con animales, experimentos de biología celular y enfoques informáticos avanzados. La interpretación mecanicista actual también se ve limitada por el conocimiento incompleto del rol fisiológico de la mayoría de genes y proteínas, incluida su interacción en las redes y vías de señalización<sup>128</sup>.

Los procedimientos de mapeo fino, por ejemplo, aprovechando las herramientas de trans-ancestralidad<sup>129</sup>, pueden ayudar a priorizar las variantes causales más probables en los *loci* de GWAS<sup>130</sup>. Sin embargo, la variante causal no afecta necesariamente al gen más cercano. Una variante genética puede ejercer su efecto fenotípico alterando la estructura y función de una única proteína, o regulando la expresión de uno o más genes localmente o a grandes distancias genómicas. De hecho, la mayoría de las asociaciones identificadas mediante GWAS se detectan en regiones no codificantes<sup>131,132</sup>, lo que sugiere que la mayoría de las variantes comunes pueden ejercer su efecto fenotípico a través de mecanismos reguladores, complicando la interpretación mecanicista. Para ayudar a priorizar los genes causales más probables de los *loci* identificados mediante GWAS, en los últimos años se han desarrollado algoritmos que integran diversos recursos funcionales<sup>133,134</sup>.

La interpretación biológica de las variantes raras depende en gran medida del tipo de variante en cuestión. Dado que la mayoría de CNV patogénicas raras alteran grandes segmentos genómicos, que a menudo incluyen muchos genes, inferir sus consecuencias biológicas es algo complejo. Por el contrario, la identificación de genes específicos que albergan variantes de codificación raras en estudios de secuenciación completa puede proporcionar hipótesis mecanicistas más directas sobre la etiología de la enfermedad.

Para evaluar las implicaciones biológicas de los hallazgos genéticos, es habitual evaluar si los genes de riesgo implicados están enriquecidos para su expresión en determinados tipos de células o tejidos, y realizar análisis de conjuntos de genes para comprobar si un grupo de genes está enriquecido en conjuntos de genes predefinidos en función de sus funciones biológicas<sup>127</sup>. Obsérvese que las diferencias en la metodología y potencia de los estudios genéticos limitan las comparaciones de los resultados del enriquecimiento de conjuntos de genes entre trastornos psiquiátricos.

Los análisis de expresión de los datos de GWAS sobre esquizofrenia<sup>64,135</sup>, trastorno del espectro autista<sup>125</sup>, trastorno bipolar<sup>65,136</sup>, trastorno depresivo mayor<sup>70,137</sup>, TDAH<sup>68</sup> y anorexia nerviosa<sup>67</sup> han revelado un enriquecimiento de la expresión en el tejido cerebral humano, lo que confirma la importancia de los genes de expresión cerebral en la etiología de los principales trastornos psiquiátricos.

En general, los genes de riesgo se expresan globalmente en el cerebro, sin una asociación diferencial importante entre regiones cerebrales, aunque la corteza prefrontal dorsolateral (área 9 de Brodmann) muestra consistentemente el mayor enriquecimiento de expresión en todos los trastornos psiquiátricos<sup>64,65,68,70,72</sup>.

Además, las asociaciones identificadas mediante GWAS para la esquizofrenia<sup>64</sup>, trastorno bipolar<sup>65</sup>, depresión<sup>70</sup> y TDAH<sup>68</sup> están enriquecidas en genes altamente expresados en neuronas, sin enriquecimiento aparente en otras células cerebrales como oligodendrocitos, astrocitos, células endoteliales, microglía o células madre neurales. Utilizando datos de expresión específicos de subtipos neuronales, los análisis GWAS sobre esquizofrenia, trastorno bipolar y TDAH implicaron tanto neuronas excitadoras como inhibitorias<sup>64,65,68</sup>. En el caso de TDAH, las asociaciones GWAS se enriquecieron además para la expresión en neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo. Esto es consistente con la relación entre TDAH y las disfunciones en el sistema de recompensa, control motor y funcionamiento ejecutivo, todos ellos bajo control dopaminérgico<sup>68</sup>.

Las recientes asociaciones GWAS para la esquizofrenia estaban fuertemente enriquecidas para genes con alta expresión en neuronas glutamatérgicas excitadoras de la corteza cerebral e hipocampo (células piramidales CA1 y CA3, y células granulares de la circunvolución dentada), y en interneuronas inhibitorias corticales<sup>64</sup>. Si bien las asociaciones GWAS para el trastorno del espectro autista no se enriquecieron significativamente en ningún tipo celular específico<sup>125</sup>, lo que probablemente refleja la baja potencia de los GWAS relevantes<sup>66</sup>, los genes de riesgo para el trastorno del espectro autista implicados por variantes raras están enriquecidos en genes altamente expresados tanto en neuronas excitadoras como inhibitorias en la corteza humana<sup>125</sup>.

En la esquizofrenia, los conjuntos de datos bien potenciados sobre variantes comunes y raras han permitido un interrogatorio mecanicista más exhaustivo, con una convergencia biológica emergente en ambos extremos del espectro de frecuencias alélicas<sup>64,106,111,138</sup>. Tanto las asociaciones de variantes raras como comunes con la esquizofrenia han implicado fuertemente a genes que influyen en la organización sináptica, diferenciación y señalización, tanto en ubicaciones presinápticas como postsinápticas<sup>64,106,139</sup>. Uno de los conjuntos de genes más fuertemente asociados con la esquizofrenia son el objetivo de la proteína del retraso mental del cromosoma X frágil (FMRP)<sup>140-142</sup>, una proteína altamente expresada en las neuronas, que se une a los ARNm de múltiples genes implicados en el desarrollo y plasticidad de la sinapsis<sup>143</sup>.

La asociación variante común más fuerte con la esquizofrenia se localiza en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)<sup>135,144,145</sup>, una región genómica que contiene muchos genes relacionados con la infección y autoinmunidad. Un análisis exhaustivo demostró que parte de la asociación de MHC con la esquizofrenia se debe a una variación estructural en el gen *C4*, que codifica el componente 4 del complemento (C4)<sup>146</sup>. El sistema del complemento forma parte del sistema inmunitario innato y también contribuye al desarrollo normal del cerebro eliminando las sinapsis inmaduras<sup>147,148</sup>. El riesgo de esquizofrenia en *C4* se asoció con una mayor expresión del isotipo *C4A* de *C4*, presente en las sinapsis y componentes neuronales humanos. En ratones, se demostró que *C4* promueve la eliminación de sinapsis durante el desarrollo. Estos hallazgos indican que al menos parte de la asociación de MHC con la esquizofrenia puede implicar una maduración sináptica inapropiada<sup>146</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el *locus* de riesgo del MHC sólo representa una parte menor de la arquitectura de riesgo genético subyacente a la esquizofrenia.

Los genes de riesgo para la esquizofrenia implicados tanto en estudios de variantes comunes como raras también están vinculados a procesos biológicos relacionados con la excitabilidad, en particular los canales de calcio dependientes de voltaje, y múltiples neurotransmisores<sup>64,106,138</sup>. En un reciente estudio WES<sup>106</sup>, dos de los diez genes implicados, *GRIA3* y *GRIN2A*, codifican subunidades de receptores implicados en la neurotransmisión glutamatérgica. Estos hallazgos corroboran descubrimientos previos de GWAS<sup>138</sup>, proporcionando apoyo a la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia<sup>149</sup>. Un análisis de los efectos de las variantes de riesgo de esquizofrenia en neuronas derivadas de células madre pluripotenciales inducidas humanas reveló un efecto sinérgico sobre la expresión génica y la función sináptica<sup>150</sup>, subrayando la importancia de estudiar los efectos combinatorios de las variantes de riesgo para comprender plenamente sus consecuencias biológicas.

Los genes relacionados con los canales iónicos, receptores de neurotransmisores y proteínas sinápticas también se han visto implicados en GWAS en el trastorno bipolar<sup>65,136</sup> y la depresión<sup>151</sup>. Sin embargo, dado que los descubrimientos de GWAS para estos y otros trastornos psiquiátricos todavía van a la zaga de los de la esquizofrenia, la interpretación biológica de estos datos es menos sólida.

Los genes de riesgo para el trastorno del espectro autista, la mayoría de los cuales están implicados a partir de estudios de variantes raras, están fuertemente vinculados a la función sináptica, así como a la remodelación de la cromatina, que afectan a la regulación de la expresión de muchos otros genes, lo que complica la interpretación mecanicista<sup>66,100,102,125,152-154</sup>. Un análisis de los patrones de expresión de los genes de riesgo en el trastorno del espectro autista reveló que los genes de riesgo implicados por variantes raras se expresaban con más fuerza durante el desarrollo fetal que los implicados por variantes comunes, que mostraban una expresión relativamente mayor en etapas posteriores del desarrollo<sup>125</sup>.

Entre los genes de riesgo compartidos entre esquizofrenia, trastorno del espectro autista y trastornos del desarrollo que albergan variantes de codificación *de novo*, un estudio reciente demostró que, por lo general, estaban implicadas las mismas clases de mutaciones<sup>155</sup>. Este hallazgo sugiere que estas señales genéticas superpuestas reflejan mecanismos biológicos compartidos, lo que apoya aún más un proceso continuo en la etiología de estos trastornos, y el deterioro del neurodesarrollo como parte de la etiología en la esquizofrenia<sup>156</sup>.

La integración de datos de GWAS y WES sobre el trastorno del espectro autista ha permitido comprender mejor las diferencias de género en el riesgo de padecer este trastorno, que se diagnostica entre tres y cuatro veces más a menudo en hombres que en mujeres. Las mujeres que padecen este trastorno tienden a tener una mayor carga de variantes genéticas comunes y raras que sus homólogos masculinos, lo que indica que es necesaria una mayor carga genética para que se desarrolle la enfermedad en mujeres, en consonancia con un efecto protector femenino<sup>125,153</sup>. Además, entre los progenitores de pacientes con trastorno del espectro autista, que no padecían el trastorno ellos mismos, las madres tenían un riesgo poligénico significativamente mayor de padecer el trastorno que los padres. Esto apoya la idea de que las mujeres pueden acumular más riesgo antes de que se les diagnostique el trastorno del espectro autista<sup>157</sup>. A pesar de las conocidas diferencias de género en el riesgo de padecer otros trastornos psiquiátricos<sup>158</sup>, los datos genéticos actuales aún no han revelado datos convincentes que puedan explicar estas diferencias.

Los análisis de conjuntos de genes también pueden aplicarse a objetivos de fármacos ya existentes, lo que puede aportar información a la investigación farmacológica y revelar oportunidades de reutilización. Los fármacos respaldados por evidencia genética parecen tener mayor tasa de éxito en el desarrollo clínico<sup>159</sup>. Entre los 50 nuevos fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. en 2021, se demostró posteriormente que dos tercios tenían algún apoyo genético, aunque este enfoque es vulnerable al sesgo de confirmación<sup>160</sup>.

En el último GWAS sobre trastorno bipolar, las asociaciones de variantes comunes se enriquecieron en dianas de varias clases de agentes farmacológicos, incluidos estabilizadores del estado de ánimo, antipsicóticos, antiepilépticos y bloqueantes de los canales de calcio<sup>65</sup>. Estos hallazgos sugieren que los fármacos existentes en el trastorno bipolar tienen cierto respaldo biológico basado en datos genéticos, y han motivado los esfuerzos para investigar la eficacia potencial de los antagonistas de los canales de calcio en este trastorno<sup>161</sup>, siendo la lamotrigina un bloqueante de los canales de calcio tipo N ampliamente utilizado en el tratamiento del trastorno bipolar tipo II. Un reciente estudio WES también mostró un enriquecimiento de variantes codificantes perjudiciales raras en genes de canales de calcio en individuos con trastorno bipolar<sup>108</sup>.

Un análisis de los datos de GWAS sobre el trastorno depresivo mayor reveló un enriquecimiento de las asociaciones de variantes comunes en genes que codifican proteínas diana de la medicación antidepressiva<sup>137</sup>. Otro análisis de enriquecimiento farmacológico implicó a diez fármacos existentes, tres de los cuales se han relacionado con la depresión (riluzol, ciclotiazida y felbamato), y cuatro modulan el estrógeno (tamoxifeno, raloxifeno, dietilestilbestrol e implanon, un implante de etonogestrel)<sup>70</sup>. Una reciente revisión sistemática general de la relación entre serotonina y depresión no encontró ningún apoyo genético para un papel de la serotonina en la depresión<sup>162</sup>. Sin embargo, esta conclusión es prematura, dado que se ha descubierto menos del 10% de la arquitectura de riesgo genético de la depresión (Figura 2), y se sabe aún menos sobre sus consecuencias biológicas, así como sobre la heterogeneidad biológica entre pacientes.

La interpretación biológica de los datos genéticos se complica por el hecho de que las asociaciones genéticas probablemente capturan diferentes tipos de relaciones causales, al menos para fenotipos complejos altamente poligénicos como los trastornos psiquiátricos. Las asociaciones genotipo-fenotipo detectadas en un GWAS pueden descomponerse en tres fuentes principales: efectos genéticos directos, efectos genéticos indirectos y efectos de confusión<sup>163</sup>. Los efectos genéticos directos representan los efectos causales de una variante genética sobre un fenotipo a través de vías biológicas. Los efectos indirectos representan situaciones en las que una variante genética en un individuo afecta al fenotipo en otro individuo a través de la influencia en el entorno, por ejemplo, a través del comportamiento de los padres. No es necesario que las variantes genéticas parentales se transmitan a la descendencia para que tengan un efecto genético indirecto<sup>164</sup>. Los efectos de confusión incluyen el apareamiento selectivo o la estratificación de la población, que afectan a la distribución de las variantes genéticas dentro de las poblaciones. La presencia de efectos genéticos indirectos y de confusión afectará al análisis de los datos genéticos, ya que diluyen la señal genética que representa los mecanismos causales directos.

En comparación con los GWAS estándar basados en la población, es menos probable que los GWAS basados en la familia se

vean afectados por factores de confusión y efectos genéticos indirectos. En un análisis reciente de GWAS basados en la familia y en la población para 25 fenotipos<sup>165</sup>, se observó que las estimaciones de GWAS para fenotipos conductuales, incluidos los síntomas depresivos, eran considerablemente menores en los GWAS basados en la familia que en los basados en la población, mientras que las estimaciones de GWAS eran similares para rasgos moleculares somáticos como la proteína C reactiva y los lípidos<sup>165</sup>. Estos resultados indican que gran parte de las asociaciones genéticas para los fenotipos conductuales pueden representar efectos indirectos o de confusión, lo que justifica una mayor investigación utilizando GWAS a gran escala basados en la familia sobre los trastornos psiquiátricos. Aún no está claro cómo estas diferentes fuentes de asociación genotipo-fenotipo pueden afectar a las estimaciones de la poligenicidad de un rasgo.

Otro aspecto que complica el interrogatorio biológico de los trastornos psiquiátricos es que pueden estar implicadas múltiples vías biológicas causales<sup>166</sup>. Es probable que la heterogeneidad clínica entre individuos con un trastorno psiquiátrico determinado se refleje en una heterogeneidad biológica de magnitud similar. Sin embargo, un GWAS de casos y controles solo representa las diferencias medias en las asociaciones genéticas entre casos y controles. Por lo tanto, esta medida resumida puede ocultar diferencias biológicas entre potenciales subgrupos de pacientes, que pueden tener perfiles clínicos diferentes y responder de forma distinta a las intervenciones terapéuticas.

Además, queda por aclarar hasta qué punto los hallazgos genéticos y sus consecuencias biológicas son generalizables en todas las poblaciones. Este es un tema apremiante en genética humana, ya que la mayoría de GWAS se han basado predominantemente en individuos de ascendencia europea<sup>167</sup>, como también ocurre en genética psiquiátrica (Tabla 1). Los estudios genéticos suelen basarse en un grupo ancestral para evitar confundir las diferencias sistemáticas entre ascendencias con influencias genéticas subyacentes a un rasgo. La falta de diversidad ancestral también se aplica a los conjuntos de datos genómicos funcionales, como la expresión génica específica de un tejido, la metilación del ADN y las interacciones de la cromatina<sup>168,169</sup>, que son necesarios para interpretar de forma fiable los datos genómicos.

La transferibilidad del riesgo genético entre poblaciones puede verse afectada por las diferencias en las frecuencias alélicas, la correlación entre variantes genéticas (conocidas como la estructura LD), la variación en el impacto funcional de una variante genética y las diferencias generales en los contextos genéticos y ambientales. Además, las causas, presentación y diagnóstico de los trastornos psiquiátricos pueden diferir entre poblaciones<sup>170</sup>. Un reciente análisis trans-ancestral de GWAS sobre esquizofrenia informó de una correlación genética de 0,98 entre dos cohortes de ascendencia asiática oriental y europea, lo que indica que la arquitectura variante común de la enfermedad es fundamentalmente la misma en estas dos poblaciones, a pesar de las diferencias en los factores de riesgo ambientales conocidos, como la migración, urbanicidad y abuso de drogas<sup>171</sup>. Por el contrario, un análisis trans-ancestral de GWAS del trastorno depresivo mayor informó de una correlación genética de sólo 0,41 entre dos cohortes de ascendencia asiática oriental y europea, lo que indica mayores diferencias en la arquitectura genética subyacente al trastorno en estas dos poblaciones<sup>172</sup>. Estos hallazgos sugieren que la heterogeneidad genética entre ascendencias puede diferir en los diagnósticos psiquiátricos, lo que subraya aún más la importancia de dar prioridad a una mayor diversidad en la genética psiquiátrica.

## INFLUENCIAS GENÉTICAS COMPARTIDAS ENTRE TRASTORNOS MENTALES Y CON OTROS RASGOS Y ENFERMEDADES

Aclarar la naturaleza de las influencias genéticas compartidas entre los trastornos psiquiátricos con otros rasgos y enfermedades se ha convertido en una importante área de investigación en genética psiquiátrica. Esta investigación podría contribuir a los procesos en curso destinados a reconceptualizar la nosología psiquiátrica<sup>173,174</sup>, aumentar la comprensión de la comorbilidad generalizada y las características clínicas compartidas entre trastornos mentales<sup>22,23</sup>, ayudar a desentrañar la heterogeneidad dentro de las categorías diagnósticas e identificar subgrupos con características clínicas similares, y posiblemente revelar la etiología compartida con otros rasgos y trastornos.

Dada la elevada poligenicidad de los rasgos y trastornos humanos y el número finito de variantes genéticas, se deduce que se espera que muchas variantes genéticas influyan en más de un fenotipo, un fenómeno denominado pleiotropía genética<sup>175</sup>. Sin embargo, el alcance de la pleiotropía genética revelada en los rasgos y trastornos humanos en los últimos años probablemente ha superado las expectativas de muchos<sup>59,79</sup>, y cada vez está más claro que la relación genética entre los trastornos psiquiátricos, y entre los trastornos psiquiátricos y otros fenotipos, es más extensa y compleja de lo que se ha reconocido en general<sup>95,138,176</sup>.

Se ha demostrado que las influencias genéticas de los trastornos psiquiátricos se superponen con una amplia gama de rasgos y trastornos humanos somáticos y relacionados con el cerebro, incluidos los rasgos cognitivos<sup>86,177-180</sup>, trastornos neurológicos<sup>181-186</sup>, consumo de sustancias<sup>187-189</sup> y enfermedad cardiovascular y factores de riesgo<sup>190-193</sup>. Entre las muchas asociaciones genéticas de rasgos cruzados, cabe destacar que los trastornos psiquiátricos también están relacionados genéticamente con rasgos positivos, lo que creemos que es un mensaje importante para comunicar a los pacientes y al público. Por ejemplo, el riesgo de trastorno del espectro autista está genéticamente correlacionado con mayor nivel educativo<sup>194</sup> y mejor rendimiento cognitivo<sup>86</sup>, mientras que el riesgo de trastorno bipolar y esquizofrenia está genéticamente correlacionado con mayores niveles del rasgo de personalidad de apertura a la experiencia<sup>195</sup> y creatividad<sup>196</sup>.

Tanto las variantes genéticas comunes como las raras ejercen pleiotropía genética, pero el fenómeno está más ampliamente documentado en el caso de las variantes comunes, debido al elevado número de GWAS bien potenciados que informan de asociaciones de variantes comunes<sup>60</sup>. En un análisis exhaustivo de pleiotropía genética en más de 4000 GWAS, 90% de los *loci* genómicos se asociaron con más de un dominio biológico (p. ej., un *locus* asociado tanto con un fenotipo psiquiátrico como inmunológico), y una proporción aún mayor de *loci* tenía asociaciones multirasgo dentro de un dominio biológico (p. ej., un *locus* que influye en dos o más trastornos psiquiátricos)<sup>79</sup>. Dado que un *locus* puede contener varios genes e incluso más SNP, las asociaciones multidominio a nivel de genes (63%) y a nivel de SNP (31%) fueron menos abundantes<sup>79</sup>. Sin embargo, el grado de solapamiento genético es mayor cuando se incluyen también los SNP aún no identificados a nivel de significación genómica<sup>78,192,197</sup>.

La agrupación de GWAS bien potenciados sobre trastornos psiquiátricos (Tabla 1) ha permitido realizar comparaciones sistemáticas de sus arquitecturas genéticas únicas y compartidas. Aunque todavía no se han identificado las variantes genéticas más comunes de fenotipos humanos complejos<sup>61</sup>, el solapamiento genético entre

dos fenotipos puede investigarse a nivel de todo el genoma incluyendo los efectos de todos los SNP o de un subconjunto de ellos. Las herramientas más comúnmente utilizadas para este fin son las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS)<sup>198,199</sup> y la extensión bivariada de la regresión de la puntuación LD<sup>200</sup>.

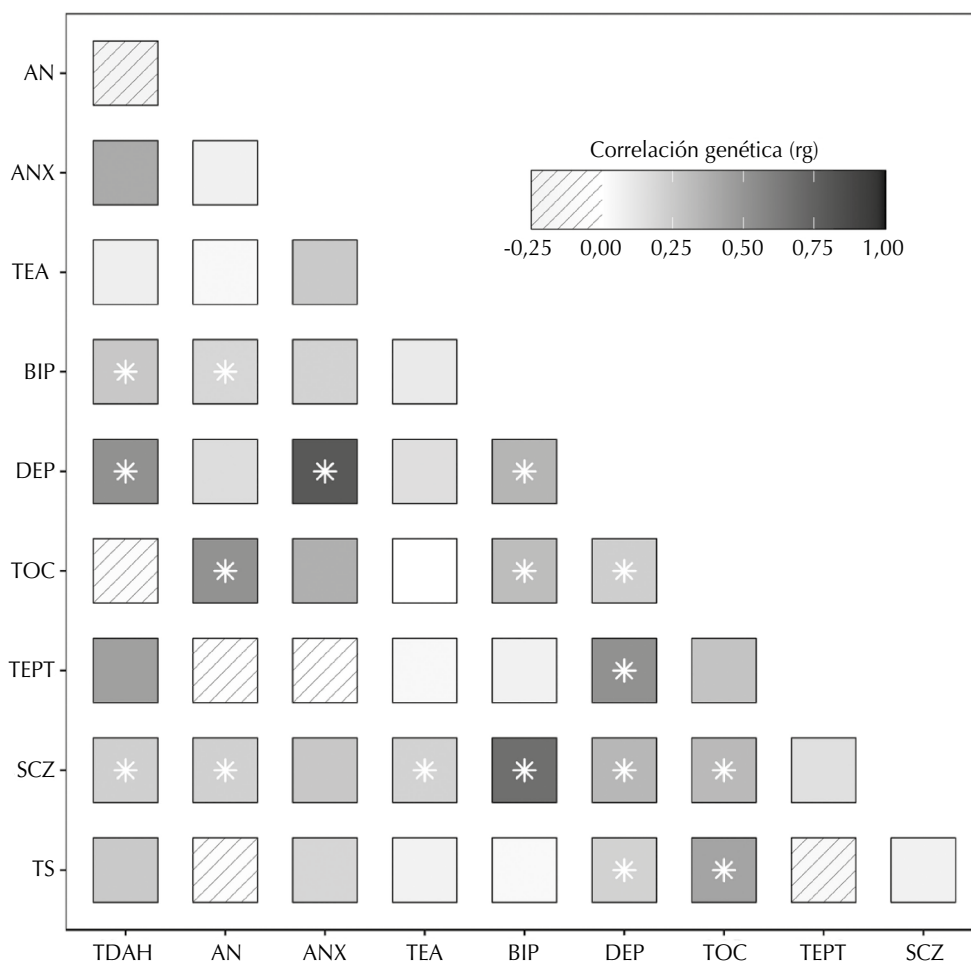
En línea con hallazgos previos de riesgo genético compartido entre trastornos psiquiátricos<sup>201</sup>, un análisis de datos de GWAS de 25 trastornos cerebrales comunes demostró correlaciones genéticas positivas por pares sustanciales entre trastornos psiquiátricos, que superaban lo que podría explicarse razonablemente por una posible clasificación errónea del diagnóstico<sup>184</sup>. En la figura 3, ofrecemos una visión general actualizada de las correlaciones genéticas por pares entre los principales trastornos psiquiátricos utilizando los GWAS disponibles más recientes.

En comparación, las correlaciones genéticas por pares entre trastornos neurológicos son notablemente menores y más pequeñas<sup>184</sup>, así como entre trastornos neurológicos y psiquiátricos, aunque hay algunas excepciones<sup>184,185,202</sup>. Este patrón diferente de correlaciones genéticas por pares entre trastornos neurológicos y psiquiátricos puede indicar que los primeros representan entidades genéticas más diferenciadas que los segundos<sup>184</sup>. Esto concuerda con la idea de que las categorías diagnósticas neurológicas tienen una base biológica más sólida. En cambio, el riesgo genético de los trastornos psiquiátricos trasciende evidentemente los dominios diagnósticos, y estos trastornos están más interconectados genéticamente. Como se ha observado en el caso de las variantes genéticas comunes, las CNV raras y las variantes de truncamiento de proteínas también muestran un alto grado de pleiotropía en todo el grupo de trastornos psiquiátricos<sup>98,203</sup> y con otros rasgos relacionados con el cerebro como la epilepsia, los trastornos del desarrollo y la capacidad cognitiva<sup>204,205</sup>.

Puede considerarse que los datos genéticos emergentes están en desacuerdo con los actuales sistemas de clasificación diagnóstica<sup>17,18</sup>, en los que los trastornos psiquiátricos se consideran categóricamente distintos entre sí<sup>206</sup>. Así pues, se puede considerar que los hallazgos genéticos apoyan los esfuerzos por reconceptualizar la nosología psiquiátrica en un marco más dimensional<sup>206,207</sup>, como la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP) propuesta<sup>173</sup> o los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC)<sup>174</sup>.

El riesgo genético de padecer trastornos psiquiátricos también se solapa con la variación genética en los rasgos del comportamiento<sup>95,208</sup>, como los Cinco Grandes rasgos de la personalidad<sup>195,209</sup>, la inteligencia general<sup>86</sup>, el logro educativo<sup>210</sup>, el bienestar subjetivo<sup>211</sup>, los patrones de sueño<sup>87,212</sup> y los perfiles de salud mental en individuos sanos<sup>213</sup>, lo que indica que el riesgo genético de padecer enfermedad mental no es categóricamente distinto de la normalidad<sup>206</sup>.

Un análisis GWAS de trastornos cruzados de ocho trastornos psiquiátricos mediante análisis factorial y modelado de ecuaciones estructurales genómicas<sup>214</sup> indicó dominios genéticos más amplios que pueden subyacer a una estructura de orden superior de la psicopatología<sup>215</sup>. Utilizando el mismo enfoque analítico, un reciente análisis GWAS de 11 trastornos psiquiátricos mostró evidencia de cuatro grupos de trastornos altamente correlacionados<sup>216</sup>. El primer grupo se caracterizaba por conductas compulsivas (anorexia nerviosa, TOC y síndrome de Tourette), el segundo grupo por la internalización de los síntomas (trastorno de ansiedad y trastorno depresivo mayor), el tercer grupo por rasgos psicóticos (esquizofrenia y trastorno bipolar) y el cuarto grupo por rasgos del neurodesarrollo (TDAH y trastorno del espectro autista), incluyendo sorprendentemente también TEPT y consumo problemá-



**Figura 3** Correlaciones genéticas por pares entre los principales trastornos psiquiátricos estimadas mediante regresión de la puntuación de LD. Las correlaciones genéticas significativas se indican con un asterisco. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, AN: anorexia nerviosa, ANX: ansiedad, TEA: trastorno del espectro autista, BIP: trastorno bipolar, DEP: depresión, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo, TEPT: trastorno de estrés postraumático, SCZ: esquizofrenia, TS: síndrome de Tourette.

tico de alcohol<sup>216</sup>. Curiosamente, el análisis GWAS de trastornos cruzados no mostró evidencia clara de que una susceptibilidad generalizada subyacente para desarrollar psicopatología (el factor  $p^{217}$ ) pudiera explicar adecuadamente la varianza compartida entre trastornos psiquiátricos<sup>216</sup>.

Los análisis PRS de trastornos cruzados presentan un panorama similar. En línea con un modelo dimensional de psicopatología, los pacientes con trastorno bipolar con antecedentes de síntomas psicóticos tenían una PRS de esquizofrenia más alta en comparación con los que no tenían tales antecedentes, lo que no estaba impulsado por la presencia de casos con el subtipo esquizoafectivo<sup>218</sup>. De manera similar, los antecedentes de síntomas maníacos en la esquizofrenia se han asociado significativamente con la PRS del trastorno bipolar<sup>218,219</sup>, lo que indica que el riesgo genético de enfermedad mental influye en los subfenotipos clínicos en todas las categorías diagnósticas.

También existe una creciente evidencia de heterogeneidad genética entre los subtipos de trastornos mentales. Por ejemplo, el riesgo genético subyacente al TDAH infantil y al TDAH persistente en adultos es parcialmente distinto, con una correlación genética de 0,81<sup>220</sup>. Una disección genética posterior de tres subgrupos de TDAH definidos por la edad del primer diagnóstico (TDAH infantil, adulto o persistente) indicó más diferencias genéticas, con la

correlación genética por pares más baja ( $rg=0,65$ ) entre el TDAH infantil y el de diagnóstico tardío<sup>221</sup>. Los subgrupos de TDAH también mostraron diferentes asociaciones de PRS con rasgos y trastornos relacionados, siendo el TDAH de aparición tardía el que generalmente presentaba las asociaciones más fuertes, por ejemplo, con mayor riesgo de depresión e insomnio, mientras que el TDAH infantil se asoció más fuertemente con el trastorno del espectro autista<sup>221</sup>.

El análisis del trastorno bipolar también ha revelado una heterogeneidad genética entre subtipos, con una correlación genética de 0,89 entre los tipos I y II<sup>136</sup>. De acuerdo con sus perfiles clínicos, el trastorno bipolar tipo II está más correlacionado genéticamente con la depresión mayor ( $rg=0,69$ ) que con la esquizofrenia ( $rg=0,51$ ), mientras que el trastorno bipolar tipo I está más correlacionado genéticamente con la esquizofrenia ( $rg=0,71$ ) que con la depresión mayor ( $rg=0,30$ )<sup>136</sup>. Estos hallazgos indican claramente que los trastornos psicóticos y del estado de ánimo existen en un proceso continuo, tanto fenotípica<sup>222</sup> como genéticamente.

La evaluación de patrones de superposición genética entre trastornos psiquiátricos y otros rasgos también ha aportado datos significativos. Esto es especialmente relevante en el caso del trastorno bipolar y la esquizofrenia, que en algunos casos pueden ser difíciles de diferenciar diagnósticamente. Aunque ambos trastornos

se asocian a un deterioro cognitivo, los déficits cognitivos suelen ser más pronunciados en los individuos con esquizofrenia<sup>223</sup>. En consonancia con estas asociaciones fenotípicas, el riesgo genético de ambos trastornos se solapa ampliamente con la función cognitiva, pero de manera diferente, ya que la mayoría de las variantes de riesgo de la esquizofrenia se asocian a peor rendimiento cognitivo, mientras que existe una combinación equilibrada de variantes de riesgo del trastorno bipolar asociadas a peor o mejor rendimiento cognitivo<sup>178</sup>. Por lo tanto, aprovechar los datos genéticos sobre rasgos relacionados puede ayudar a distinguir las arquitecturas genéticas de trastornos psiquiátricos altamente correlacionados y señalar diferencias en sus etiologías.

Trabajos adicionales han indicado que el solapamiento genético entre trastornos psiquiátricos es aún mayor que el expresado por las correlaciones genéticas por pares<sup>78,138,176,214,215</sup>, como se muestra en la figura 4. Un análisis exhaustivo de las arquitecturas de variantes comunes únicas y compartidas entre trastornos psiquiátricos y entre trastornos psiquiátricos y fenotipos conductuales indicó un solapamiento genético sustancial, con solo una minoría de variantes específicas de rasgos, a pesar de las diferencias en la correlación genética<sup>95</sup>.

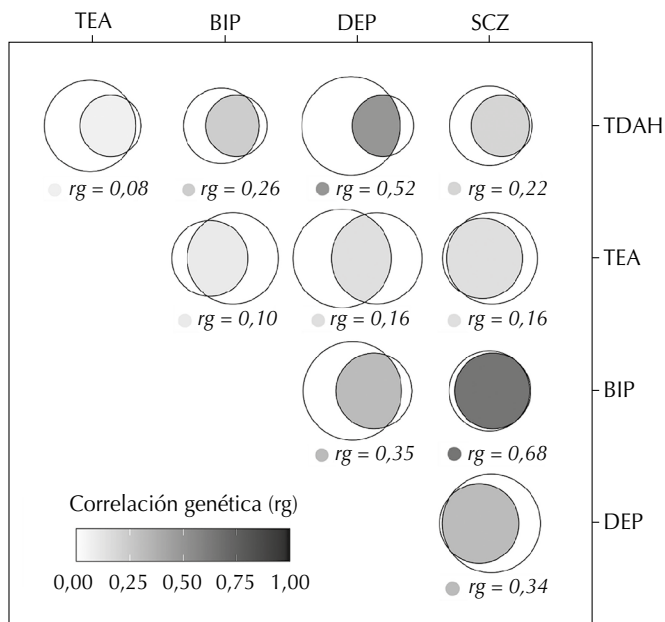
El solapamiento genético generalizado a pesar de las correlaciones genéticas divergentes indica que los trastornos psiquiátricos están influidos predominantemente por un conjunto de variantes genéticas altamente pleiotrópicas que afectan al riesgo de cada trastorno en diferente grado y, en algunos casos, en diferentes direcciones<sup>138</sup>. Esta idea es consistente con una conceptualización

integrada de la neurobiología de los trastornos psiquiátricos y rasgos relacionados, en que múltiples mecanismos y sistemas neurobiológicos superpuestos están implicados en el desarrollo tanto de trastornos mentales como de rasgos mentales normativos<sup>95</sup>. Sin embargo, actualmente se desconoce hasta qué punto los efectos genéticos indirectos y directos contribuyen de forma diferente a la pleiotropía en fenotipos altamente poligénicos como los trastornos psiquiátricos, lo que justifica la obtención de más datos de estudios basados en la familia.

La reciente acumulación de grandes muestras de neuroimágenes genotipadas disponibles públicamente a través de iniciativas internacionales como ENIGMA<sup>224</sup> y estudios de población como el Biobanco del Reino Unido<sup>225</sup> ha proporcionado nuevas oportunidades para estudiar las bases genéticas compartidas de la estructura del cerebro humano y los trastornos psiquiátricos. Se ha demostrado que las medidas globales de la estructura cerebral, como el grosor y la superficie corticales, son altamente heredables, con estimaciones de heredabilidad SNP que fluctúan entre el 25% y el 35%<sup>226</sup>. Sin embargo, se ha descubierto que son 4-5 veces menos poligénicos que los trastornos mentales, lo que indica diferencias fundamentales en sus estructuras genéticas<sup>227</sup>.

En particular, se ha estudiado ampliamente la relación genética entre la esquizofrenia y los fenotipos estructurales cerebrales<sup>227-235</sup>, debido a los datos de GWAS bien potenciados sobre ese trastorno. A pesar de los hallazgos bien establecidos de anomalías estructurales cerebrales sutiles en la esquizofrenia<sup>236-238</sup>, las correlaciones genéticas entre las medidas de neuroimagen y la esquizofrenia han sido nulas o bajas<sup>228,229</sup>. Sin embargo, a pesar de la falta de correlación genética, se predice que el grosor y la superficie corticales comparten casi todas sus variantes genéticas comunes con la esquizofrenia, mientras que una gran mayoría de variantes genéticas asociadas con la esquizofrenia no están asociadas con la estructura cortical<sup>227</sup>. La diferencia en las proporciones de variantes genéticas que se solapan se explica por la gran diferencia en la poligenicidad de los fenotipos de imágenes cerebrales y esquizofrenia<sup>227</sup>. Además, la aparente contradicción de un solapamiento genético sustancial a pesar de correlaciones genéticas mínimas se debe probablemente a direcciones mixtas del efecto entre las variantes compartidas, que anulan la correlación genética global<sup>138</sup>. De hecho, en los últimos años se han descubierto múltiples variantes genéticas específicas compartidas entre la esquizofrenia y diversas medidas de morfología cerebral<sup>230</sup>, incluyendo el espesor y superficie cortical<sup>227</sup>, volumen de regiones subcorticales<sup>231-233</sup>, volumen intracraneal<sup>231</sup>, volumen cerebeloso<sup>234</sup> y estructuras del tronco encefálico<sup>235</sup>. En conjunto, los datos genéticos emergentes indican una compleja relación genética entre las medidas estructurales cerebrales y la esquizofrenia, y no está claro hasta qué punto los fenotipos de imágenes pueden servir como endofenotipos que capturen los mecanismos subyacentes con mayor especificidad biológica.

Una limitación importante de la mayoría de los estudios de solapamiento genético es la ambigüedad respecto a la dirección de la causalidad, y si el solapamiento detectado implica mecanismos compartidos. Una determinada asociación genética compartida puede reflejar la denominada pleiotropía “horizontal” o biológica, en la que una variante influye en dos fenotipos a través de mecanismos moleculares independientes; pleiotropía “vertical” o mediada, en la que una variante influye en un rasgo, y este rasgo afecta causalmente a otro rasgo; o pleiotropía “espuria”, en la que se supone falsamente que una variante influye en dos rasgos, por ejemplo, debido a la asociación estadística entre dos variantes cercanas en fuerte LD entre sí<sup>239</sup>.



**Figura 4** Amplio solapamiento de variantes genéticas comunes entre trastornos mentales más allá de la correlación genética. La fracción de arquitectura genética única y compartida entre pares para los cinco trastornos psiquiátricos se estima mediante MiXeR<sup>78</sup>. Las correlaciones genéticas se estiman utilizando la regresión de puntuación de LD<sup>200</sup>. Los trastornos representados por los círculos de la izquierda de los diagramas de Venn se enumeran en el eje horizontal, y los círculos de la derecha están representados por trastornos enumerados en el eje vertical. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TEA: trastorno del espectro autista, BIP: trastorno bipolar, DEP: depresión, SCZ: esquizofrenia.



La aleatorización mendeliana trata de abordar directamente la cuestión de la causalidad buscando evidencias de una relación causal entre los factores genéticos asociados a una “exposición” y un “resultado” dado (pleiotropía vertical). Por ejemplo, la aleatorización mendeliana ha proporcionado varios hallazgos curiosos en relación con el vínculo entre la inflamación y la etiología de los trastornos psiquiátricos. Se demostró que el nivel de proteína C reactiva determinado genéticamente tiene un efecto potencialmente protector sobre el riesgo de esquizofrenia<sup>240</sup>. Este hallazgo fue replicado en un análisis reciente<sup>241</sup> utilizando el GWAS más reciente sobre esquizofrenia<sup>64</sup>, aunque sólo se observó una relación causal significativa cuando se controló el índice de masa corporal y la interleucina 6 (IL-6) circulante y su receptor<sup>241</sup>.

En otro estudio de aleatorización mendeliana, se ha demostrado que la propia IL-6 presenta una asociación potencialmente causal con el volumen de sustancia gris en múltiples regiones corticales e interactúa con una red de genes coexpresados en la circunvolución temporal medial que se expresan de forma diferencial en la esquizofrenia, el trastorno del espectro autista y la epilepsia<sup>242</sup>. Los niveles de receptores de IL-6 también se han relacionado con el riesgo de depresión<sup>243</sup> y suicidio<sup>244</sup>, aunque se sabe menos sobre las posibles relaciones causales con el trastorno bipolar.

Es interesante que en los estudios de aleatorización mendeliana centrados en trastornos inmunitarios en lugar de en biomarcadores, se descubrió que varios trastornos psiquiátricos tenían un efecto causal en trastornos inmunitarios, en lugar de la otra dirección, incluido un efecto causal del trastorno depresivo mayor en el asma y de la esquizofrenia en la colitis ulcerosa<sup>245</sup>. No obstante, aunque estos hallazgos han contribuido a la creciente base de evidencia para una posible asociación causal entre fenotipos inflamatorios y trastornos psiquiátricos, la aleatorización mendeliana sigue basándose en la inferencia estadística, y es importante controlar la amplia pleiotropía “horizontal” observada entre los rasgos mentales y los trastornos. Así pues, la validez de los resultados de la aleatorización mendeliana requiere más investigaciones mediante estudios *in vitro*, *in vivo* e intervencionistas.

La agrupación de biobancos a gran escala que albergan ricos datos fenotípicos puede aprovecharse para descubrir conexiones entre marcadores genéticos y rasgos, por ejemplo, utilizando el enfoque del estudio de asociación de todo el genoma (PheWAS) para investigar sistemáticamente las asociaciones de rasgos con una determinada PRS<sup>246</sup>. Un estudio de PheWAS que investigó la relación entre la PRS de la esquizofrenia y los datos de historias clínicas electrónicas de 106.160 pacientes de cuatro grandes sistemas sanitarios de EE.UU. de la red PsycheMERGE informó que la PRS de la esquizofrenia no sólo estaba asociada a fenotipos psiquiátricos como el diagnóstico de esquizofrenia y el consumo de sustancias, sino también a varios fenotipos no psiquiátricos, incluida una asociación negativa con la obesidad<sup>247</sup>. La asociación genética inversa entre el riesgo de esquizofrenia y la obesidad ha sido confirmada por otros estudios genéticos<sup>193</sup>, lo que indica que el aumento del índice de masa corporal observado en pacientes con esquizofrenia se debe probablemente a factores no genéticos, como la medicación antipsicótica.

En otro estudio de PheWAS sobre 325.992 participantes del Biobanco del Reino Unido se informó de asociaciones significativas entre la PRS de la esquizofrenia y múltiples afecciones y medidas psiquiátricas y no psiquiátricas, incluidas peores calificaciones de salud general, más diagnósticos de hospitalización y más trastornos específicos (enfermedades musculoesqueléticas, respiratorias y digestivas, varices, hiperfunción hipofisaria y trastornos nerviosos

periféricos)<sup>248</sup>. Aunque algunas de estas asociaciones de rasgos con las PRS pueden ser consecuencia de padecer esquizofrenia o trastornos psiquiátricos relacionados, los estudios indican que el riesgo genético de padecer esquizofrenia también afecta a una amplia gama de afecciones somáticas.

Por último, un estudio similar PheWAS de 382.452 pacientes de la Red PsycheMERGE investigó la relación entre la PRS de la depresión y 315 mediciones de laboratorio clínico<sup>249</sup>. Se encontró una asociación replicable, aunque moderada, entre una mayor carga poligénica de variantes de riesgo de depresión y mayores niveles de leucocitos, incluso después de controlar el diagnóstico de depresión y ansiedad. En consonancia con un modelo de neuroinflamación<sup>250</sup>, los análisis de mediación y aleatorización mendeliana respaldaron una posible relación causal entre leucocitos y depresión, lo que indica que un mayor riesgo genético subyacente a la depresión puede activar el sistema inmunitario, contribuyendo posiblemente al riesgo de desarrollar el trastorno<sup>249</sup>.

## APLICACIONES CLÍNICAS

A pesar de los avances significativos durante la última década en nuestra comprensión de las bases genéticas de los trastornos psiquiátricos, la traducción al ámbito clínico sigue brillando por su ausencia. No obstante, la predicción y estratificación genéticas ofrecen una vía prometedora para mejorar la evolución de los pacientes en las próximas décadas<sup>251</sup>. El genotipado basado en chips es relativamente asequible, mientras que el precio de la secuenciación del genoma completo sigue bajando<sup>252</sup>. Además, las pruebas genéticas solo tienen que realizarse una vez en la vida de una persona, y los datos de genotipado pueden utilizarse en múltiples ocasiones con distintos fines. Sin embargo, es necesario superar varios retos importantes antes de que esto se traduzca en una herramienta clínicamente viable que beneficie a los pacientes, como mejorar la precisión predictiva, permitir la discriminación entre categorías diagnósticas o decisiones clínicamente procesables, garantizar un rendimiento predictivo igual en todos los grupos ancestrales y proteger de problemas éticos importantes.

La investigación sobre predicción genética se ha centrado principalmente en la PRS. Se utilizan los datos genéticos existentes para construir una puntuación de riesgo individualizada para un rasgo o trastorno determinado, calculada como la suma de alelos de riesgo predefinidos ponderados en función del efecto de cada alelo sobre el fenotipo, normalmente estimado por un GWAS<sup>253</sup>. La acumulación de muestras masivas de casos y controles junto con la mejora del método PRS ha llevado recientemente al desarrollo de herramientas basadas en PRS con una precisión predictiva clínicamente significativa en varias afecciones médicas comunes<sup>254</sup>, incluyendo la enfermedad cardiovascular<sup>255,256</sup>, diabetes mellitus tipo 1<sup>257</sup> y cáncer<sup>256,258</sup>. Sin embargo, incluso teniendo en cuenta la mejora del rendimiento predictivo de las herramientas más recientes de PRS, las PRS actuales para los principales trastornos psiquiátricos están lejos de alcanzar niveles equivalentes de predicción<sup>259,260</sup>.

En la esquizofrenia, que cuenta con el GWAS más potente hasta la fecha, el método PRS de mejor rendimiento explicó sólo el 8,5% de la varianza en la susceptibilidad a la enfermedad, porcentaje que descendió al 7,3% cuando se incluyeron cohortes de ascendencia no europea<sup>64</sup>. La insuficiente precisión predictiva de PRS en la esquizofrenia queda demostrada además por un área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC) de 0,72<sup>64</sup>, mientras que se considera que un AUROC superior a 0,8 indica una buena

capacidad discriminativa<sup>253</sup>. Otros trastornos psiquiátricos quedan aún más rezagados, siendo el AUROC de la PRS para el trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar de 0,57 y 0,65, respectivamente<sup>65,137</sup>. Con los niveles actuales de varianza explicada, esto significa que la mayoría de individuos en los percentiles superiores de PRS para un trastorno mental determinado no desarrollará ese trastorno y la mayoría de las personas que desarrollan trastornos mentales tienen percentiles de PRS más cercanos a la mediana<sup>259</sup>. Como resultado, las PRS actuales para trastornos psiquiátricos muestran poco potencial para fines de cribado en la población general, y todavía no tienen un papel en el asesoramiento genético. La PRS tiene actualmente mayor potencial para la detección de algunas afecciones médicas comunes<sup>254,256</sup>, como ejemplifica la aplicación MyGeneRank<sup>261</sup>.

Dado que la precisión predictiva de las PRS también depende de la prevalencia del trastorno en la muestra analizada, la utilidad de las PRS psiquiátricas variará en función del contexto en el que se apliquen<sup>262</sup>. Aunque las PRS de trastornos psiquiátricos están lejos de ser capaces de predecir con exactitud un trastorno determinado en la población general<sup>259</sup>, pueden proporcionar mayor utilidad clínica si se utilizan en poblaciones clínicas para las que es mayor la probabilidad previa a la prueba de que un individuo experimente un trastorno mental. Por ejemplo, la PRS puede ser útil para predecir el riesgo de desarrollar psicosis en individuos portadores de variantes raras de gran efecto, como los portadores de la delección 22q11.2. Aproximadamente el 20-25% de los portadores de la delección 22q11.2 desarrollarán esquizofrenia<sup>263,264</sup>. Entre los portadores de la delección 22q11.2, la prevalencia de esquizofrenia fue del 9% frente al 33% en los deciles más bajos y más altos de la PRS de esquizofrenia, respectivamente<sup>124</sup>, lo que indica utilidad potencial para fundamentar la toma de decisiones clínicas en un futuro próximo para este grupo de pacientes. Entre los individuos con alto riesgo clínico de desarrollar psicosis que fueron objeto de seguimiento durante un periodo de 2 años, la adición de la PRS de esquizofrenia a una calculadora existente mejoró ligeramente la predicción de psicosis<sup>265</sup>. El uso de PRS específicas para el trastorno en esta fase puede ser útil para fundamentar las decisiones relativas al nivel de seguimiento necesario o sobre si se debe o no iniciar medicación psicotrópica. Esto también puede ser relevante para otros grupos de pacientes, como los que presentan síntomas depresivos, para los que la trayectoria clínica es muy variable y se asocia a diferencias en el riesgo genético para el trastorno depresivo mayor<sup>266</sup>.

En la actualidad, solo existe evidencia limitada que apoye la hipótesis de que las PRS específicas del trastorno estén asociadas con la respuesta al tratamiento para depresión o psicosis<sup>267,268</sup>. Alternativamente, puede ser factible desarrollar PRS adaptadas a decisiones terapéuticas específicas. Las altas tasas de falta de respuesta en pacientes que toman antidepresivos y antipsicóticos significan que las herramientas que predicen efectivamente la respuesta al tratamiento podrían tener un impacto significativo en los resultados de los pacientes<sup>269,270</sup>. Por ejemplo, la identificación precoz de pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento que requieren clozapina es candidato ideal para una PRS centrada en el tratamiento. Aproximadamente el 30-40% de personas con esquizofrenia no responden a dos antipsicóticos de primera línea, pero la mitad de este grupo responde a la clozapina<sup>271</sup>. Un GWAS de casos de pacientes que responden al tratamiento frente a pacientes resistentes mostró que la resistencia al tratamiento era mínima pero detectablemente heredable ( $h^2_{SNP}=1-4\%$ ) y que una PRS derivada de este GWAS era débilmente predictiva del uso de clozapina en una muestra independiente<sup>82</sup>.

La predicción genética también puede ser útil para identificar a individuos que no responden en absoluto al tratamiento farmacológico o que son propensos a presentar efectos secundarios específicos relacionados con la medicación psicotrópica<sup>272</sup>. En los próximos años, los registros de prescripción genotipados a gran escala, como FinnGen<sup>273</sup>, además de las muestras clínicas fenotipadas en profundidad, ofrecerán nuevas oportunidades para investigar la genética de la falta de respuesta y reacciones adversas a los medicamentos.

Dado que la capacidad predictiva de la PRS depende en gran medida de la potencia del estudio genético del que se deriva, es probable que el rendimiento de la PRS mejore en los próximos años debido a un aumento significativo del tamaño de las muestras, a la mejora de los procedimientos de fenotipificación y a nuevos perfeccionamientos metodológicos<sup>96,254,260</sup>. Sin embargo, el rendimiento de la PRS es deficiente cuando se aplica a individuos mestizos o de ascendencia distinta a la de la cohorte de la que se derivó inicialmente<sup>55</sup>. Dado que la mayoría de los GWAS se basan en individuos europeos, el deficiente rendimiento de la PRS entre ascendencias cruzadas representa un reto importante para garantizar unos beneficios sanitarios equitativos de su potencial aplicación clínica.

El alto grado de solapamiento genético y sintomático entre las categorías diagnósticas y la falta de pruebas diagnósticas de referencia (“estándar de oro”) también representan un reto único dentro de la psiquiatría en comparación con otras especialidades médicas, para las que el cribado ya forma parte de los procedimientos clínicos de rutina. Dado que la elección de la medicación psicotrópica a menudo está determinada por el diagnóstico, la falta de capacidad discriminatoria entre las PRS específicas de un trastorno puede limitar su utilidad clínica. Esto plantea una cuestión más amplia sobre la validez de las propias categorías diagnósticas. Los trastornos psiquiátricos son muy heterogéneos y se solapan, tanto clínica como neurobiológicamente, lo que puede limitar la capacidad predictiva de las PRS en base a los criterios diagnósticos actuales<sup>274,275</sup>. Esto representa una especie de escenario “catch-22”, ya que el rendimiento de las PRS depende de la potencia estadística y las muestras más grandes hasta la fecha se basan en el sistema diagnóstico predominante, con limitados datos fenotípicos disponibles para grandes proporciones de las subcohortes que comprenden estos GWAS a gran escala<sup>206</sup>. Con el creciente reconocimiento de la necesidad de dar prioridad a muestras fenotipadas más profundamente, es probable que esta situación cambie en los próximos años.

También es posible que el solapamiento genético entre categorías diagnósticas pueda aprovecharse para mejorar la predicción de individuos con trastorno psiquiátrico en comparación con controles sanos, aunque sea a costa de discriminar entre diferentes diagnósticos. En un estudio reciente se combinaron múltiples PRS específicas de trastornos para mejorar la predicción de los trastornos del estado de ánimo, ansiedad, TDAH, trastorno del espectro autista y trastornos por consumo de sustancias<sup>276</sup>. Esto plantea la posibilidad de que en el futuro se apliquen distintos tipos de PRS en función de la pregunta clínica, ya sea para maximizar la predicción de un trastorno psiquiátrico frente a su ausencia, o para maximizar la discriminación entre categorías diagnósticas, subfenotipos alternativos u opciones de tratamiento.

Aunque la PRS psiquiátrica aún está lejos de ser aplicada clínicamente, los avances en PRS no psiquiátricas pueden proporcionar beneficios más inmediatos a las personas con trastornos psiquiátricos. La enfermedad cardiovascular y sus factores de riesgo metabólico tienen una prevalencia significativamente mayor entre

los pacientes psiquiátricos y son la principal causa de muerte en estos pacientes<sup>277</sup>. Un estudio realizado en el Biobanco del Reino Unido demostró que la aplicación de una PRS de enfermedad cardiovascular, además de la predicción de riesgo estándar para personas con riesgo intermedio, podría prevenir un 7% más de episodios de enfermedades cardiovasculares que el enfoque de cribado estándar<sup>278</sup>. Así pues, si bien es factible incorporar la PRS para la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica habitual para la población general, esto puede resultar especialmente beneficioso para los pacientes psiquiátricos.<sup>278</sup>

A pesar de que actualmente no se considera que las PRS sean clínicamente útiles, los pacientes ya pueden adquirir su propio perfil de PRS a un coste relativamente bajo a través de empresas de genotipado de servicio directo al consumidor. Aunque estas empresas no ofrecen de forma habitual PRS para trastornos psiquiátricos, las personas pueden descargar sus propios genotipos en bruto y utilizar sitios web complementarios para calcular la PRS para fenotipos adicionales de su elección. Si bien esto puede contribuir a democratizar el acceso a la información sanitaria y aumentar la capacidad de los pacientes para responsabilizarse de su salud, estos servicios están regulados de forma variable en los distintos países<sup>279</sup>, y la información proporcionada para ayudar a los consumidores a interpretar con precisión sus resultados varía enormemente<sup>280</sup>. Dada la idea errónea común de que las pruebas genéticas son deterministas, los consumidores corren el riesgo de malinterpretar sus resultados, lo que puede dar lugar a resultados perjudiciales.

Además, la interpretación de los resultados de la PRS requiere una comprensión de la diferencia entre riesgo relativo y riesgo absoluto, que puede no ser intuitiva. Por ejemplo, en el último GWAS de esquizofrenia<sup>64</sup>, estar en el percentil superior de PRS sólo se asoció con un cociente de probabilidades de 5,6 en relación con el resto de la muestra. Por lo tanto, un individuo en el percentil superior de PRS para la esquizofrenia sin ningún otro factor de riesgo tiene más probabilidades de no desarrollar la enfermedad que de padecer el trastorno, debido al bajo riesgo de esquizofrenia en el curso de la vida.

Un reciente artículo de prensa describía un ejemplo especialmente preocupante de uso de la PRS por parte de los consumidores, en el que una pareja recurrió a una empresa llamada Genomic Prediction Inc. para realizar un cribado basado en la PRS de embriones obtenidos por fertilización *in vitro*<sup>281</sup>. A continuación, la pareja utilizó un servicio de terceros para calcular las PRS de esquizofrenia e inteligencia y seleccionó su embrión en función de estas puntuaciones. Esto no sólo plantea importantes problemas éticos, dada su asociación con la eugenesia y el capacitismo, sino que el hecho de que la PRS para la esquizofrenia esté asociada a rasgos positivos como una mayor apertura a nuevas experiencias<sup>195</sup> y la creatividad<sup>196</sup> pone de relieve que la selección, basada en herramientas con una capacidad de predicción limitada para rasgos que aún no se conocen bien y están sujetos a estigma y discriminación, podría tener consecuencias imprevistas y no deseadas<sup>282-284</sup>. Desde entonces, investigadores afiliados a Genomic Prediction Inc. han construido un índice de salud poligénico combinando PRS para 20 enfermedades de gran impacto, incluida la esquizofrenia<sup>285</sup>.

En general, los rápidos avances metodológicos, la creciente disponibilidad y el interés público y clínico por las herramientas de predicción genética ponen de manifiesto la necesidad de mayor supervisión y regulación en esta nueva interfaz emergente entre ciencia, comercio y los derechos de la persona. Dada su repercusión en la medicina, la aplicación de la PRS a distintos niveles (p.

ej., selección de embriones, detección de riesgos en la población, información para la toma de decisiones clínicas) requiere un debate más amplio en la sociedad y entre el público en general.

## RETOS Y OPORTUNIDADES DE PROGRESO E IMPACTO FUTURO

A pesar de los avances sustanciales de la última década en el descubrimiento de variantes genéticas que influyen en el riesgo de padecer enfermedades mentales, la genética psiquiátrica se encuentra todavía en sus primeras fases, y los hallazgos genéticos aún no se han traducido en una mejor atención a la salud mental. La mayoría de las variantes genéticas de riesgo que afectan a los principales trastornos psiquiátricos aún no han sido descubiertas (Figura 2), y varios trastornos psiquiátricos carecen todavía de datos genéticos suficientemente potentes. Para seguir avanzando en este campo, es necesario seguir reuniendo muestras a gran escala de personas con trastornos psiquiátricos, que incluyan mediciones de la progresión y gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Para ello, la cooperación internacional es el mejor camino para avanzar<sup>224,286</sup>, con el apoyo de cohortes nacionales como el Biobanco del Reino Unido<sup>225</sup>, FinnGen<sup>273</sup>, iPSYCH<sup>287</sup> y de-CODE<sup>288</sup>.

Cada vez se reconoce más que es necesario el análisis integrado de toda la gama de variaciones genéticas<sup>125,289</sup> para proporcionar una comprensión global de cómo las variantes genéticas influyen en el riesgo de enfermedad y subyacen a diferentes perfiles clínicos, lo que justifica un mayor uso de las tecnologías de secuenciación. Además, los hallazgos genéticos actuales se han basado desproporcionadamente en individuos de ascendencia europea, y sólo son parcialmente transferibles a otros grupos ancestrales, debido a las diferencias en los contextos genéticos y ambientales<sup>168,169,172</sup>, lo que se traduce en un peor rendimiento de las herramientas de predicción genómica<sup>55,290,291</sup>. Para garantizar que los beneficios sanitarios esperados de los avances en genética humana sean equitativos, es imperativo dar prioridad a la diversidad ancestral de los recursos de datos genómicos y genómicos funcionales en los próximos años, lo que requiere un esfuerzo mundial concertado<sup>167-169</sup>. Se han establecido nuevas iniciativas para mejorar el reclutamiento de muestras diversas<sup>167,292,293</sup> y desarrollar mejores métodos de predicción trans-ancestral, con resultados prometedores en varios trastornos humanos complejos<sup>294-296</sup>.

Los trastornos psiquiátricos son multifactoriales. El impacto del riesgo genético individual depende del entorno psicosocial del individuo, y esto debe tenerse en cuenta para garantizar un mayor progreso en este campo. Para obtener una comprensión más completa de las causas subyacentes de los trastornos psiquiátricos y tener en cuenta la importante variación individual, es necesario profundizar en el fenotipado e incorporar datos demográficos y ambientales. Por lo tanto, es necesario ir más allá de los estudios unidimensionales de casos y controles basados en categorías diagnósticas y adoptar un marco analítico multimodal, que incorpore de forma sistemática características clínicas, información genética, biomarcadores sanguíneos, medidas de neuroimagen, registros de historias clínicas electrónicas, factores relacionados con el estilo de vida, datos demográficos y factores ambientales. Esto será costoso y requiere una amplia armonización de datos, lo que de nuevo exige colaboraciones internacionales coordinadas<sup>297</sup>.

También es probable que la integración multimodal ofrezca el mejor camino hacia la utilidad clínica de los enfoques de medicina de precisión genómica<sup>259</sup>. Dado que la mayoría de las PRS actuales

derivan de variantes genéticas comunes, que explican proporciones relativamente pequeñas de la varianza total de la responsabilidad de un trastorno determinado, la capacidad predictiva de las PRS se verá inherentemente limitada sin la integración de otras fuentes de información. El gran número de variantes genéticas que afectan a fenotipos humanos complejos de forma muy inespecífica<sup>79,138</sup> subraya la necesidad de aplicar marcos para el análisis cuantitativo de big data<sup>61,78,298-301</sup>. En base a una cantidad cada vez mayor de datos genéticos psiquiátricos, es posible desarrollar enfoques de modelado matemático<sup>297</sup> que puedan aprovechar los datos multidimensionales, longitudinales y multimodales, lo que puede aumentar los conocimientos etiológicos y establecer la hoja de ruta hacia enfoques de medicina de precisión en psiquiatría<sup>251</sup>.

A diferencia de muchos otros trastornos humanos, los trastornos psiquiátricos suelen surgir durante los años formativos de la infancia, adolescencia y primeros años de la edad adulta<sup>302</sup>, y a menudo persisten durante toda la vida. Sin embargo, la mayoría de las cohortes de salud a gran escala del mundo –como el Biobanco del Reino Unido<sup>225</sup>, el estudio de Rotterdam<sup>303</sup>, y el Framingham Heart Study<sup>304</sup>– se han centrado en enfermedades cardiovasculares y crónicas que afectan a las personas mayores, reclutando participantes a partir de una edad mediana (45-50 años), varias décadas después de la aparición de la mayoría de trastornos psiquiátricos. Por lo tanto, cada vez es más evidente que se necesitan cohortes de nacimiento con evaluaciones de seguimiento longitudinal para proporcionar información sobre la etiología de los trastornos psiquiátricos y facilitar estudios prospectivos de la fase premórbida de estos trastornos. Aunque existen algunas cohortes de nacimiento de larga duración con aproximadamente 15.000 participantes (p. ej., el Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos<sup>305</sup>), se necesitan muestras más grandes. Por lo que sabemos, en la actualidad sólo existen cuatro grandes cohortes de nacimiento, el estudio noruego Madre e Hijo<sup>306</sup>, la Cohorte Nacional Danesa de Nacimiento<sup>307</sup>, la Cohorte de Nacimiento de Jiaying<sup>308</sup>, y la Cohorte de Nacimiento de China<sup>309</sup>, con más de 100.000 niños en cada una. Las muestras longitudinales, que abarcan los periodos sensibles de la infancia y adolescencia, pueden permitir investigar el momento de aparición, las trayectorias de la enfermedad, así como la interacción entre las variantes genéticas y los factores ambientales y sociodemográficos<sup>310</sup>. En este sentido, serán valiosas las grandes muestras de longevidad nórdicas y chinas con datos genéticos y del mundo real procedentes de registros e historiales hospitalarios. Dichas muestras pueden utilizarse para investigar factores de estrés ambiental –por ejemplo, el efecto de la pandemia de COVID-19<sup>311</sup>– y para estudiar la interacción gen-ambiental en periodos sensibles durante el desarrollo.

El ritmo de la investigación en genética humana se acelerará en la próxima década y, eventualmente, conducirá a la aplicación clínica de la genética en más ámbitos del cuidado de la salud, más allá de aplicaciones actuales como el cribado neonatal, la secuenciación de tumores y el diagnóstico de enfermedades mendelianas raras<sup>35,251</sup>. Es probable que el interés público por este campo aumente paralelamente al incremento de los descubrimientos genéticos, con una mayor demanda de regulación de los servicios que utilizan datos genéticos individuales. Aunque todavía no está claro cómo puede aplicarse la genética humana en la atención a la salud mental, es importante que los nuevos conocimientos sobre genética psiquiátrica se conviertan en parte integral de la formación de profesionales sanitarios en psiquiatría, lo que actualmente no ocurre en muchos países<sup>312</sup>, para que los clínicos puedan devolver de forma fiable los hallazgos genéticos a los pacientes y sus familiares.

## CONCLUSIONES

En la última década, hemos sido testigos de una serie de avances en genética psiquiátrica, impulsados por muestras cada vez más grandes y tecnologías y métodos analíticos más avanzados, que han proporcionado nuevos conocimientos sobre la etiología genética de los trastornos psiquiátricos. Ahora está claro que miles de variantes comunes con efectos pequeños, así como variantes genéticas raras con efectos mayores, influyen colectivamente en el riesgo de trastornos psiquiátricos. Una gran proporción de estas variantes genéticas de riesgo influyen en múltiples trastornos psiquiátricos, así como en otros rasgos y trastornos conductuales y somáticos, lo que indica una base genética compartida. Sin embargo, todavía no se conocen bien las consecuencias biológicas de estas variantes genéticas de riesgo.

La genética psiquiátrica está aún en sus primeras etapas, pero promete mejorar la atención a la salud mental, en particular mediante el perfeccionamiento del sistema de clasificación diagnóstica, el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y biomarcadores, y allanando el camino hacia la psiquiatría de precisión.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a I.E. Sønnderby su cuidadosa lectura y su crítica constructiva del manuscrito. Cuentan con el apoyo de becas de KG Jebsen Stiftelsen (1R01MH124839-01), Horizonte 2020 de la Unión Europea (847776 y 964874), Consejo de Investigación de Noruega (324499, 324252, 300309, 273291, 223273), y Autoridad Sanitaria del Sudeste de Noruega (2022-073).

## BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9:137-50.
2. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
3. Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE et al. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 1992;255:946-52.
4. Knapp M, Wong G. Economics and mental health: the current scenario. *World Psychiatry* 2020;19:3-14.
5. Corrigan PW, Watson AC. Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry* 2002;1:16-20.
6. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. *Biol Psychiatry* 2004;56:730-7.
7. De Hert M, Correll CU, Bobes J et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry* 2011;10:52-77.
8. Erlangsen A, Andersen PK, Toender A et al. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:937-45.
9. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
10. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nation-wide, register-based cohort study. *Lancet* 2019;394:1827-35.
11. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014;13:153-60.
12. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
13. 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.
14. Espinoza RT, Kellner CH. Electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 2022;386:667-72.
  15. Linden M, Schermuly-Haupt ML. Definition, assessment and rate of psychotherapy side effects. *World Psychiatry* 2014;13:306-9.
  16. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
  17. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 11th revision. [www.who.int](http://www.who.int).
  18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
  19. Kahneman D, Sibony O, Sunstein CR. Noise: a flaw in human judgment. Glasgow: Collins, 2021.
  20. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernandez R et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest* 2017;18:72-145.
  21. Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
  22. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. Exploring comorbidity within mental disorders among a Danish national population. *JAMA Psychiatry* 2019;76:259-70.
  23. Barr PB, Bigdeli TB, Meyers JL. Prevalence, comorbidity, and sociodemographic correlates of psychiatric disorders reported in the All of Us research program. *JAMA Psychiatry* 2022;79:622-8.
  24. Galatzer-Levy IR, Bryant RA. 636,120 ways to have posttraumatic stress disorder. *Perspect Psychol Sci* 2013;8:651-662.
  25. Anonymous. Of mice and mental health. *Lancet Psychiatry* 2019;6:877.
  26. Tricklebank MD, Robbins TW, Simmons C et al. Time to re-engage psychiatric drug discovery by strengthening confidence in preclinical psychopharmacology. *Psychopharmacology* 2021;238:1417-36.
  27. Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G et al. Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron* 2019;101:774-8.
  28. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med* 2022;28:844-51.
  29. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702-9.
  30. Duncan LE, Ostacher M, Ballon J. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:1518-23.
  31. Border R, Johnson EC, Evans LM et al. No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *Am J Psychiatry* 2019;176:376-87.
  32. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;431:931-45.
  33. International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003;426:789-96.
  34. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010;467:1061-73.
  35. Claussnitzer M, Cho JH, Collins R et al. A brief history of human disease genetics. *Nature* 2020;577:179-89.
  36. Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the genetic, genomic, cellular, and diagnostic architectures of psychiatric disorders. *Cell* 2019;177:162-83.
  37. Visscher PM, Yengo L, Cox NJ et al. Discovery and implications of polygenicity of common diseases. *Science* 2021;373:1468-73.
  38. Tsuang MT, Bar JL, Stone WS et al. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry* 2004;3:73-83.
  39. Weissman MM. Is depression nature or nurture? Yes. *Am J Psychiatry* 2020;177:376-7.
  40. Arribas-Ayllon M, Bartlett A, Lewis J. Psychiatric genetics: from hereditary madness to big biology. London: Routledge, 2019.
  41. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:323-30.
  42. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-9.
  43. Smoller JW. Disorders and borders: psychiatric genetics and nosology. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2013;162B:559-78.
  44. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-51.
  45. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021;20:417-36.
  46. Bizzotto S, Walsh CA. Genetic mosaicism in the human brain: from lineage tracing to neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2022;23:275-86.
  47. McAdams HH, Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:814-9.
  48. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1313-23.
  49. Tick B, Bolton P, Happe F et al. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:585-95.
  50. Kieseppa T, Partonen T, Haukka J et al. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry* 2004;161:1814-21.
  51. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-92.
  52. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet* 2015;5:131-50.
  53. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
  54. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015;526:68-74.
  55. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet* 2019;51:584-91.
  56. Gurdasani D, Barroso I, Zeggini E et al. Genomics of disease risk in globally diverse populations. *Nat Rev Genet* 2019;20:520-35.
  57. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021;1:59.
  58. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-9.
  59. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. *Am J Hum Genet* 2017;101:5-22.
  60. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M et al. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res* 2017;45:D896-901.
  61. Holland D, Frei O, Desikan R et al. Beyond SNP heritability: polygenicity and discoverability of phenotypes estimated with a univariate Gaussian mixture model. *PLoS Genet* 2020;16:e1008612.
  62. Yang J, Lee SH, Goddard ME et al. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet* 2011;88:76-82.
  63. Bulik-Sullivan BK, Loh PR, Finucane HK et al. LD score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2015;47:291-5.
  64. Trubetskoy V, Pardinas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* 2022;604:502-8.
  65. 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.
  66. Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;51:431-44.
  67. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet* 2019;51:1207-14.
  68. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *medRxiv* 2022.02.14.22270780.
  69. Levey DF, Gelernter J, Polimanti R et al. Reproducible genetic risk loci for anxiety: results from approximately 200,000 participants in the Million Veteran Program. *Am J Psychiatry* 2020;177:223-32.
  70. 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 high-light new therapeutic directions. *Nat Neurosci* 2021;24:954-63.
  71. 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.
  72. Yu D, Sul JH, Tsetsos F et al. Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. *Am J Psychiatry* 2019;176:217-27.
  73. Strom NI, Yu D, Gerring ZF et al. Genome-wide association study identifies new locus associated with OCD. *medRxiv* 2021.10.13.21261078.
  74. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-53.
  75. Young AI. Solving the missing heritability problem. *PLoS Genet* 2019;15:e1008222.
  76. Matthews LJ, Turkheimer E. Three legs of the missing heritability problem. *Stud Hist Philos Sci* 2022;93:183-91.

77. Grotzinger AD, Fuente J, Prive F et al. Pervasive downward bias in estimates of liability-scale heritability in genome-wide association study meta-analysis: a simple solution. *Biol Psychiatry* 2022; doi: 10.1016/j.biopsych.2022.05.029.
78. Frei O, Holland D, Smeland OB et al. Bivariate causal mixture model quantifies polygenic overlap between complex traits beyond genetic correlation. *Nat Commun* 2019;10:2417.
79. Watanabe K, Stringer S, Frei O et al. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat Genet* 2019;51:1339-48.
80. de Lange KM, Moutsianas L, Lee JC et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49:256-61.
81. Psychiatric GWAS Consortium Steering Committee. A framework for interpreting genome-wide association studies of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2009;14:10-7.
82. Pardini AF, Smart SE, Willcocks IR et al. Interaction testing and polygenic risk scoring to estimate the association of common genetic variants with treatment resistance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2022;79:260-9.
83. 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.
84. Pain O, Hodgson K, Trubetskoy V et al. Identifying the common genetic basis of antidepressant response. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2022;2:115-26.
85. Mullins N, Kang J, Campos AI et al. Dissecting the shared genetic architecture of suicide attempt, psychiatric disorders, and known risk factors. *Biol Psychiatry* 2022;91:313-27.
86. Savage JE, Jansen PR, Stringer S et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet* 2018;50:912-9.
87. Watanabe K, Jansen PR, Savage JE et al. Genome-wide meta-analysis of insomnia prioritizes genes associated with metabolic and psychiatric pathways. *Nat Genet* 2022;54:1125-32.
88. Karlsson Linner R, Biroli P, Kong E et al. Genome-wide association analyses of risk tolerance and risky behaviors in over 1 million individuals identify hundreds of loci and shared genetic influences. *Nat Genet* 2019;51:245-57.
89. Ward J, Tunbridge EM, Sandor C et al. The genomic basis of mood instability: identification of 46 loci in 363,705 UK Biobank participants, genetic correlation with psychiatric disorders, and association with gene expression and function. *Mol Psychiatry* 2020;25:3091-9.
90. Tielbeek JJ, Johansson A, Polderman TJC et al. Genome-wide association studies of a broad spectrum of antisocial behavior. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1242-50.
91. Gelernter J, Polimanti R. Genetics of substance use disorders in the era of big data. *Nat Rev Genet* 2021;22:712-29.
92. Sanchez-Roige S, Palmer AA, Clarke TK. Recent efforts to dissect the genetic basis of alcohol use and abuse. *Biol Psychiatry* 2020;87:609-18.
93. Witt SH, Streit F, Jungkunz M et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1155.
94. Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway JA et al. Genetics and neurobiology of eating disorders. *Nat Neurosci* 2022;25:543-54.
95. Hindley G, Frei O, Shadrin AA et al. Charting the landscape of genetic overlap between mental disorders and related traits beyond genetic correlation. *Am J Psychiatry* 2022; doi: 10.1176/appi.ajp.21101051.
96. Cai N, Revez JA, Adams MJ et al. Minimal phenotyping yields genome-wide association signals of low specificity for major depression. *Nat Genet* 2020;52:437-47.
97. Satterstrom FK, Walters RK, Singh T et al. Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nat Neurosci* 2019;22:1961-5.
98. Ganna A, Satterstrom FK, Zekavat SM et al. Quantifying the impact of rare and ultra-rare coding variation across the phenotypic spectrum. *Am J Hum Genet* 2018;102:1204-11.
99. Singh T, Walters JTR, Johnstone M et al. The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nat Genet* 2017;49:1167-73.
100. 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.
101. Power RA, Kyaga S, Uher R et al. Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 2013;70:22-30.
102. 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.
103. De Rubeis S, He X, Goldberg AP et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014;515:209-15.
104. Wang S, Mandell JD, Kumar Y et al. De novo sequence and copy number variants are strongly associated with Tourette disorder and implicate cell polarity in pathogenesis. *Cell Rep* 2018;25:3544.
105. Halvorsen M, Samuels J, Wang Y et al. Exome sequencing in obsessive-compulsive disorder reveals a burden of rare damaging coding variants. *Nat Neurosci* 2021;24:1071-6.
106. Singh T, Poterba T, Curtis D et al. Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia. *Nature* 2022;604:509-16.
107. Genovese G, Fromer M, Stahl EA et al. Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat Neurosci* 2016;19:1433-41.
108. Palmer DS, Howrigan DP, Chapman SB et al. Exome sequencing in bipolar disorder identifies AKAP11 as a risk gene shared with schizophrenia. *Nat Genet* 2022;54:541-7.
109. Tian R, Ge T, Liu JZ et al. Whole exome sequencing in the UK Biobank reveals risk gene SLC2A1 and biological insights for major depressive disorder. *medRxiv* 2021.05.04. 21256398.
110. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature* 2020;581:434-43.
111. Akingbuwa WA, Hammerschlag AR, Bartels M et al. Ultra-rare and common genetic variant analysis converge to implicate negative selection and neuronal processes in the aetiology of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01621-8.
112. Marshall CR, Howrigan DP, Merico D et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet* 2017;49:27-35.
113. Rees E, Kendall K, Pardini AF et al. Analysis of intellectual disability copy number variants for association with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:963-9.
114. Gudmundsson OO, Walters GB, Ingason A et al. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 2019;9:258.
115. Gazzellone MJ, Zarrei M, Burton CL et al. Uncovering obsessive-compulsive disorder risk genes in a pediatric cohort by high-resolution analysis of copy number variation. *J Neurodev Disord* 2016;8:36.
116. Huang AY, Yu D, Davis LK et al. Rare copy number variants in NRXN1 and CNTN6 increase risk for Tourette syndrome. *Neuron* 2017;94:1101-11.e7.
117. Kendall KM, Rees E, Bracher-Smith M et al. Association of rare copy number variants with risk of depression. *JAMA Psychiatry* 2019;76:818-25.
118. Green EK, Rees E, Walters JT et al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:89-93.
119. Charney AW, Stahl EA, Green EK et al. Contribution of rare copy number variants to bipolar disorder risk is limited to schizoaffective cases. *Biol Psychiatry* 2019;86:110-9.
120. Weiner DJ, Wigdor EM, Ripke S et al. Polygenic transmission disequilibrium confirms that common and rare variation act additively to create risk for autism spectrum disorders. *Nat Genet* 2017;49:978-85.
121. Bergen SE, Ploner A, Howrigan D et al. Joint contributions of rare copy number variants and common SNPs to risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2019;176:29-35.
122. Tansey KE, Rees E, Linden DE et al. Common alleles contribute to schizophrenia in CNV carriers. *Mol Psychiatry* 2016;21:1085-9.
123. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15071.
124. Davies RW, Fiksinski AM, Breetvelt EJ et al. Using common genetic variation to examine phenotypic expression and risk prediction in 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Med* 2020;26:1912-8.
125. Antaki D, Guevara J, Maihofer AX et al. A phenotypic spectrum of autism is attributable to the combined effects of rare variants, polygenic risk and sex. *Nat Genet* 2022;54:1284-92.
126. Wong AK, Sealfon RSG, Theesfeld CL et al. Decoding disease: from genomes to networks to phenotypes. *Nat Rev Genet* 2021;22:774-90.
127. Uffelmann E, Posthuma D. Emerging methods and resources for biological interrogation of neuropsychiatric polygenic signal. *Biol Psychiatry* 2021;89:41-53.
128. Flint J, Ideker T. The great hairball gambit. *PLoS Genet* 2019;15:e1008519.
129. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature* 2019;570:514-8.
130. Schaid DJ, Chen W, Larson NB. From genome-wide associations to candidate causal variants by statistical fine-mapping. *Nat Rev Genet* 2018;19:491-504.
131. Schork AJ, Thompson WK, Pham P et al. All SNPs are not created equal: genome-wide association studies reveal a consistent pattern of enrichment among functionally annotated SNPs. *PLoS Genet* 2013;9:e1003449.

132. Roussos P, Mitchell AC, Voloudakis G et al. A role for noncoding variation in schizophrenia. *Cell Rep* 2014;9:1417-29.
133. Mountjoy E, Schmidt EM, Carmona M et al. An open approach to systematically prioritize causal variants and genes at all published human GWAS trait-associated loci. *Nat Genet* 2021;53:1527-33.
134. Gazal S, Weissbrod O, Hormozdiari F et al. Combining SNP-to-gene linking strategies to identify disease genes and assess disease omnigenicity. *Nat Genet* 2022;54:827-36.
135. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-7.
136. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ et al. Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet* 2019;51:793-803.
137. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
138. Smeland OB, Frei O, Dale AM et al. The polygenic architecture of schizophrenia – rethinking pathogenesis and nosology. *Nat Rev Neurol* 2020;16:366-79.
139. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P et al. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012;17:142-53.
140. Clifton NE, Rees E, Holmans PA et al. Genetic association of FMRP targets with psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2021;26:2977-90.
141. Szatkiewicz JP, Fromer M, Nonneman RJ et al. Characterization of single gene copy number variants in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2020;87:736-44.
142. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 2014;506:185-90.
143. Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 2011;146:247-61.
144. Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S et al. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744-7.
145. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
146. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* 2016;530:177-83.
147. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 2007;131:1164-78.
148. Salter MW, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med* 2017;23:1018-27.
149. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:4-15.
150. Schrodte N, Ho SM, Yamamuro K et al. Synergistic effects of common schizophrenia risk variants. *Nat Genet* 2019;51:1475-85.
151. 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.
152. Iakoucheva LM, Muotri AR, Sebat J. Getting to the cores of autism. *Cell* 2019;178:1287-98.
153. Willsey HR, Willsey AJ, Wang B et al. Genomics, convergent neuroscience and progress in understanding autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 2022;23:323-41.
154. Matoba N, Liang D, Sun H et al. Common genetic risk variants identified in the SPARK cohort support DDHD2 as a candidate risk gene for autism. *Transl Psychiatry* 2020;10:265.
155. Rees E, Creeth HDJ, Hwu HG et al. Schizophrenia, autism spectrum disorders and developmental disorders share specific disruptive coding mutations. *Nat Commun* 2021;12:5353.
156. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry* 2017;16:227-35.
157. Wigdor EM, Weiner DJ, Grove J et al. The female protective effect against autism spectrum disorder. *Cell Genomics* 2022;2:1001342.
158. 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.
159. Nelson MR, Tipney H, Painter JL et al. The support of human genetic evidence for approved drug indications. *Nat Genet* 2015;47:856-60.
160. Ochoa D, Karim M, Ghossaini M et al. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21:551.
161. Harrison PJ, Tunbridge EM, Dolphin AC et al. Voltage-gated calcium channel blockers for psychiatric disorders: genomic reappraisal. *Br J Psychiatry* 2020;216:250-3.
162. Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01661-0.
163. Young AI, Benonisdotir S, Przeworski M et al. Deconstructing the sources of genotype-phenotype associations in humans. *Science* 2019;365:1396-400.
164. Kong A, Thorleifsson G, Frigge ML et al. The nature of nurture: effects of parental genotypes. *Science* 2018;359:424-8.
165. Howe LJ, Nivard MG, Morris TT et al. Within-sibship genome-wide association analyses decrease bias in estimates of direct genetic effects. *Nat Genet* 2022;54:581-92.
166. Paulus MP, Thompson WK. The challenges and opportunities of small effects: the new normal in academic psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2019;76:353-4.
167. Fatumo S, Chikowore T, Choudhury A et al. A roadmap to increase diversity in genomic studies. *Nat Med* 2022;28:243-50.
168. Long E, Garcia-Closas M, Chanock SJ et al. The case for increasing diversity in tissue-based functional genomics datasets to understand human disease susceptibility. *Nat Commun* 2022;13:2907.
169. Breeze CE, Beck S, Berndt SI et al. The missing diversity in human epigenomic studies. *Nat Genet* 2022;54:737-9.
170. Alarcon RD. Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry* 2009;8:131-9.
171. Lam M, Chen CY, Li Z et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat Genet* 2019;51:1670-8.
172. Giannakopoulou O, Lin K, Meng X et al. The genetic architecture of depression in individuals of East Asian ancestry: a genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1258-69.
173. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a quantitative nosology based on consensus of evidence. *Annu Rev Clin Psychol* 2021;17:83-108.
174. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
175. Solovieff N, Cotsapas C, Lee PH et al. Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies. *Nat Rev Genet* 2013;14:483-95.
176. Smeland OB, Frei O, Fan CC et al. The emerging pattern of shared polygenic architecture of psychiatric disorders, conceptual and methodological challenges. *Psychiatr Genet* 2019;29:152-9.
177. Smeland OB, Frei O, Kauppi K et al. Identification of genetic loci jointly influencing schizophrenia risk and the cognitive traits of verbal-numerical reasoning, reaction time, and general cognitive function. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1065-75.
178. 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.
179. Le Hellard S, Wang Y, Witoelar A et al. Identification of gene loci that overlap between schizophrenia and educational attainment. *Schizophr Bull* 2017;43:654-64.
180. Richards AL, Pardinas AF, Frizzati A et al. The relationship between polygenic risk scores and cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2020;46:336-44.
181. Smeland OB, Shadrin A, Bahrami S et al. Genome-wide association analysis of Parkinson's disease and schizophrenia reveals shared genetic architecture and identifies novel risk loci. *Biol Psychiatry* 2021;89:227-35.
182. Bahrami S, Hindley G, Winsvold BS et al. Dissecting the shared genetic basis of migraine and mental disorders using novel statistical tools. *Brain* 2022;145:142-53.
183. Monereo-Sanchez J, Schram MT, Frei O et al. Genetic overlap between Alzheimer's disease and depression mapped onto the brain. *Front Neurosci* 2021;15:653130.
184. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:eaap8757.
185. McLaughlin RL, Schijven D, van Rheenen W et al. Genetic correlation between amyotrophic lateral sclerosis and schizophrenia. *Nat Commun* 2017;8:14774.
186. Bahrami S, Shadrin A, Frei O et al. Genetic loci shared between major depression and intelligence with mixed directions of effect. *Nat Hum Behav* 2021;5:795-801.
187. Wistrom ED, O'Connell KS, Karadag N et al. Genome-wide analysis reveals genetic overlap between alcohol use behaviours, schizophrenia and bipolar disorder and identifies novel shared risk loci. *Addiction* 2022;117:600-10.

188. Kranzler HR, Zhou H, Kember RL et al. Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nat Commun* 2019;10:1499.
189. Zhou H, Rentsch CT, Cheng Z et al. Association of OPRM1 functional coding variant with opioid use disorder: a genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1072-80.
190. Rodevand L, Bahrami S, Frei O et al. Extensive bidirectional genetic overlap between bipolar disorder and cardiovascular disease phenotypes. *Transl Psychiatry* 2021;11:407.
191. Torgersen K, Rahman Z, Bahrami S et al. Shared genetic loci between depression and cardiometabolic traits. *PLoS Genet* 2022;18:e1010161.
192. Andreassen OA, Djurovic S, Thompson WK et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia by leveraging pleiotropy with cardiovascular-disease risk factors. *Am J Hum Genet* 2013;92:197-209.
193. Bahrami S, Steen NE, Shadrin A et al. Shared genetic loci between body mass index and major psychiatric disorders: a genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 2020;77:503-12.
194. Hagenaars SP, Harris SE, Davies G et al. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N=112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol Psychiatry* 2016;21:1624-32.
195. Lo MT, Hinds DA, Tung JY et al. Genome-wide analyses for personality traits identify six genomic loci and show correlations with psychiatric disorders. *Nat Genet* 2017;49:152-6.
196. Power RA, Steinberg S, Bjornsdottir G et al. Polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder predict creativity. *Nat Neurosci* 2015;18:953-5.
197. Smeland OB, Frei O, Shadrin A et al. Discovery of shared genomic loci using the conditional false discovery rate approach. *Hum Genet* 2020;139:85-94.
198. Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
199. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies. *Genome Res* 2007;17:1520-8.
200. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 2015;47:1236-41.
201. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 2013;45:984-94.
202. Wingo TS, Gerasimov ES, Canon SM et al. Alzheimer's disease genetic burden is associated with mid-life depression among persons with normal cognition. *Alzheimers Dement* 2022; doi: 10.1002/alz.12716.
203. Rees E, Kirov G. Copy number variation and neuropsychiatric illness. *Curr Opin Genet Dev* 2021;68:57-63.
204. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S et al. CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* 2014;505:361-6.
205. Huguet G, Schramm C, Douard E et al. Measuring and estimating the effect sizes of copy number variants on general intelligence in community-based samples. *JAMA Psychiatry* 2018;75:447-57.
206. Smoller JW, Andreassen OA, Edenberg HJ et al. Psychiatric genetics and the structure of psychopathology. *Mol Psychiatry* 2019;24:409-20.
207. Hyman SE. New evidence for shared risk architecture of mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2019;76:235-6.
208. Abdellaoui A, Verweij KJH. Dissecting polygenic signals from genome-wide association studies on human behaviour. *Nat Hum Behav* 2021;5:686-94.
209. Smeland OB, Wang Y, Lo MT et al. Identification of genetic loci shared between schizophrenia and the Big Five personality traits. *Sci Rep* 2017;7:2222.
210. Okbay A, Beauchamp JP, Fontana MA et al. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature* 2016;533:539-42.
211. Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet* 2016;48:624-33.
212. O'Connell KS, Frei O, Bahrami S et al. Characterizing the genetic overlap between psychiatric disorders and sleep-related phenotypes. *Biol Psychiatry* 2021;90:621-31.
213. Roelfs D, Alnaes D, Frei O et al. Phenotypically independent profiles relevant to mental health are genetically correlated. *Transl Psychiatry* 2021;11:202.
214. Grotzinger AD, Rhemtulla M, de Vlaming R et al. Genomic structural equation modelling provides insights into the multivariate genetic architecture of complex traits. *Nat Hum Behav* 2019;3:513-25.
215. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic relationships, novel loci, and pleiotropic mechanisms across eight psychiatric disorders. *Cell* 2019;179:1469-82.e1411.
216. Grotzinger AD, Mallard TT, Akingbuwa WA et al. Genetic architecture of 11 major psychiatric disorders at biobehavioral, functional genomic and molecular genetic levels of analysis. *Nat Genet* 2022;54:548-59.
217. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
218. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell* 2018;173:1705-15.e1716.
219. Ruderfer DM, Fanous AH, Ripke S et al. Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2014;19:1017-24.
220. Rovira P, Demontis D, Sanchez-Mora C et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:1617-26.
221. Rajagopal VM, Duan J, Vilar-Ribo L et al. Differences in the genetic architecture of common and rare variants in childhood, persistent and late-diagnosed attention-deficit hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2022;54:1117-24.
222. Craddock N, Owen MJ. The Kraepelinian dichotomy – going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 2010;196:92-5.
223. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1107-12.
224. Thompson PM, Jahanshad N, Ching CRK et al. ENIGMA and global neuroscience: a decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Transl Psychiatry* 2020;10:100.
225. Bycroft C, Freeman C, Petkova D et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature* 2018;562:203-9.
226. Grasby KL, Jahanshad N, Painter JN et al. The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science* 2020;367:eaay6690.
227. Cheng W, Frei O, van der Meer D et al. Genetic association between schizophrenia and cortical brain surface area and thickness. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1020-30.
228. Franke B, Stein JL, Ripke S et al. Genetic influences on schizophrenia and subcortical brain volumes: large-scale proof of concept. *Nat Neurosci* 2016;19:420-31.
229. Ohi K, Shimada T, Kataoka Y et al. Genetic correlations between subcortical brain volumes and psychiatric disorders. *Br J Psychiatry* 2020;216:280-3.
230. van der Meer D, Shadrin AA, O'Connell K et al. Boosting schizophrenia genetics by utilizing genetic overlap with brain morphology. *Biol Psychiatry* 2022;92:291-8.
231. Smeland OB, Wang Y, Frei O et al. Genetic overlap between schizophrenia and volumes of hippocampus, putamen, and intracranial volume indicates shared molecular genetic mechanisms. *Schizophr Bull* 2018;44:854-64.
232. Elvsashagen T, Shadrin A, Frei O et al. The genetic architecture of the human thalamus and its overlap with ten common brain disorders. *Nat Commun* 2021;12:2909.
233. Bahrami S, Nordengen K, Shadrin AA et al. Distributed genetic architecture across the hippocampal formation implies common neuropathology across brain disorders. *Nat Commun* 2022;13:3436.
234. Chambers T, Escott-Price V, Legge S et al. Genetic common variants associated with cerebellar volume and their overlap with mental disorders: a study on 33,265 individuals from the UK-Biobank. *Mol Psychiatry* 2022;27:2282-90.
235. Elvsashagen T, Bahrami S, van der Meer D et al. The genetic architecture of human brainstem structures and their involvement in common brain disorders. *Nat Commun* 2020;11:4016.
236. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016;21:547-53.
237. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry* 2018;84:644-54.
238. Moberget T, Doan NT, Alnaes D et al. Cerebellar volume and cerebello-cerebral structural covariance in schizophrenia: a multisite mega-analysis of 983 patients and 1349 healthy controls. *Mol Psychiatry* 2018;23:1512-20.
239. Lee PH, Feng YA, Smoller JW. Pleiotropy and cross-disorder genetics among psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2021;89:20-31.
240. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL et al. Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: a 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1226-33.
241. Reay WR, Kiltchewskij DJ, Geaghan MP et al. Genetic estimates of correlation and causality between blood-based biomarkers and psychiatric disorders. *Sci Adv* 2022;8:eabj8969.



242. Williams JA, Burgess S, Suckling J et al. Inflammation and brain structure in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: a Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry* 2022;79:498-507.
243. Kelly KM, Smith JA, Mezuk B. Depression and interleukin-6 signaling: a Mendelian randomization study. *Brain Behav Immun* 2021;95:106-14.
244. Kappelmann N, Arloth J, Georgakis MK et al. Dissecting the association between inflammation, metabolic dysregulation, and specific depressive symptoms: a genetic correlation and 2-sample Mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry* 2021;78:161-70.
245. Tylee DS, Lee YK, Wendt FR et al. An atlas of genetic correlations and genetically informed associations linking psychiatric and immune-related phenotypes. *JAMA Psychiatry* 2022;79:667-76.
246. Denny JC, Bastarache L, Roden DM. Phenome-wide association studies as a tool to advance precision medicine. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2016;17:353-73.
247. Zheutlin AB, Dennis J, Karlsson Linner R et al. Penetrance and pleiotropy of polygenic risk scores for schizophrenia in 106,160 patients across four health care systems. *Am J Psychiatry* 2019;176:846-55.
248. Zhang R, Sjolander A, Ploner A et al. Novel disease associations with schizophrenia genetic risk revealed in ~400,000 UK Biobank participants. *Mol Psychiatry* 2022;27:1448-54.
249. Sealock JM, Lee YH, Moscati A et al. Use of the PsycheMERGE Network to investigate the association between depression polygenic scores and white blood cell count. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1365-74.
250. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron* 2020;107:234-56.
251. Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030 – seven ways to transform healthcare. *Cell* 2021;184:1415-9.
252. He KY, Ge D, He MM. Big data analytics for genomic medicine. *Int J Mol Sci* 2017;18:412.
253. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* 2020;12:44.
254. Wand H, Lambert SA, Tamburro C et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature* 2021;591:211-9.
255. Khara AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219-24.
256. Mars N, Koskela JT, Ripatti P et al. Polygenic and clinical risk scores and their impact on age at onset and prediction of cardiometabolic diseases and common cancers. *Nat Med* 2020;26:549-57.
257. Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat Med* 2020;26:1247-55.
258. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;104:21-34.
259. Murray GK, Lin T, Austin J et al. Could polygenic risk scores be useful in psychiatry?: a review. *JAMA Psychiatry* 2021;78:210-9.
260. Lewis ACF, Green RC, Vassy JL. Polygenic risk scores in the clinic: translating risk into action. *HGG Adv* 2021;2:100047.
261. Muse ED, Chen SF, Liu S et al. Impact of polygenic risk communication: an observational mobile application-based coronary artery disease study. *NPJ Digit Med* 2022;5:30.
262. Janssens A, Martens FK. Reflection on modern methods: revisiting the area under the ROC curve. *Int J Epidemiol* 2020;49:1397-403.
263. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:940-5.
264. Bassett AS, Chow EW. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:882-91.
265. 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.
266. Rice F, Riglin L, Thapar AK et al. Characterizing developmental trajectories and the role of neuropsychiatric genetic risk variants in early-onset depression. *JAMA Psychiatry* 2019;76:306-13.
267. Ward J, Graham N, Strawbridge RJ et al. Polygenic risk scores for major depressive disorder and neuroticism as predictors of antidepressant response: meta-analysis of three treatment cohorts. *PLoS One* 2018;13:e0203896.
268. 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.
269. El-Hage W, Leman S, Camus V et al. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 2013;4:146.
270. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27:58-72.
271. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull* 2015;114:169-79.
272. Campos AI, Mulcahy A, Thorp JG et al. Understanding genetic risk factors for common side effects of antidepressant medications. *Commun Med* 2021;1:45.
273. Kurki MI, Karjalainen J, Palta P et al. FinnGen: unique genetic insights from combining isolated population and national health register data. *medRxiv* 2022.03.03.22271360.
274. Jermy BS, Glanville KP, Coleman JRI et al. Exploring the genetic heterogeneity in major depression across diagnostic criteria. *Mol Psychiatry* 2021;26:7337-45.
275. Torrey EF, Yolken RH. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: a call for more gene-environmental studies. *Psychiatry Res* 2019;278:146-50.
276. Shi Y, Sprooten E, Mulders P et al. Multi-polygenic scores in psychiatry: from disorder-specific to transdiagnostic perspectives. *medRxiv* 2022.05.30.22275563.
277. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:295-301.
278. Sun L, Pennells L, Kaptoge S et al. Polygenic risk scores in cardiovascular risk prediction: a cohort study and modelling analyses. *PLoS Med* 2021;18:e1003498.
279. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet* 2018;9:117-32.
280. Nelson SC, Bowen DJ, Fullerton SM. Third-party genetic interpretation tools: a mixed-methods study of consumer motivation and behavior. *Am J Hum Genet* 2019;105:122-31.
281. Goldberg C. The Pandora's box of embryo testing is officially open. *Bloomberg*, May 26, 2022.
282. Kumar A, Im K, Banjevic M et al. Whole-genome risk prediction of common diseases in human preimplantation embryos. *Nat Med* 2022;28:513-6.
283. Turley P, Meyer MN, Wang N et al. Problems with using polygenic scores to select embryos. *N Engl J Med* 2021;385:78-86.
284. Lencz T, Sabatello M, Docherty A et al. Concerns about the use of polygenic embryo screening for psychiatric and cognitive traits. *Lancet Psychiatry* 2022;9:838-44.
285. Widen E, Lello L, Raben TG et al. Polygenic health index, general health, and disease risk. *medRxiv* 2022.06.15.22276102.
286. Sullivan PF. The psychiatric GWAS consortium: big science comes to psychiatry. *Neuron* 2010;68:182-6.
287. Pedersen CB, Bybjerg-Grauholm J, Pedersen MG et al. The iPSYCH2012 case-cohort sample: new directions for unravelling genetic and environmental architectures of severe mental disorders. *Mol Psychiatry* 2018;23:6-14.
288. Hakonarson H, Gulcher JR, Stefansson K. deCODE genetics, Inc. *Pharmacogenomics* 2003;4:209-15.
289. Wainschtein P, Jain D, Zheng Z et al. Assessing the contribution of rare variants to complex trait heritability from whole-genome sequence data. *Nat Genet* 2022;54:263-73.
290. Walters RK, Polimanti R, Johnson EC et al. Transancestral GWAS of alcohol dependence reveals common genetic underpinnings with psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2018;21:1656-69.
291. Martin AR, Gignoux CR, Walters RK et al. Human demographic history impacts genetic risk prediction across diverse populations. *Am J Hum Genet* 2017;100:635-49.
292. Peterson RE, Kuchenbaecker K, Walters RK et al. Genome-wide association studies in ancestrally diverse populations: opportunities, methods, pitfalls, and recommendations. *Cell* 2019;179:589-603.
293. Ramirez AH, Sulieman L, Schlueter DJ et al. The All of Us research program: data quality, utility, and diversity. *Patterns* 2022;3:100570.
294. Huynh-Le MP, Fan CC, Karunamuni R et al. Polygenic hazard score is associated with prostate cancer in multi-ethnic populations. *Nat Commun* 2021;12:1236.
295. Kurniansyah N, Goodman MO, Kelly TN et al. A multi-ethnic polygenic risk score is associated with hypertension prevalence and progression throughout adulthood. *Nat Commun* 2022;13:3549.
296. Amariuta T, Ishigaki K, Sugishita H et al. Improving the trans-ancestry portability of polygenic risk scores by prioritizing variants in predicted cell-type-specific regulatory elements. *Nat Genet* 2020;52:1346-54.
297. Manchia M, Vieta E, Smeland OB et al. Translating big data to better treatment in bipolar disorder – a manifesto for coordinated action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;36:121-36.
298. van der Meer D, Frei O, Kaufmann T et al. Understanding the genetic determinants of the brain with MOSTest. *Nat Commun* 2020;11:3512.

299. O'Connor LJ. The distribution of common-variant effect sizes. *Nat Genet* 2021;53:1243-9.
300. Zeng J, de Vlaming R, Wu Y et al. Signatures of negative selection in the genetic architecture of human complex traits. *Nat Genet* 2018;50:746-53.
301. Zhang Y, Qi G, Park JH et al. Estimation of complex effect-size distributions using summary-level statistics from genome-wide association studies across 32 complex traits. *Nat Genet* 2018;50:1318-26.
302. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022;27:281-95.
303. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT et al. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991;7:403-22.
304. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383:999-1008.
305. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K et al. Cohort profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int J Epidemiol* 2013;42:97-110.
306. Magnus P, Birke C, Vejrup K et al. Cohort profile update: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2016;45:382-8.
307. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort – its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29:300-7.
308. Zheng JS, Liu H, Jiang J et al. Cohort profile: the Jiaxing Birth Cohort in China. *Int J Epidemiol* 2017;46:1382-2g.
309. Yue W, Zhang E, Liu R et al. The China Birth Cohort Study (CBCS). *Eur J Epidemiol* 2022;37:295-304.
310. Choi KW, Wilson M, Ge T et al. Integrative analysis of genomic and exposomic influences on youth mental health. *J Child Psychol Psychiatry* 2022; doi: 10.1111/jcpp.13664.
311. Magnusdottir I, Lovik A, Unnarsdottir AB et al. Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study. *Lancet Public Health* 2022;7:e406-16.
312. Besterman AD, Moreno-De-Luca D, Nurnberger JI Jr. 21st-century genetics in psychiatric residency training: how do we get there? *JAMA Psychiatry* 2019;76:231-2.

DOI:10.1002/wps.21034

# La alianza en el cuidado de la salud mental: conceptualización, evidencia y aplicaciones clínicas

Bruce E. Wampold<sup>1,2</sup>, Christoph Flückiger<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Modum Bad Psychiatric Center, Vikersund, Norway; <sup>2</sup>University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA; <sup>3</sup>Department of Psychology, University of Zürich, Zürich, Switzerland; <sup>4</sup>Department of Psychology, University of Kassel, Kassel, Germany

*El concepto de alianza refleja la relación de colaboración entre un profesional clínico y un paciente, en cuya definición entran tres elementos: a) el acuerdo sobre los objetivos del tratamiento; b) el acuerdo sobre una tarea o serie de tareas; c) el desarrollo de un vínculo. Aunque gran parte de la teoría y la investigación sobre la alianza proceden del ámbito de la psicoterapia, el concepto es aplicable a cualquier práctica que involucre a una persona que busca ayuda y un terapeuta autorizado por la sociedad. Una amplia evidencia de investigación sugiere que la alianza (medida normalmente en la tercera o cuarta sesión) es un sólido predictor de los resultados de diversas formas de psicoterapia, incluso cuando se tienen en cuenta la mejoría previa de los síntomas y otros factores. Tanto el clínico como el paciente aportan a la situación terapéutica diferentes capacidades para formar una alianza. Los factores relativos al paciente constan, entre otros, del diagnóstico, la historia y el tipo de apego, la motivación y las necesidades de afiliación. Sin embargo, se ha descubierto que los beneficios de la alianza se deben principalmente a la contribución del terapeuta, en particular a sus habilidades interpersonales de facilitación, entre las que se incluyen la fluidez verbal, la comunicación de esperanza y expectativas positivas, la persuasión, la expresión emocional; la calidez, aceptación y comprensión; la empatía y la capacidad de respuesta a la ruptura-reparación de la alianza. Los estudios con placebo han permitido manipular experimentalmente aspectos de la relación entre terapeuta y paciente en contextos no psicoterapéuticos. En estos entornos, han surgido dos componentes de la relación: uno emocional (que implica ser atendido y comprendido por el clínico) y otro cognitivo (que incluye la creencia en la competencia del terapeuta para seleccionar y administrar un tratamiento efectivo). Aquí proponemos un modelo que describe tres vías a través de las cuales la alianza crea beneficios, denominadas CUIDADO (afectuoso, atento, real y empático), EXPECTATIVA y ESPECÍFICO. Aunque la investigación y la atención clínica han centrado principalmente la alianza entre terapeuta y paciente en interacciones cara a cara, existe evidencia preliminar sobre la alianza entre pacientes y otro personal clínico, sistemas de atención o el programa en servicios mediados por internet. Es evidente que estas nuevas áreas de investigación requieren un mayor desarrollo.*

**Palabras clave:** Alianza, relación, vínculo, expectativas, objetivos del tratamiento, competencia, calidez, empatía, placebos, confianza.

(Wampold BE, Flückiger C. *The alliance in mental health care: conceptualization, evidence and clinical applications. World Psychiatry* 2023;22:25–41)

En muchos casos, el ser humano tiende a ignorar los fenómenos que rodean la vida cotidiana. Por ejemplo, conversamos utilizando el lenguaje gran parte del día sin prestarle la menor atención. Por supuesto, somos muy conscientes del lenguaje cuando nos enfrentamos a una situación inusual, como la interacción con una persona con afasia, al interactuar con otras personas que utilizan un idioma desconocido, o cuando tenemos que elegir cuidadosamente nuestras palabras en una situación difícil. Sin embargo, el lenguaje, cuando se examina, es extremadamente complejo y se estudia y comprende desde diversas perspectivas, como la lingüística, psicología, neurociencia, antropología, sociología y literatura. El lenguaje es vital para la vida humana: sin él, los seres humanos no podrían existir.

La alianza es el “lenguaje” del cuidado de la salud mental. En mayor o menor medida, está presente en todas las interacciones entre profesional clínico y paciente, pero, al igual que el lenguaje, suele ignorarse hasta que se interrumpe o desaparece. Examinar la alianza desde múltiples perspectivas revela su naturaleza y pone de manifiesto aspectos de la misma que podrían conducir a una mejora de la calidad de atención.

En este artículo, abordamos las raíces históricas del concepto de alianza y ofrecemos una definición del mismo. A continuación, revisamos la evidencia relacionada con la alianza, que demuestra su importancia para los resultados de los tratamientos de salud mental. Estos análisis conducen a una presentación de los mecanismos psicológicos, que explican cómo la alianza produce beneficios, y de las aplicaciones clínicas, incluyendo algunos avances recientes que implican sistemas de cuidado.

## RAÍCES HISTÓRICAS Y DEFINICIÓN DEL CONCEPTO DE ALIANZA

El concepto de alianza suele remontarse al trabajo seminal de E. Bordin de 1979 titulado *The Generalizability of the Psychoanalytic Concept of the Working Alliance*<sup>1</sup> (La posibilidad de generalización del concepto psicoanalítico de la alianza de trabajo). Bordin entrelazó dos hilos psicoanalíticos. El primero tenía que ver con la relación entre el analista y el yo racional del paciente, así como con la noción de contrato terapéutico<sup>2,3</sup>. El segundo tomaba prestado el concepto psicoanalítico de “relación real”, que es la relación libre de transferencia entre paciente y analista<sup>4,5</sup>.

La contribución de Bordin fue entrelazar los dos hilos para definir un concepto que denominó *alianza de trabajo*, que aplicó a todas las formas de psicoterapia, así como a otras relaciones en las que participaba una persona que buscaba ayuda y una persona designada como ayudante. Definió la alianza como compuesta por tres elementos: a) el acuerdo sobre los objetivos del tratamiento; b) la asignación de una tarea o serie de tareas; y c) el desarrollo de un vínculo. Varias de las cuestiones debatidas por Bordin hace más de medio siglo siguen siendo fundamentales en los debates actuales sobre la alianza.

El título del trabajo de Bordin mencionaba la *posibilidad de generalización* para subrayar que la importancia de la alianza no se limitaba al psicoanálisis. De hecho, afirmó “Propongo que la alianza de trabajo entre la persona que busca el cambio y la que se ofrece como agente de cambio es una de las claves, si no la clave, del proceso de cambio... Una alianza de trabajo entre una

persona que busca el cambio y un agente de cambio puede darse en muchos lugares además del ámbito de la psicoterapia. La alianza de trabajo puede definirse y elaborarse en términos que la hacen universalmente aplicable<sup>71</sup>, p.252. En consecuencia, a menudo se hace referencia a su modelo como *transteórico*, aunque él no utilizó esa designación. Sin embargo, sí hizo hincapié en que algunos aspectos de la alianza dependerán de la naturaleza del tratamiento utilizado para generar el cambio. Es decir, la naturaleza de la alianza y cómo conduce a mejores resultados depende del tratamiento concreto.

La expresión *acuerdo sobre los objetivos del tratamiento* sugiere a muchos que el terapeuta y el paciente discuten explícitamente los objetivos del tratamiento, llegando a un acuerdo, tras lo cual puede comenzar el tratamiento. Sin embargo, rara vez ocurre así. Al parecer, los terapeutas experimentados en casos exitosos de alta alianza, rara vez discuten explícitamente los objetivos específicos del tratamiento, aunque sí inducen una orientación hacia el futuro mediante diversas técnicas<sup>67</sup>. Esto plantea la cuestión de qué se entiende por *objetivos del tratamiento*, en particular el nivel de especificidad de dichos objetivos.

Como señaló Bordin, la elección del terapeuta y de la terapia determina en gran medida los objetivos del tratamiento. El tratamiento por parte de un psicoanalista o un terapeuta de orientación psicodinámica “se basa en el acuerdo mutuo de que las tensiones, frustraciones e insatisfacciones del paciente son, en gran medida, una función de su propia forma de pensar, sentir y actuar”<sup>71</sup>, p.253, pero es posible que esta comprensión no se alcance hasta que la terapia haya progresado durante algún tiempo. Por otro lado, los terapeutas cognitivos y conductuales dirigen la atención hacia objetivos más concretos y circunscritos relacionados con el comportamiento, cogniciones, emociones y valores. Algunas terapias hacen hincapié en el cambio de carácter o personalidad, mientras que otras se centran en los síntomas o el bienestar. Los objetivos de un paciente que recibe tratamiento psicofarmacológico suelen centrarse en los síntomas del trastorno.

Está claro que el acuerdo sobre los objetivos no es una cuestión sencilla. El uso de los términos *objetivos* y *acuerdo sobre los objetivos* sugiere a muchos un grado de especificidad; un lenguaje alternativo podría referirse a *los objetivos generales del tratamiento* y a *la aclaración de los objetivos del tratamiento*. Además, como cualquier clínico sabe, lo que el paciente identifica como problemático en su vida puede cambiar a medida que la terapia le proporcione comprensión o entendimiento. Para complicar aún más la situación, los pacientes pueden informar de que han llegado a un acuerdo sobre los objetivos de la terapia en ausencia de cualquier discusión sobre los objetivos<sup>7</sup>, lo que sugiere que un entendimiento implícito podría ser suficiente. De todos modos, el grado en que la psicoterapia se centra en los problemas percibidos por el paciente está relacionado con la eficacia del tratamiento<sup>8</sup>.

El segundo elemento de la alianza, tal y como lo formuló Bordin, es la *asignación de tareas por parte del terapeuta*. Bordin tenía claro que la elección de las tareas terapéuticas no la realiza unilateralmente el terapeuta y se la presenta al paciente, y señaló que “la colaboración entre paciente y terapeuta implica un contrato acordado”<sup>71</sup>, p.254. Sin embargo, reconoció que la elección del terapeuta determinaba la gama de tareas que se utilizarían en la terapia.

Las tareas particulares asignadas por los terapeutas serán diferentes en función de la orientación. Por ejemplo, a un paciente que acude a un psiquiatra de orientación biológica no le sorprenderá recibir una receta de medicación psicotrópica, y la tarea del paciente consistirá en tomar la medicación según lo prescrito. Así,

el paciente tiene expectativas sobre la naturaleza de las tareas que se le asignarán, lo que predispone a la colaboración y crea expectativas sobre los resultados de la terapia, aumentando así su eficacia, como se verá más adelante<sup>9-11</sup>.

A pesar de la frecuente citación de Bordin cuando se habla de la alianza, el elemento de *asignación de tareas* de la alianza se suele denominar *acuerdo sobre las tareas de tratamiento*, aunque es importante recordar la relación asimétrica en el cuidado de la salud mental, en la que el profesional clínico tiene una experiencia particular y diversas habilidades terapéuticas que influyen en las tareas de tratamiento. Como se comentará, la persuasión y la fluidez verbal del clínico aumentan la colaboración entre clínico y paciente. Es decir, la forma en que el terapeuta explica el tratamiento influye en el grado en que el paciente cree que el tratamiento será efectivo.

El *vínculo* entre clínico y paciente es el menos definido y comprendido de los tres elementos de la alianza, y es el más controvertido. Según Bordin, el establecimiento de objetivos y la colaboración en las tareas de tratamiento “parecen íntimamente ligados a la naturaleza de la relación humana entre terapeuta y paciente”<sup>71</sup>, p.254. Llamar *vínculo* al tercer elemento terapéutico transmite la idea de que está ligado a la relación, pero hay dos formas centrales en que se ha discutido el vínculo en la literatura.

En primer lugar, el vínculo se ha conceptualizado como la “relación real”, que se refiere a la cualidad colaborativa de una postura genuina, afectuosa, incondicional y comprensiva del profesional clínico, algo parecido a las “condiciones centrales” de C. Rogers<sup>12</sup>. Esta cualidad de la relación de colaboración puede ser curativa en sí misma, como se explicó posteriormente. Una segunda interpretación del vínculo es la de confianza: por ejemplo, ¿confía el paciente lo suficiente en que el clínico tiene la experiencia necesaria para ser útil, de modo que el paciente esté dispuesto a comprometerse en el difícil y a veces angustioso trabajo que implica el tratamiento? El primero se orienta hacia la persona del terapeuta, y el segundo hacia la competencia del terapeuta. Ambos aspectos son valiosos, pero la distinción es importante.

Además, la naturaleza del vínculo bien podría depender de la naturaleza del tratamiento, de la fase del tratamiento y de las características del paciente, como señaló Bordin: “Determinado nivel básico de confianza marca sin duda todas las variedades de relaciones terapéuticas, pero cuando la atención se dirige hacia los recovecos más protegidos de la experiencia interior, se requieren y desarrollan vínculos más profundos de confianza y apego... Un vínculo puede no ser necesariamente más fuerte que el otro, pero sí son de diferente tipo”<sup>71</sup>, p.254.

Hay una característica de la alianza que la separa de todos, o casi todos, los demás conceptos de curación. La alianza es, por definición, un concepto diádico. La alianza se crea mediante el trabajo conjunto de clínico y paciente. Otros conceptos terapéuticos implican condiciones creadas o acciones llevadas a cabo por los terapeutas, aunque los pacientes se vean afectados o reaccionen a dichas condiciones y acciones de forma diferente. Consideremos la empatía: un terapeuta puede ofrecer una respuesta empática a un paciente después de que éste describa un acontecimiento difícil de su vida, y dicha respuesta puede considerarse empática independientemente de cómo el paciente reciba, comprenda y se vea afectado por la respuesta. Por definición, no existe una respuesta “aliancista” del terapeuta, ya que la alianza se crea en la interacción diádica y es un fenómeno que se produce como consecuencia de la interacción entre terapeuta y paciente.

De esta forma, ambos participantes contribuyen a la alianza. El

terapeuta crea las condiciones en las que se desarrollará la alianza, pero lo más importante es que los pacientes perciben que ésta tiene un carácter colaborativo. La distinción ontológica entre la alianza y otros factores terapéuticos ha sido destacada de forma muy convincente por R. Hatcher<sup>13</sup>, quien subrayó que la alianza es un constructo de colaboración. La naturaleza diádica de la alianza es fundamental para comprender su papel en la consecución de un tratamiento eficaz.

Aunque los planteamientos de Bordin sobre la alianza fueron innovadores y sus ideas han persistido, ha habido variaciones teóricas sobre su conceptualización, una de las cuales ofrece perspectivas particularmente importantes. L. Luborsky y A.O. Horvath<sup>14-16</sup> analizaron la alianza desde diversas perspectivas, incluidos sus orígenes psicodinámicos, sus aspectos relacionales rogerianos centrados en el cliente, el concepto de influencia social y la perspectiva panteórica.

A partir de estas múltiples perspectivas, se identificaron dos tipos de alianza, así como una secuenciación de estos tipos en el curso del tratamiento. Luborsky sugirió que la alianza es una entidad dinámica más que estática, sensible a las demandas cambiantes de las distintas fases de la terapia. La alianza tipo 1 “se basa en que el paciente experimenta al terapeuta como un apoyo y una ayuda, y a sí mismo como destinatario”; la alianza tipo 2 es “una sensación de trabajar juntos en una lucha conjunta contra lo que impide al paciente... sobre la responsabilidad compartida de alcanzar los objetivos del tratamiento... una sensación de ‘nosotros’”<sup>14</sup>, p.563. Según Luborsky, la alianza tipo 1 es más evidente al principio de la terapia y la tipo 2 es más típica de las fases posteriores del tratamiento.

Aunque gran parte de la teoría y la investigación sobre la alianza procede del ámbito de la psicoterapia, el concepto es aplicable, como subrayó Bordin, a cualquier práctica que implique a una persona que busca ayuda y a un terapeuta avalado socialmente. En consecuencia, hablaremos de la alianza con un psicoterapeuta y luego ampliaremos el concepto hablando de otros ámbitos, como la psiquiatría, la medicina y los placebos, entre otros.

A medida que la alianza empezó a considerarse fundamental para los tratamientos de salud mental, los investigadores necesitaron disponer de una forma fiable y válida de medirla. A continuación, analizaremos varias de las métricas de la alianza. Dado que la alianza es un fenómeno diádico, los encuestados que utilizan estos instrumentos expresan su propia percepción de la alianza. En consecuencia, clínicos y pacientes suelen evaluar ítems idénticos, pero valoran la alianza tal y como la perciben. El terapeuta y el paciente pueden no percibir la alianza de forma similar, ya que cada uno valora la alianza filtrada a través de su propia lente e interpretación de la interacción. Hay algunos instrumentos en los que un observador valora la alianza, proporcionando una perspectiva externa, aunque los observadores siguen valorando en función de su perspectiva de un constructo diádico.

## MEDICIÓN DE LA ALIANZA

La medición de las percepciones interpersonales de los individuos en un contexto social ha sido un reto permanente en las ciencias psicológicas<sup>p.ej.,17,18</sup>. Por ejemplo, una persona puede amar a su pareja, pero, al mismo tiempo, su evaluación también tendrá en cuenta hasta qué punto siente que este tipo de amor es recíproco<sup>p.ej.,19,20</sup>. La evaluación de la alianza debe tener en cuenta la relación de dos personas, así como a las dos personas, como individuos, con

características individuales. Según el modelo de relaciones sociales de Kenny<sup>21</sup>, la evaluación se centra en tres componentes: perceptor, objetivo y relación.

Así pues, las puntuaciones de la alianza se basan en los dos actores y en sus tendencias generales de calificación, así como en sus percepciones del otro y de la relación<sup>16</sup>. Más específicamente, la alianza se evalúa mediante medidas particulares completadas por evaluadores (paciente, terapeuta o, a veces, un observador) que evalúan un fenómeno relacional en un momento concreto de la terapia. La mayoría de los estudios que evalúan la alianza se refieren a los informes generales al final de una sesión (ejemplos de ítems: “Siento que mi terapeuta me aprecia”; “Como resultado de estas sesiones tengo más claro cómo podría cambiar”; “Creo que la forma en que estamos trabajando con mi problema es correcta”). Estos ítems proporcionan una evaluación más general de la alianza en el transcurso de las sesiones, y no se centran en una intervención o momento concreto durante una sesión. Existen indicios empíricos de que la alianza evaluada tras la sesión se valora algo más que la alianza inmediatamente anterior a la siguiente sesión de terapia, aunque no se haya producido ninguna interacción adicional<sup>22</sup>.

En aproximadamente dos tercios de los estudios de resultados de alianzas se utilizan cuatro medidas de alianza posteriores a la sesión: la Escala de Alianza Psicoterapéutica de California (CALPAS)<sup>23</sup>, el Cuestionario de Alianza de Ayuda (HAQ)<sup>24</sup>, la Escala de Proceso Psicoterapéutico de Vanderbilt (VPPS)<sup>25</sup> y el Inventario de Alianza de Trabajo (WAI)<sup>26</sup>. Con el tiempo, ha habido una tendencia a desarrollar y utilizar versiones más cortas de estos instrumentos de medida. En alrededor del 70% de los trabajos publicados en la última década se ha utilizado un cuestionario basado en los ítems del WAI<sup>18</sup>. Se han desarrollado versiones separadas para las valoraciones de paciente, terapeuta y observador. Cada uno de los cuatro instrumentos básicos mencionados ha demostrado una consistencia interna aceptable, en el rango de 0,81 a 0,87 (alfa de Cronbach).

Diversos estudios sobre la estructura factorial de las medidas abarcan desde factores múltiples hasta percepciones más coordinadas entre los elementos de la alianza (p. ej., visión coordinada de tareas, objetivos y vínculo<sup>p.ej.,27</sup>). La varianza compartida de la alianza entre medidas y evaluadores es baja, lo que indica que hay mucha singularidad en las calificaciones de alianza de evaluadores concretos<sup>28</sup>.

A pesar de estos problemas de medición, la evidencia de la importancia de la alianza converge entre evaluadores, medidas y tiempos de evaluación, y la forma en que la alianza está involucrada en la producción de beneficios terapéuticos es inequívoca en muchos sentidos.

## EVIDENCIA DE LOS BENEFICIOS DE LA ALIANZA

Una búsqueda del término “alianza” en los títulos de los artículos indexados en la base de datos PsycINFO arroja aproximadamente 5.000 publicaciones que tratan la alianza en el sentido utilizado aquí. En consonancia con la observación de Bordin de que la alianza abarca toda una serie de entornos curativos, el concepto también se menciona en medicina (>900 resultados en PsycINFO), trabajo social (>800 resultados), enfermería (>200 resultados), orientación escolar (>600 resultados) y farmacoterapia (>100 resultados). El énfasis en la alianza también es fundamental en el movimiento emergente de atención centrada en el paciente<sup>29</sup>.

En esta sección revisamos la evidencia de los beneficios de la alianza. Está claro que sacar conclusiones válidas de los estudios disponibles es todo un reto, porque la alianza es compleja y el diseño de los estudios para investigarla es difícil. Existen amenazas para la validez de cada estudio sobre la alianza, así como para todos los estudios que utilizan un diseño concreto. Con el fin de descartar distintas amenazas, el diseño de los estudios ha evolucionado. La evidencia científico-estadística que arrojan los estudios también revela aspectos importantes de la alianza, lo que demuestra que la investigación y el desarrollo teórico van de la mano.

Debido al volumen de la investigación sobre la alianza, se han realizado varios metaanálisis, cuyos resultados se citarán para resumir la evidencia. Para diversas cuestiones críticas, se analizarán estudios concretos.

### Asociación entre la alianza y los resultados del tratamiento

En el nivel más básico, si la alianza es un aspecto importante de la atención a la salud mental, entonces la alianza medida durante el curso de la terapia debería predecir los resultados finales del tratamiento. Dicho de otro modo, cuanto más fuerte sea la alianza, mejores serán los resultados del tratamiento.

El primer estudio que investigó la asociación de la alianza con los resultados fue una tesis doctoral de A.O. Horvath en 1981<sup>30</sup>, que estudió a 29 pacientes que recibían diversos tipos de tratamiento. La alianza se midió mediante el WAI (valorado por paciente y terapeuta) al principio de la terapia, y los resultados se midieron mediante el Cuestionario de Psicoterapia (también valorado por paciente y terapeuta). Entre las distintas medidas, la correlación resultados-alianza fue de 0,49, lo que sugiere una asociación bastante fuerte.

En 1991, había un número suficiente de estudios (24) para realizar un metaanálisis de la asociación resultados-alianza. El estudio típico medía la alianza al principio del tratamiento (en la tercera o cuarta sesión) y luego se calculaba la correlación de la puntuación de la alianza con los resultados como variable criterio. Los resultados de este metaanálisis<sup>31</sup> se presentan en la Tabla 1. Los 24 estudios incluyeron 1.148 pacientes y arrojaron una correlación agregada de 0,26, que generalmente se considera de magnitud moderada. Cuando se convirtió en diferencia de medias estandarizada (DME), el efecto fue de 0,54, que se consideraría considerable y clínicamente importante. Esta magnitud del efecto indica que el 7% de la variabilidad de los resultados (es decir, R<sup>2</sup>) se debe a la alianza. Aunque esto puede no parecer impresionantemente

grande, no hay ninguna variable medida al principio de la terapia, excepto la gravedad inicial del estado del paciente, que predice los resultados mejor que la alianza.

El número de estudios que examinan la correlación entre alianza y resultados ha aumentado notablemente a lo largo de los años. Desde 1991 se han realizado cuatro metaanálisis adicionales<sup>32-35</sup>, cuyos resultados se resumen en la Tabla 1. Claramente, el rango de la correlación agregada de la alianza con los resultados supera el 0,20, y en el metaanálisis más reciente y exhaustivo se aproxima a 0,30. Debido al número de estudios (casi 300) y al número de pacientes (más de 30.000) en los estudios del metaanálisis más reciente<sup>35</sup>, es seguro concluir que existe una asociación sólida entre la alianza y los resultados de la psicoterapia. De hecho, el error estándar de estimación para la correlación agregada de 0,28 fue aproximadamente 0,011.

Es importante destacar que la asociación de la alianza entre terapeuta y paciente joven también predice los resultados<sup>36</sup>. Además, la alianza se asocia con los resultados también en la terapia conyugal, familiar y de grupo, aunque en estos casos hay múltiples alianzas a considerar<sup>37,38</sup>.

El adagio de que “correlación no significa causalidad” proporciona una nota de precaución al hacer afirmaciones sobre la alianza a partir de estos metaanálisis, aunque sean exhaustivos y precisos. Sin embargo, la investigación ha florecido para abordar muchas de las amenazas a la validez de la conclusión de que la alianza es un elemento terapéutico central, y también proporciona una visión clínica sobre cómo la alianza es terapéutica. A continuación, repasamos brevemente esta evidencia adicional.

### ¿Es la alianza un epifenómeno del cambio temprano de los síntomas?

La correlación entre alianza y resultados comentada anteriormente implica una medición de la alianza al principio de la terapia, normalmente en la tercera o cuarta sesión. Se cree que la alianza no puede evaluarse de forma válida antes, porque es un constructo diádico que para desarrollarse necesita una interacción suficiente entre clínico y paciente. Sin embargo, para cuando se mide la alianza, muchos pacientes habrán experimentado una disminución significativa de la angustia<sup>39,40</sup>, lo que ha generado dos conjeturas sobre los beneficios del tratamiento temprano.

La primera conjetura, planteada por DeRubeis et al<sup>41</sup>, entre otros, es que las acciones específicas del tratamiento crean un cambio temprano, y es muy posible que los pacientes que han

**Tabla 1** Resumen de metaanálisis sobre la correlación entre alianza y resultado

	Población	Núm. de estudios	Núm. de pacientes	Correlación agregada (r)	DME equivalente	R <sup>2</sup>
Horvath & Symonds <sup>31</sup>	Adultos	24	1.148	0,26	0,54	0,07
Martin et al <sup>32</sup>	Adultos	79	4.770	0,22	0,45	0,05
Horvath & Bedi <sup>33</sup>	Adultos	100	5.741	0,21	0,43	0,04
Horvath et al <sup>34</sup>	Adultos	190	17.422	0,28	0,58	0,08
Flückiger et al <sup>35</sup>	Adultos	295	>30.000	0,28	0,58	0,08
Karver et al <sup>36</sup>	Niños y adolescentes	43	3.447	0,20	0,40	0,04
Friedlander et al <sup>37</sup>	Parejas y familias	40	4.113	0,30	0,62	0,08

DME, diferencia de medias estandarizada.

experimentado beneficios significativos al principio del tratamiento tiendan a valorar favorablemente todos los aspectos del tratamiento, incluida la alianza, y tengan mejores resultados finales. En este caso, podría decirse que la alianza es una consecuencia de los beneficios del tratamiento. Este argumento del epifenómeno se ha propuesto como explicación de la correlación resultados-alianza y para sugerir que la alianza puede no ser un factor terapéutico importante<sup>41</sup>.

La segunda conjetura es que el progreso temprano del tratamiento se debe a la remoralización, un principio del modelo de psicoterapia propuesto por J. Frank<sup>10</sup>. La remoralización está relacionada con que el paciente tome medidas para resolver sus problemas (es decir, participar en la psicoterapia), así como con la expectativa de que el tratamiento sea efectivo (que está íntimamente ligada al acuerdo sobre los objetivos del tratamiento y la aceptación de las tareas terapéuticas, y a la aceptación incondicional por parte de un terapeuta que muestra comprensión y cuidado). En el primer caso de epifenómeno, es la acción específica del tratamiento en sí lo que produce un cambio de los síntomas<sup>42</sup>, así como una alianza sólida, mientras que en el segundo lo importante es el compromiso con el proceso terapéutico y sentirse aceptado por el terapeuta<sup>43</sup>.

La evidencia sobre estas dos conjeturas aclara parcialmente su validez relativa<sup>44</sup>. La primera cuestión, que se ha examinado bastante extensivamente, es si la alianza predice el resultado de la terapia más allá del progreso temprano del tratamiento observado antes de que se midiera la alianza. De hecho, hay otros procesos que tienen lugar en la terapia antes de la medición de la alianza que podrían generar valoraciones más altas de la alianza y mejores resultados del tratamiento, como la adherencia al protocolo de tratamiento y la competencia del terapeuta al administrar el tratamiento. Además, hay varias características de los pacientes que podrían presentar confusiones, como la personalidad, datos demográficos y contexto del paciente (variables raciales, étnicas o culturales), así como la gravedad inicial de la enfermedad del paciente.

En el transcurso de los años, ha habido varios intentos de controlar estadísticamente las características de los pacientes y los procesos tempranos. Recientemente, un metaanálisis examinó estudios que excluían parcialmente factores que ocurrían antes de la medición de la alianza y descubrió que la correlación alianza-resultado no se veía atenuada por estos factores<sup>45</sup>. Por lo tanto, existe evidencia de que la alianza no es simplemente un epifenómeno de factores que ocurren antes de que se mida. Sin embargo, el cambio temprano de los síntomas también predice los resultados finales de la terapia<sup>46</sup> y media el cambio<sup>47,48</sup>, un resultado que requiere más investigación sobre cómo se relacionan el cambio de los síntomas y la alianza en el curso del tratamiento.

Un avance en los métodos estadísticos ha aclarado en cierta medida la asociación alianza-síntoma. La evidencia analizada hasta ahora se conoce como efecto *entre pacientes*. La correlación alianza-resultado es una estadística bivariada que indica que, con pacientes para quienes la alianza valorada es mayor que *para otros pacientes*, el resultado es mejor que *para otros pacientes*. Estas estadísticas no dicen nada sobre los aspectos temporales de la alianza. Una cuestión importante es si el nivel de la alianza para un paciente concreto en una sesión concreta va seguido posteriormente de una reducción de los síntomas para ese paciente. A la inversa, ¿una reducción de los síntomas va seguida de un aumento de la valoración de la alianza? Estas preguntas se responden mediante un análisis *intrapaciente*<sup>49</sup>. Este análisis requiere que las dos variables se evalúen a intervalos regulares en el curso de la terapia (es decir, un diseño longitudinal)<sup>49</sup>.

Cada vez más, los investigadores han examinado la alianza y los síntomas en el curso de la psicoterapia, lo que ha proporcionado un número suficiente de estudios longitudinales para ser sintetizados metaanalíticamente<sup>50</sup>. El metaanálisis examinó 17 estudios primarios de la alianza y los síntomas en el transcurso de la primera fase del tratamiento, designada como las siete primeras sesiones. Se realizó un análisis entre pacientes y dentro de un mismo paciente con los datos de cada estudio primario y, a continuación, se agregaron los resultados de los 17 estudios, lo que arrojó varios hallazgos informativos.

En primer lugar, la alianza temprana se relacionó con el nivel de síntomas tras el tratamiento, en consonancia con los metaanálisis revisados anteriormente. En segundo lugar, a nivel intrapaciente, el nivel relativo de la alianza para un paciente predijo el nivel posterior de síntomas, pero también el nivel relativo de síntomas para un paciente predijo el nivel posterior de la alianza. Es decir, existe una relación recíproca entre la alianza y los síntomas a medida que se desarrolla el tratamiento durante la fase inicial. La relación recíproca entre alianza y síntomas fue más fuerte para los pacientes con una alianza más fuerte en relación con otros pacientes, mientras que fue más fuerte para los pacientes con un nivel de síntomas más bajo que para otros pacientes. Los resultados de este metaanálisis demuestran que la alianza no es simplemente una consecuencia de la mejoría de los síntomas, pero sugieren que la mejoría de los síntomas y la alianza funcionan de forma sinérgica.

### **¿Qué contribución (la del terapeuta o la del paciente) a la alianza conduce principalmente al cambio?**

La alianza es un constructo diádico que refleja la interacción entre terapeuta y paciente. Sin embargo, cada uno de los participantes aporta a la situación terapéutica diferentes capacidades para formar una alianza<sup>51,52</sup>. Los pacientes tienen, por ejemplo, diferentes historias de apego, tipos de apego, motivación y necesidades de afiliación; todos estos factores pueden afectar a la fuerza de la alianza. Del mismo modo, los terapeutas difieren en su capacidad para formar alianzas con los pacientes<sup>51,53</sup>. La correlación de la alianza con los resultados es lo que se denomina *correlación total*<sup>51</sup>, en el sentido de que ignora que el fenómeno investigado se debe a dos fuentes. Cuando se desagrega la correlación total, existen dos posibilidades.

En primer lugar, puede que la contribución del paciente a la alianza sea más importante para los resultados de la terapia. Por ejemplo, un paciente puede tener un estilo de apego seguro, carecer de estrés en la vida (p. ej., recursos económicos y apoyo social adecuados), no tener un trastorno de personalidad comórbido y estar motivado para reducir su angustia. Este paciente probablemente formaría una buena alianza con el terapeuta y probablemente tendría resultados relativamente satisfactorios. Si éste fuera el caso en una muestra de tales pacientes, habría una correlación positiva de la alianza con los resultados, y esta correlación se debería principalmente a la capacidad del paciente para formar una alianza.

Por otro lado, si algunos terapeutas son capaces de formar mejores alianzas que otros, entonces bien podría ser que los terapeutas que son capaces de formar alianzas sólidas en una serie de pacientes también produzcan mejores resultados. En este caso, habría una fuerte correlación total, pero se debería principalmente a la contribución del terapeuta a la alianza. Por supuesto, la correlación total podría deberse tanto a la contribución del terapeuta como a la del paciente.

Desagregar la correlación total en contribuciones del terapeuta y del paciente es posible con el modelado multinivel, que tiene en cuenta que los pacientes (nivel 1) están anidados dentro de los terapeutas (nivel 2). Por ejemplo, Baldwin et al<sup>51</sup> desagregaron la correlación total alianza-resultado, lo que permitió identificar qué contribución a la alianza estaba más relacionada con los resultados. Examinaron los resultados de 331 pacientes tratados por 80 terapeutas. Los resultados de la terapia se midieron mediante el Cuestionario de Resultados 45 (OQ-45) al inicio y al final, y la alianza se midió al principio de la terapia, mediante el WAI, desde la perspectiva del paciente.

La correlación total entre WAI y OQ-45 posterior al tratamiento fue de -0,24 (negativa porque las puntuaciones más bajas del OQ indican mejores resultados). Cuando la puntuación inicial del OQ-45 se incluyó en el modelo como covariable, la correlación total fue de -0,21. Estas correlaciones totales fueron aproximadamente iguales a los valores estimados en varios metaanálisis<sup>35,45</sup>. Utilizando modelos multinivel que desagregaban la contribución de paciente y terapeuta a la alianza, se observó que la contribución del terapeuta a la alianza predecía los resultados ( $y_{02} = -0,33$ ,  $p < 0,01$ ), pero no así la contribución del paciente ( $y_{20} = -0,08$ , no significativo).

La efectividad diferencial de los terapeutas se ha denominado *efectos del terapeuta*<sup>54</sup>. Un terapeuta que generalmente forma alianzas más fuertes con sus pacientes que otros terapeutas también suele tener mejores resultados que otros terapeutas. Sin embargo, un resultado aparentemente sorprendente del estudio de Baldwin et al<sup>51</sup> fue que los pacientes con una alianza más fuerte con ese terapeuta en particular no tuvieron mejores resultados que otros pacientes del mismo terapeuta con una alianza menor.

Para entender este resultado, considere un paciente crónicamente deprimido con un trastorno de personalidad del Clúster B comórbido, que tiene una historia de apego difícil, un tipo de apego inseguro y escaso apoyo social. La alianza de este paciente con un terapeuta que generalmente forma alianzas fuertes probablemente será débil en relación con los otros pacientes de ese terapeuta. Sin embargo, esta alianza será probablemente *más fuerte de lo que hubiera sido si este paciente hubiera sido tratado por otro terapeuta*. Este paciente está acostumbrado a tener una relación caótica con todas las personas de su mundo y aquí hay un terapeuta que es capaz de formar con él una relación relativamente estable, aunque menos fuerte que con otros pacientes. Esta alianza más fuerte de lo habitual para este paciente generará resultados positivos.

Ha habido varias investigaciones que han desagregado las contribuciones del paciente y del terapeuta a la alianza, algunas de las cuales han replicado los hallazgos de Baldwin et al y otras no<sup>54</sup>. Sin embargo, dos metaanálisis han examinado el corpus de la correlación alianza-resultado utilizando un método innovador. Del Re et al<sup>55,56</sup> examinaron varios moderadores potenciales de la correlación alianza-resultado, y descubrieron que un moderador significativo era la proporción paciente-terapeuta (es decir, el número de pacientes en cada estudio dividido entre el número de terapeutas). Se observó que cuanto menor era esa proporción, mayor era la correlación resultado-alianza. Este resultado, que siguió siendo significativo incluso cuando se controlaron varias covariables potenciales, confirma la importancia del impacto de los terapeutas en la relación alianza-resultado.

El hecho de que los beneficios de la alianza se deban principalmente a la contribución del terapeuta plantea la cuestión fundamental de cuáles son las características y acciones de los terapeutas que forman alianzas sólidas con diversos pacientes. La investigación

en psicoterapia ha demostrado que la edad, grupo étnico, género, profesión del terapeuta, orientación teórica del terapeuta, experiencia del terapeuta, tamaño de la carga de casos del terapeuta, habilidades sociales autoinformadas en un cuestionario válido y la calificación experta que el entrevistador realiza de las habilidades clínicas de los inexpertos, no diferencian a los terapeutas más eficaces de los menos eficaces<sup>54</sup>. El factor predictivo más potente de la efectividad es un conjunto de habilidades interpersonales de los terapeutas que se ponen de manifiesto en situaciones interpersonales complejas<sup>57,58</sup>.

En el estudio de Anderson et al<sup>57</sup>, las *habilidades interpersonales facilitadoras* del terapeuta fueron el único factor que explicaba la variabilidad de resultados de la terapia. Estas habilidades incluían fluidez verbal; comunicación del terapeuta de esperanza y expectativas positivas; persuasión; expresión emocional; calidez, aceptación y comprensión; empatía; capacidad para establecer vínculos de alianza; y capacidad de respuesta para reparar rupturas de alianza. Anderson et al<sup>59,60</sup>, así como otros<sup>58</sup>, evaluaron las habilidades interpersonales de los estudiantes de psicoterapia y fueron capaces de utilizar estas habilidades para predecir los resultados de la terapia de dos a cinco años en el futuro.

### ¿Difiere la alianza entre las distintas formas de psicoterapia?

Según Bordin<sup>1</sup>, la alianza es importante para todas las prácticas curativas en las que interviene una persona que busca ayuda y un profesional clínico que la ofrece, aunque reconoció que la naturaleza de la alianza puede ser diferente entre las distintas terapias. Sondar las profundidades de la psique en el psicoanálisis bien podría requerir un tipo de alianza diferente que la exposición para un paciente socialmente ansioso en la terapia cognitivo-conductual (TCC), aunque ambas tareas pueden ser extremadamente exigentes desde el punto de vista emocional.

La cuestión más básica es si la alianza predice los resultados en distintos tipos de terapia. En su metaanálisis, Flückiger et al<sup>35</sup> examinaron la dimensión de la correlación para diferentes tratamientos, incluyendo TCC, asesoramiento, terapia psicodinámica, terapia humanística, terapia interpersonal y terapias no especificadas y eclécticas. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dimensión de la correlación entre los distintos tratamientos, lo que indica que la *magnitud del* impacto de la alianza es alta para todas las psicoterapias. Este resultado está en línea con la sugerencia de Bordin de que la alianza es vital para el cambio en todas las psicoterapias y, de hecho, en todas las prácticas curativas. Sin embargo, es importante examinar la conjetura de Bordin de que la *naturaleza* de la alianza puede ser diferente entre distintos tratamientos.

Existen varias investigaciones que arrojan luz sobre la naturaleza de la alianza en diferentes tratamientos. Webb et al<sup>61</sup> examinaron los datos de dos ensayos aleatorizados de terapia cognitiva (TC) para la depresión, midiendo con WAI al principio y al final de la terapia. Al principio de la terapia, sólo el acuerdo sobre las tareas y los objetivos de la terapia predijo el cambio de los síntomas de depresión, mientras que el factor vínculo no lo hizo. Posteriormente en la terapia, el factor vínculo, así como el acuerdo sobre objetivos y las tareas, predijo el cambio de los síntomas. Estos resultados sugieren que en la TCC las dimensiones de objetivos y tareas de la alianza son más importantes que la dimensión del vínculo en la fase crítica inicial de la terapia.



Hagen et al<sup>62</sup> desagregaron las contribuciones de terapeuta y paciente a la alianza en el tratamiento de exposición y prevención de respuesta para el trastorno obsesivo-compulsivo. Descubrieron que la contribución del terapeuta a las dimensiones de objetivos y tareas predecía los resultados, pero no así la contribución del terapeuta a la dimensión del vínculo. Este resultado sugiere nuevamente que la dimensión del vínculo no es tan importante en TCC, pero también corrobora la noción de que la contribución del terapeuta a la alianza (aquí sólo a los aspectos de objetivos y tareas) es lo importante para los resultados del tratamiento.

Ulvenes et al<sup>63</sup> investigaron el impacto de la dimensión del vínculo en el resultado de la psicoterapia psicodinámica y de la TC para pacientes con trastornos de la personalidad del Clúster C. Descubrieron que, en la psicoterapia psicodinámica, la evitación del afecto por parte del terapeuta influía negativamente en la reducción de síntomas y suprimía la relación del vínculo con dicha reducción. En cambio, en la TC, la evitación del afecto por parte del terapeuta se relacionaba positivamente tanto con la formación del vínculo como con la reducción de síntomas. Así pues, el impacto de la dimensión del vínculo es diferente en distintas formas de psicoterapia, y esta dimensión interactúa con las acciones terapéuticas.

Está claro que la alianza es importante en todas las terapias, pero su funcionamiento exacto en los distintos tratamientos es complejo y requiere más investigación.

### **¿Cómo se relacionan las características de los pacientes con la correlación alianza-resultado?**

¿Existen variables del paciente que afecten a la magnitud de la correlación resultado-alianza? Hay razones para esperar que el diagnóstico del paciente sea relevante en este sentido. Por ejemplo, la alianza, que depende del acuerdo sobre los objetivos y tareas de la terapia, puede no ser fuerte para un paciente que es ambivalente sobre el cambio<sup>64</sup>, como en los trastornos por consumo de sustancias y los trastornos de la conducta alimentaria<sup>65,66</sup>. Además, un paciente con dificultades de apego puede tener problemas para formar una alianza; por lo tanto, el tratamiento puede no progresar adecuadamente, a menos que la relación con un terapeuta empático proporcione una experiencia correctora del apego<sup>52</sup> que redunde en beneficios terapéuticos.

Flückiger et al<sup>35</sup> examinaron el tamaño de la correlación resultado-alianza en varios diagnósticos e informaron de varios hallazgos informativos. En el caso de los trastornos de la conducta alimentaria, la correlación alianza-resultado fue menor que en general ( $r=0,15$  vs.  $r=0,28$  en general). Algunos expertos en el campo han llegado a afirmar que la alianza es relativamente poco importante en el tratamiento de pacientes con trastornos de la conducta alimentaria<sup>67</sup>. Sin embargo, un metaanálisis<sup>68</sup> sugirió que la alianza tiene una relación más fuerte con los resultados en pacientes más jóvenes (vs. mayores), por encima de la varianza compartida con la mejoría temprana de los síntomas, y que la alianza temprana muestra mayor asociación con los resultados en terapias no conductuales que en aquellas con un fuerte componente conductual. Claramente, el papel de la alianza en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria es complejo y no se comprende bien.

Un segundo diagnóstico en que resultado-alianza se atenúa en relación con otros diagnósticos es en los trastornos por consumo de sustancias ( $r=0,14$ ). Al igual que los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, los pacientes con trastornos por consumo de

sustancias pueden tener dificultades para ponerse de acuerdo sobre los objetivos y tareas de la terapia. Sin embargo, existe evidencia de que añadir la entrevista motivacional a la TCC en presencia de ambivalencia y resistencia al tratamiento<sup>69,70</sup> puede mejorar la alianza y los resultados en estos pacientes<sup>71</sup>.

Muchos de los estudios de correlación resultado-alianza en trastornos por consumo de sustancias se han realizado en EE.UU., y las muestras contenían una alta proporción de pacientes de grupos minoritarios raciales y étnicos, en particular afroamericanos. Existe evidencia de que las microagresiones culturales percibidas por el paciente durante la terapia se asocian negativamente con el bienestar psicológico, y de que la alianza mediatiza esta relación<sup>72</sup>. En este caso, la alianza bien puede ser la consecuencia de un proceso de terapia (p. ej., microagresiones culturales percibidas), lo que nos lleva a una mayor discusión de los mecanismos implicados en la alianza, así como de las acciones del terapeuta que pueden conducir a alianzas más sólidas.

Un tercer diagnóstico teórica y clínicamente interesante es el trastorno de la personalidad. En el metaanálisis de Flückiger et al<sup>35</sup>, la correlación alianza-resultado para el trastorno límite de la personalidad ( $r=0,32$ ) y otros trastornos de la personalidad ( $r=0,32$ ) fue mayor que la correlación media entre varios diagnósticos ( $r=0,28$ ), pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se observó una gran variabilidad: la correlación alianza-resultado para el trastorno límite de la personalidad en los nueve estudios pertinentes fluctuó entre  $r=0,00$  y  $r=0,78$ . Esta variabilidad sugiere que la alianza en el trastorno de la personalidad es particularmente compleja.

Sería informativo examinar otras características de los pacientes que moderan aspectos de la asociación alianza-resultado. Por ejemplo, Zimmermann et al<sup>73</sup> encontraron que la característica de vínculo de la alianza no predecía los resultados entre pacientes con suficiente apoyo social, mientras que sí lo hacía en pacientes con poco apoyo social. Está claro que hay que seguir investigando en este campo.

### **¿Existen aspectos metodológicos que afecten a la dimensión de la correlación alianza-resultado?**

Existen varias amenazas metodológicas a la validez de la asociación alianza-resultado. Es muy posible que el evaluador de la alianza influya en la magnitud de la correlación. Normalmente, en los estudios alianza-resultado, las medidas de resultados son valoradas por el paciente, por lo que podría ser que, si el paciente también valora la alianza, la correlación fuera mayor debido a la variación del método. Sin embargo, en el metaanálisis de Flückiger et al<sup>35</sup> no se encontraron diferencias significativas en función de quién realizara la valoración, aunque se observó una tendencia, cuando los observadores valoraban la alianza, a que la correlación fuera ligeramente inferior. Del mismo modo, no hubo diferencias en la correlación alianza-resultado debido a quién calificó los resultados. Por lo tanto, parece que la variación del método no es una amenaza importante para la validez de la asociación entre la alianza y los resultados.

Hemos informado de que la alianza medida al principio del tratamiento predice los resultados, que es el método de estudio típico. Sin embargo, hay estudios que miden la alianza a mitad del tratamiento o cerca del final del tratamiento (p. ej., las tres últimas sesiones). Las correlaciones para la evaluación temprana, media y tardía fueron  $r=0,22$ ,  $0,21$  y  $0,30$ ; respectivamente. No

es sorprendente que la alianza medida al final de la terapia sea un predictor más fuerte de los resultados, ya que las variables medidas proximalmente tienden a tener un efecto mayor que las variables medidas distalmente, independientemente de qué variables psicológicas se estén evaluando. Lo que es importante reiterar aquí es que la alianza medida al principio del tratamiento predice los resultados.

Anteriormente hemos analizado varias medidas de alianza. Aunque todas ellas han demostrado una adecuada fiabilidad y validez, hay que determinar si las distintas medidas producen diferentes magnitudes de correlación alianza-resultado. En el metaanálisis de Flückiger et al<sup>35</sup> no se encontraron diferencias en la correlación alianza-resultado entre los distintos instrumentos de evaluación de la alianza. En términos de resultados, hubo una correlación alianza-resultado ligeramente mayor para los criterios de valoración más amplios, como la calidad de vida, que para las medidas de síntomas específicos del trastorno. Además, no hubo diferencias en el tamaño de la correlación alianza-resultado en función de si los datos procedían de ensayos aleatorizados o de contextos naturalistas.

Parece que la alianza es un predictor sólido de los resultados del tratamiento, independientemente de muchos factores que podrían haber mitigado la magnitud de la correlación. La alianza se asocia con los resultados controlando el cambio temprano de los síntomas; el nivel de la alianza en cada sesión predice el nivel posterior de los síntomas en los análisis longitudinales; y la contribución del terapeuta a la alianza predice los resultados. Con base en esta evidencia, puede afirmarse que la alianza es claramente un factor terapéutico importante. No obstante, la evidencia citada tienen una limitación evidente: esta evidencia hasta ahora es correlacional. Es cierto que se han abordado y descartado adecuadamente las principales amenazas a la validez causal de la alianza, pero se necesitaría evidencia experimental para reforzar una relación causal entre la alianza y los resultados. En psicoterapia, no es ético aleatorizar a los pacientes a niveles de la alianza, así como es pragmáticamente difícil diseñar terapias con diferentes niveles de alianza. Sin embargo, en medicina y, en particular, en los estudios con placebo, se han utilizado diseños experimentales para examinar diversos aspectos de la relación entre médico y paciente. A continuación, se revisará esa evidencia.

## ALIANZA EN MEDICINA Y ESTUDIOS CON PLACEBO

Hasta ahora nos hemos centrado en la alianza en psicoterapia, pero, como comentó Bordin<sup>1</sup>, la alianza es relevante en todas las prácticas curativas que implican a un médico y un paciente. La naturaleza de la alianza depende de la práctica curativa concreta. Además, varias prácticas curativas utilizan el término *alianza* sin pensar demasiado en la definición clásica del concepto.

Nuestra revisión de la investigación en medicina y en los estudios con placebo demostrará la importancia de la alianza y si es generalizable a prácticas distintas de la psicoterapia. Comenzamos con un análisis general sobre la curación, ya que aclarará el papel de la alianza en contextos no psicoterapéuticos.

### Efectos naturales, específicos y contextuales

Cuando se está expuesto a una enfermedad o a un trauma, la curación humana se compone de tres efectos: *natural*, *específico* y *contextual*<sup>74,75</sup>.

Los mecanismos biológicos han evolucionado para proteger al ser humano de las enfermedades y permitir que el organismo se cure (p. ej., coagulación de la sangre, funciones inmunitarias, barreras como la piel). La curación que se produce como resultado de estas defensas se denomina *curación natural*<sup>75</sup>. Los *efectos naturales* se refieren al cambio en el estado del paciente debido al curso natural de la enfermedad según el impacto de estas defensas.

Los *efectos específicos* son aquellos debidos al tratamiento concreto que se administra a un paciente con un diagnóstico determinado. El medicamento o procedimiento aborda un déficit o proceso biológico concreto, lo que se traduce en la curación o mejoría del paciente. Un paciente con úlcera gástrica responderá a un tratamiento con antibióticos e inhibidores de la bomba de protones. La cirugía de cataratas restaurará la visión, que habría fallado progresivamente sin intervención (es decir, la curación natural es insuficiente en este caso). Los *efectos específicos* componen lo que generalmente se denomina medicina moderna u occidental.

El último componente de la curación tiene que ver con los *efectos contextuales*. Estos efectos se deben a una serie de factores psicosociales, como las expectativas del paciente, el significado simbólico de un entorno de curación (p. ej., la bata blanca del médico, las jeringuillas, los diplomas en la pared), la relación entre sanador y paciente, y las respuestas condicionadas a diversos medicamentos o procedimientos<sup>74,76,77</sup>. Estos factores psicosociales están estrechamente relacionados con los factores que se han identificado como generadores de la respuesta placebo<sup>75,78-80</sup>. Sin embargo, los efectos contextuales en medicina no son efectos placebo, porque no se ha administrado ningún placebo. Se les ha denominado *efectos tipo placebo*<sup>81</sup>.

En este punto hay que hacer dos observaciones fundamentales. En primer lugar, los efectos contextuales están presentes, en diversos grados, en todas las prácticas curativas, incluyendo medicina, psiquiatría y psicoterapia, y contribuyen a la curación experimentada por el paciente. En segundo lugar, la alianza es la columna vertebral de los factores contextuales: los diversos factores contextuales están, de un modo u otro, conectados a la alianza, tal y como la conceptualiza Bordin<sup>1</sup>.

A continuación, revisaremos la literatura médica que establece la importancia de la relación para la curación. El término alianza rara vez se utiliza en esta bibliografía y, cuando lo hace, suele estar mal empleado. Sin embargo, esta literatura confirma experimentalmente la importancia de la alianza y contribuye a nuestra comprensión de la misma. Utilizaremos el término genérico *relación* y haremos referencia a la alianza en estudios concretos.

### Alianza en medicina somática

Existe un número limitado de estudios experimentales en medicina en los que se hayan examinado variables relacionadas con la relación. Esto se debe a dos factores: en primer lugar, en medicina hay poco interés en establecer la importancia de la relación para producir resultados de salud; en segundo lugar, es difícil manipular la relación en entornos médicos.

En los estudios que sí examinan la relación en entornos médicos, se suele decir que consta de dos componentes: uno *emocional* y otro *cognitivo*<sup>76,82</sup>. El componente emocional corresponde a la conceptualización de “relación real” del vínculo, que incluye calidez, empatía y autenticidad. El componente cognitivo suele describirse como “recopilación de información, intercambio de información

médica, educación del paciente y gestión de las expectativas”<sup>82,p.1</sup>, y se conceptualiza como una comunicación efectiva sobre el trastorno y el tratamiento.

Existe una suposición no declarada de que una comunicación eficaz conducirá a creer en el tratamiento y a creer que el médico tiene la competencia técnica para producir resultados positivos, que es similar a aspectos de la alianza, particularmente el énfasis en el *acuerdo sobre los objetivos* y en el componente del *vínculo* orientado hacia la competencia del clínico.

Di Blasi et al<sup>76</sup> encontraron 25 ensayos controlados aleatorizados (ECA) que exploraban los efectos de los factores contextuales, aunque la mayoría de ellos examinaban el grado en que los médicos proporcionaban información sobre el tratamiento. Los médicos que intentaron influir en las creencias del paciente sobre el tratamiento obtuvieron mejores resultados. En ningún estudio se examinaron los efectos del cuidado emocional solamente, pero en cuatro ensayos se evaluó la combinación de proporcionar información y cuidado emocional. Los resultados de estos estudios sugirieron que proporcionar información de forma cálida y receptiva producía mejores resultados de salud que una situación neutral. Los autores concluyeron: “Los médicos que intentaron establecer una relación cálida y amistosa con sus pacientes, y les aseguraron que pronto estarían mejor, resultaron ser más efectivos que los profesionales que mantuvieron sus consultas impersonales, formales o inciertas”<sup>76,p.760</sup>.

Kelley et al<sup>82</sup> realizaron un metaanálisis de estudios médicos que manipulaban la relación médico-paciente y utilizaban resultados de salud validados u objetivos. Los resultados indicaron que unas mejores condiciones de relación producían mejores resultados de salud que una peor relación, aunque el efecto era pequeño (DME=0,11). Los autores concluyeron: “Esta revisión sistemática y metaanálisis de ECA sugiere que la relación médico-paciente tiene un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo, sobre los resultados de la atención médica; relativamente pocos ECA cumplieron nuestros criterios de elegibilidad, y... la mayoría de estos ensayos no se diseñaron específicamente para probar el efecto de la relación médico-paciente sobre los resultados de la atención sanitaria”<sup>82,p.1</sup>.

Así pues, la evidencia experimental del efecto de la relación en medicina es escasa y la calidad de la evidencia disponible es relativamente pobre. Por otro lado, existen varios estudios experimentales bien realizados e informativos sobre variables de relación usando placebos.

## Placebos

Los placebos son sustancias o procedimientos sin ingredientes que, desde una perspectiva biológica, deberían afectar al estado de salud de un individuo<sup>83</sup>. Están diseñados para parecerse al *verum* (es decir, al tratamiento investigado) en todos los sentidos excepto en el contenido de los ingredientes terapéuticos. Pueden consistir en píldoras simuladas, inoculaciones, cremas o cirugía.

Los placebos han demostrado sus efectos sobre los resultados subjetivos (p. ej., las puntuaciones de dolor), así como la creación de cambios fisiológicos para una variedad de trastornos, tales como dolor (agudo, crónico, así como el inducido experimentalmente), enfermedad de Parkinson, síntomas de menopausia, síndrome del intestino irritable, dolores de cabeza, osteoartritis, enfermedades respiratorias y trastornos mentales (principalmente ansiedad y depresión)<sup>78-80</sup>.

Los efectos de los placebos “dependen de las respuestas psicológicas y cerebrales de la persona al contexto del *tratamiento*, que influyen en las valoraciones del bienestar futuro”<sup>78,p.73</sup> (énfasis añadido). El contexto del tratamiento incluye la relación entre paciente y profesional clínico, información sobre la intervención que se comunica al paciente, espacio físico de curación, rituales de curación y creencias culturales sobre la curación y los curanderos. Estos factores psicosociales crean en el paciente la experiencia de ser atendido y comprendido por el clínico, y la expectativa de que el tratamiento proporcionado por ese profesional concreto será efectivo. Los efectos placebo pueden inducirse sin una interacción cara a cara, por ejemplo, mediante materiales escritos, o mediante un condicionamiento previo<sup>77,84-87</sup>. Los estudios sobre placebo que revisaremos en primer lugar son aquellos en los que se manipularon experimentalmente aspectos de la relación.

Kaptchuk et al<sup>88</sup> exploraron si aumentar la relación terapéutica incrementaría la respuesta al placebo para el tratamiento del síndrome del intestino irritable. El placebo era acupuntura simulada (las agujas no perforaban la piel, aunque daban la sensación de hacerlo). El primer grupo recibió el tratamiento habitual del médico, pero sin acupuntura simulada. En el segundo grupo, el paciente recibió acupuntura simulada dos veces por semana durante tres semanas, y el acupuntor explicaba el procedimiento de acupuntura, pero no mostraba calidez ni atención (lo que se denomina *interacción limitada*). En la tercera condición, denominada *interacción aumentada*, se aplicó el mismo procedimiento, pero con una interacción de 45 minutos antes de la primera sesión de acupuntura simulada, que incluía preguntas sobre los síntomas del paciente, curiosidad sobre los efectos del síndrome del intestino irritable en el funcionamiento e indagaciones sobre cómo entendía el paciente la causa y el significado del síndrome. En esta condición, el acupuntor no proporcionó ningún consejo, tratamiento o estrategia de afrontamiento.

Los resultados del estudio mostraron que el procedimiento de interacción limitada era superior al tratamiento habitual en lo que respecta a la reducción de la intensidad de los síntomas, alivio de la angustia, mejora global y calidad de vida, pero la interacción aumentada proporcionaba un beneficio adicional en todos los resultados. Según los autores, “la magnitud de los efectos no-específicos en el grupo aumentado no sólo es estadísticamente significativa, sino también claramente significativa desde el punto de vista clínico en el tratamiento del síndrome del intestino irritable”<sup>88,p.6</sup>, lo que respalda la idea de que el efecto de relación en la curación es clínicamente importante. En este estudio, las acciones en la condición de interacción aumentada se parecen a las asociadas con el *vínculo*, aunque hubo algunas acciones que podrían estar asociadas con el *acuerdo sobre los objetivos* (p. ej., hablar sobre los síntomas que causaban angustia).

Cabe hacer notar que un análisis de seguimiento<sup>89</sup> mostró que existían diferencias entre acupuntores en cuanto a las mejoras de los pacientes. De hecho, tras controlar la condición de tratamiento (aumentada vs. limitada) y las características del paciente, los acupuntores representaron un 6,9% adicional de la varianza en los resultados. En cambio, después de controlar las características del acupuntor y del paciente, la condición de tratamiento representó el 3,0% de la varianza de los resultados. Por lo tanto, el efecto atribuible a los diferentes acupuntores fue más del doble que el efecto atribuible a la condición de tratamiento (aumentada vs. limitada), lo que respalda la evidencia psicoterapéutica sobre el papel de las habilidades interpersonales del terapeuta en la conformación de la correlación alianza-resultado.

En un estudio sobre la intensidad del dolor y la sensibilidad al dolor de pacientes con dolor de espalda crónico, Fuentes et al<sup>90</sup> exploraron cómo la “alianza” aumentaba el efecto tanto del placebo como del *verum*. Los pacientes recibieron terapia activa de corriente interferencial (IFC, el *verum*) o IFC simulada junto con una relación limitada o una relación mejorada, que los autores denominaron “alianza”. En la condición de relación limitada, los profesionales se presentaban y explicaban la finalidad del tratamiento, mientras que en la otra condición “la interacción terapéutica se potenciaba mediante comportamientos verbales, incluida la escucha activa (es decir, repetir las palabras del paciente, pedir aclaraciones), tono de voz, comportamientos no verbales (es decir, contacto visual, contacto físico) y empatía”<sup>90,p.480</sup>. Una vez más, las acciones del clínico se orientaron hacia la conceptualización de “relación real” del *vínculo*. Los profesionales abandonaron la consulta durante el procedimiento en la condición de relación limitada, pero permanecieron en la condición mejorada. Tanto para el *verum* como para el placebo, la condición de relación aumentada produjo resultados superiores en relación con la condición de relación limitada. Los autores concluyeron: “El contexto en el que se ofrecen las intervenciones de fisioterapia tiene el potencial de mejorar drásticamente los efectos terapéuticos”<sup>90,p.477</sup>.

Como se ha mencionado anteriormente, existe la conjetura de que la relación terapéutica en medicina consta de dos componentes, emocional y cognitivo<sup>76,82,91</sup>. Howe et al<sup>92</sup> examinaron la calidez del médico y la competencia percibida, dos características que se corresponden con los componentes emocional y cognitivo de la relación. En su estudio, los participantes fueron sometidos a un examen físico, que se explicó a los participantes como una prueba para un supuesto estudio médico posterior. El examen incluía la medición de las constantes vitales y la respiración, así como una “prueba de alergia” de punción cutánea. En realidad, se pinchaba la piel con histamina, lo que provocaba una reacción en todos los participantes. Se informó a los participantes de que este resultado les descalificaba para el estudio posterior, y se les administró una crema que, según se les dijo, atenuaría la irritación cutánea. La crema era un placebo (es decir, no contenía antihistamínico). Estos procedimientos se ejecutaron en cuatro condiciones: calidez (alta vs. baja) cruzada con competencia (alta vs. baja). La alta calidez incluía un mobiliario de oficina atractivo (p. ej., carteles con imágenes relajantes) y el médico utilizaba el nombre del participante y un comportamiento no verbal cálido (contacto visual, asiento próximo y rasgos faciales sonrientes), mientras que en la condición de baja calidez no se incluían estas características. En la condición de alta competencia, el médico era verbalmente fluido (p. ej., dio una explicación segura y convincente de varios procedimientos), las pruebas se administraron de manera eficiente sin errores y la sala de exploración estaba bien organizada; mientras que la condición de baja competencia carecía de estas características. El diámetro del habón (círculo de tejidos irritados) en la piel y la velocidad de cambio en el diámetro fueron los criterios de valoración. El diámetro del habón disminuyó más rápidamente y el diámetro de la roncha final fue menor en la condición de alta calidez/alta competencia, mientras que el diámetro del habón disminuyó más lentamente y el diámetro final de la roncha fue mayor en la condición de baja calidez/baja competencia. Los resultados de las condiciones no coincidentes (baja competencia/alta calidez y alta competencia/baja calidez) fueron intermedios entre las condiciones baja/baja y alta/alta, lo que indica que tanto la calidez como la competencia

contribuyeron a la respuesta al placebo. En este estudio, la calidez y la competencia percibida del profesional clínico afectaron a la respuesta fisiológica a la histamina administrada, estableciendo experimentalmente efectos de relación.

Czerniak et al<sup>93</sup> manipularon la relación entre terapeuta y receptor en relación con la tolerancia al dolor. Un actor que representaba a un médico administró crema placebo a voluntarios sanos que participaron en una prueba de presión en frío. En una condición, el “médico” representaba una relación médico-paciente tradicional y en la otra el papel de “médico” enfatizaba “la atención y la sugestión fuerte, elementos... presentes en la curación ritual”<sup>93,p.1</sup>. Se evaluó la tolerancia al dolor antes y después de la administración del placebo. En la condición de relación mejorada, los participantes mostraron un mayor cambio en la tolerancia al dolor tras la administración. Los autores concluyeron que una “manipulación estructurada de la actuación verbal y no verbal del médico, diseñada para construir la relación y aumentar la fe en el tratamiento, es factible y puede tener un efecto beneficioso significativo en la magnitud de la respuesta a la analgesia placebo”<sup>93,p.2</sup>.

### Implicaciones de la investigación médica y del placebo para comprender la alianza

El diseño de los estudios experimentales anteriores establece la importancia de la relación en la curación. Mientras que los estudios de alianza-resultado revisados previamente eran correlacionales, los estudios con placebo (y algunos estudios médicos) han manipulado experimentalmente la relación. Además, los placebos son inertes, por lo que se descarta una interacción de la relación con efectos específicos. Además, algunos de estos estudios establecen que la relación entre sanador y paciente no solo tiene un efecto sobre la experiencia subjetiva del paciente, sino que también demostró un efecto sobre la fisiología (p. ej., el tamaño de la roncha provocado por la histamina).

Una segunda consideración es cómo la relación en estos estudios se corresponde con la alianza. Como ya se ha mencionado, en el contexto médico se ha hecho hincapié en dos aspectos de la relación: a) calidez, cuidado, confianza y comprensión (componente emocional), y b) competencia y transmisión de información (componente cognitivo). Estas dos dimensiones requieren mayor aclaración. Claramente, el primer aspecto se corresponde bien con la “relación real”, que para muchos es la esencia de la característica de *vínculo* de la alianza. Este aspecto tiene obviamente una dimensión emocional. El segundo aspecto no consiste simplemente en transmitir información de forma clara y convincente. La relación realza la fuerza persuasiva de la información, influyendo así en el paciente para que crea que el tratamiento va a remediar eficazmente su malestar y restablecer la salud<sup>94-96</sup>. De este modo, el paciente llega a creer que puede alcanzar sus objetivos si sigue las medidas recomendadas. Así pues, este segundo aspecto de los mapas de interacción médica se relaciona con el *acuerdo sobre los objetivos* y la *asignación de tareas* de tratamiento.

Howe et al<sup>91</sup> escribieron un artículo sobre las dos dimensiones anteriores de la relación con el memorable título *When Your Doctor “Gets it” and “Gets You”: The Critical Role of Competence and Warmth in the Patient-Provider Interaction* (Cuando tu médico “lo entiende” y “te entiende”: El papel crítico de la competencia y la calidez en la interacción paciente-profesional). En realidad, los dos factores confluyen con varias afirmaciones teóricas y empíricas,

empezando por la clásica disertación de J. Frank sobre la psicoterapia como ejemplo del universo de prácticas curativas<sup>10,97-99</sup>. La creencia en el mito y ritual curativos, central en la exposición de Frank, es esencialmente la creencia de que el médico comprende la naturaleza del problema, administrará un tratamiento que remediará del problema y tiene la competencia para administrar el tratamiento. Por otro lado, Frank también habló de la importancia de la creencia del paciente en que el médico le comprende, se preocupa por él y hará esfuerzos extraordinarios para ayudarlo (es decir, el *vínculo* que se crea).

En el transcurso de los años, se han discutido muchos conceptos de relación en la literatura. Recientemente, Norcross y Lambert<sup>100</sup> publicaron una antología de metaanálisis sobre factores de relación en psicoterapia, incluyendo la alianza en sí (medida por los instrumentos discutidos anteriormente), la colaboración, consenso de objetivos, empatía, consideración positiva y afirmación, congruencia y genuinidad, cultivo de expectativas positivas, relación real y credibilidad del tratamiento, todos los cuales se asociaron con mejores resultados. Está claro que estos constructos no son independientes, lo que plantea la cuestión de qué factores latentes subyacen a los distintos constructos de relación.

Finsrud et al<sup>101</sup> realizaron un estudio para identificar los factores latentes de varios constructos de relación. En este estudio, una amplia muestra (N=332) de pacientes que recibieron psicoterapia intensiva por diversos trastornos completaron en cada sesión una medida compresiva de la relación, con ítems que evaluaban el acuerdo sobre los objetivos, el acuerdo sobre tareas, expectativas, credibilidad del tratamiento, empatía del terapeuta y percepción de la experiencia del terapeuta. Los resultados arrojaron dos factores, que no variaron durante el tratamiento y se validaron en las submuestras. Estos dos factores se describieron como “confianza en el terapeuta” y “confianza en el tratamiento”, que reflejan los dos factores analizados por Howe et al<sup>91</sup> y son consistentes con las posturas teóricas de Bordin<sup>1</sup>, Frank<sup>10,97-99</sup>, Horvath y Luborsky<sup>14</sup>, y Wampold<sup>44,102</sup>.

Parece que la alianza no es distinta de otros conceptos de relación que se han debatido e investigado. Además, los diversos constructos de relación, incluida la alianza, podrían considerarse mejor si estuvieran compuestos por dos factores: ser atendido y comprendido por los clínicos (correspondiente al *vínculo* de Bordin), y la creencia en la competencia del profesional para seleccionar y administrar un tratamiento eficaz (correspondiente al *acuerdo de Bordin sobre los objetivos* y la *asignación de tareas por parte del terapeuta*).

Anteriormente hemos informado de la evidencia que sugiere que, en psicoterapia, los beneficios de la alianza se deben principalmente a la contribución del terapeuta, en particular a las *habilidades interpersonales facilitadoras* del terapeuta<sup>57</sup>. Esto se ha confirmado en otros contextos de curación distintos de la psicoterapia. En el contexto de un ECA a doble ciego<sup>103,104</sup>, los psiquiatras administraron un antidepresivo o un placebo “más una terapia mínima de apoyo”, que implicaba un ambiente cálido, empático y afectuoso, pero sin consejos ni estrategias de afrontamiento. Se observó que el antidepresivo era superior al placebo, lo que explicaba aproximadamente el 3% de la variabilidad en los resultados<sup>104</sup>. Sin embargo, las diferencias en los resultados debidas a los propios psiquiatras representaron alrededor del 9% de esa variabilidad<sup>105</sup>. Los psiquiatras más eficaces que administraron placebo obtuvieron mejores resultados que los psiquiatras menos eficaces que administraron antidepresivos. Dado que se trataba de un ECA doble ciego, la diferencia entre los psiquiatras se debió probablemente

a lo que ocurrió en la gestión clínica, lo que apoya el papel de las habilidades interpersonales de los terapeutas.

## Alianza en otros contextos y más allá de la diáda terapeuta-paciente

Existe evidencia que apoya la idea de que no es necesaria la interacción cara a cara para establecer una relación de colaboración. Por ejemplo, se han desarrollado diversas terapias por internet, la mayoría de las cuales son variaciones de la TCC (ITCC)<sup>106</sup>. Estas terapias incluyen los siguientes componentes. En primer lugar, se examina al paciente para asegurarse de que su problema es consistente con los objetivos y tareas del tratamiento. En segundo lugar, el terapeuta, a través de mensajes de texto asíncronos, orienta al paciente sobre el programa, describiendo la secuencia de módulos que debe completar. Los módulos reflejan los componentes de la TCC para el trastorno en cuestión. En tercer lugar, una vez completado cada módulo, el paciente responde a una pregunta de ensayo, y el terapeuta proporciona un breve comentario personalizado sobre el progreso del paciente (aunque se está intentando utilizar inteligencia artificial para proporcionar esta retroalimentación). La evidencia metaanalítica indica que la ITCC es tan eficaz como la TCC presencial para diversas afecciones psiquiátricas y somáticas<sup>106</sup>.

En estas terapias por internet, la alianza evaluada entre paciente y profesional clínico y el programa, a pesar de la interacción a distancia y breve, está correlacionada con los resultados. Por ejemplo, Zalaznik et al<sup>107</sup>, al examinar la alianza con el programa y con el terapeuta en la TCC para el trastorno de pánico, descubrieron que la alianza con el programa valorada por el paciente predecía los resultados del tratamiento, mientras que la alianza con el terapeuta predecía la adherencia al tratamiento. Se han realizado dos metaanálisis de la asociación de la alianza y los resultados en tratamientos mediados electrónicamente, y ambos detectaron un efecto equivalente al de la psicoterapia cara a cara<sup>35,108</sup>.

Los hallazgos con las terapias por internet indican que el concepto de alianza va más allá del profesional clínico individual y se aplica a un programa o tratamiento y al contexto en el que se aplica. La creencia de un paciente de que el tratamiento será efectivo para la enfermedad o el malestar que padece (*acuerdo sobre los objetivos y tareas del tratamiento*) parece estar forjada por múltiples factores además del clínico.

Esta perspectiva del sistema se ve respaldada por otros hallazgos sobre la atención a la salud mental. Wampold y Brown<sup>109</sup> estudiaron la variabilidad de resultados debida a los psicoterapeutas en un estudio naturalista en atención gestionada. En consonancia con los estudios anteriores sobre los efectos del terapeuta, aproximadamente el 5% de variabilidad en los resultados se debió a los terapeutas: algunos de ellos obtuvieron consistentemente mejores resultados que otros. De estos terapeutas, 15 tenían 586 pacientes que iniciaron farmacoterapia con un psiquiatra. Un hallazgo destacable fue que los pacientes de los psicoterapeutas más efectivos obtuvieron los mayores efectos de la medicación, a pesar de que los psicoterapeutas tenían poco o ningún contacto con el psiquiatra. Por lo tanto, la relación entre paciente y psicoterapeuta, y las expectativas de medicación que se crearon, afectaron a los resultados de la atención prestada por un profesional de la salud mental diferente.

Hay evidencia adicional de los efectos del sistema procedente de un metaanálisis de Falkenström et al<sup>110</sup>, basado en 19 estudios

que examinaron la variabilidad en los resultados de los tratamientos de salud mental debida a diferencias organizativas. Encontraron que “todos los estudios mostraban alguna evidencia de los efectos organizativos, y había alguna evidencia de que el *clima y la cultura organizacional* explicaban las diferencias en los resultados”<sup>110, p.76</sup> (énfasis añadido).

La alianza, y en particular su componente relacionado con la confianza en el tratamiento, está influenciada por muchas variables contextuales. La relación entre clínico y paciente es el lugar más próximo para que se forme la alianza. Este nivel de comprensión ha atraído la mayor atención, tanto teórica como clínica y empíricamente. Sin embargo, el contexto en el que tiene lugar el tratamiento también contribuye a la alianza.

Se ha conjeturado que una clínica de gran prestigio aumentará la creencia en la eficacia de un tratamiento<sup>86</sup>. También hay evidencia de que el clima y la cultura de la clínica son importantes, muy probablemente, al menos en parte, porque crean una organización en la que los terapeutas pueden prosperar<sup>111</sup>. Además, es un error suponer que el clínico tratante es el único influyente en estas organizaciones. Los pacientes interactúan por teléfono, correo electrónico y en persona con personal no médico. ¿Comunican estas interacciones calidez, afecto, respeto y competencia? Además, la forma en que un paciente percibe a un clínico y el tratamiento que se le ofrece puede depender de la interacción del paciente con otros médicos.

Es importante tener en cuenta el contexto en el que se administra un tratamiento, prestando atención a la alianza del paciente con otros clínicos y con el personal de la clínica, así como a aspectos del espacio físico y reputación de la clínica. Los servicios de salud mental se prestan cada vez más por vía electrónica, y los pacientes utilizan diversos servicios mediados por internet que no implican una interacción cara a cara con un profesional clínico; no obstante, como sugiere la investigación, la alianza con el programa y un presunto profesional clínico es fundamental para la eficacia óptima de dichos programas. Claramente, se necesita más investigación sobre cómo la consideración de la alianza en dichos programas puede mejorar los resultados.

## MECANISMOS DE LA ALIANZA Y ACCIONES CLÍNICAS

A continuación, analizaremos cómo la alianza puede ser curativa y qué puede promover clínicamente una alianza sólida. En la figura 1 se describen tres vías para la curación, cada una de ellas relacionada con la alianza.

### La vía del cuidado, atención, realidad y empatía (CARE)

La vía CARE se ha descrito de varias formas. En la conceptualización de Bordin<sup>1</sup> de la alianza, esta vía se describe como el *vínculo*. En la literatura médica, a menudo se denomina componente *emocional* de la relación<sup>76,83</sup>. En los estudios con placebo, se han utilizado los términos *calidez*<sup>90</sup> y *curación interpersonal*<sup>75</sup>. Las acciones del terapeuta asociadas a esta vía se han etiquetado como apoyo, empatía, reafirmación, calidez, cuidado y relación real no basada en la transferencia, entre otras. La pregunta es: ¿qué hay en estas acciones del terapeuta que conduce a la curación? Aquí planteamos tentativamente algunos mecanismos que subyacen en este camino hacia la curación.

Cuando los pacientes acuden a un clínico para recibir tratamiento, a menudo experimentan una angustia emocional que tiene su origen en el trastorno, la enfermedad o la lesión. Un dolor intestinal puede crear miedo al cáncer; un diagnóstico de enfermedad de Parkinson puede provocar depresión debido a la comprensión de la naturaleza progresiva de la enfermedad. El clínico, mediante su comportamiento empático y tranquilizador, reduce la angustia emocional del paciente.

Los humanos somos una especie social y dependemos de la ayuda de los demás para sobrevivir<sup>18,94,112,113</sup>. Las personas que carecen de un apoyo y una conexión social adecuados no prosperan, particularmente cuando están amenazadas. La falta de ejercicio, el tabaquismo, la obesidad, el consumo excesivo de alcohol y la contaminación ambiental aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad; curiosamente, la soledad es un riesgo de mortalidad mayor que cualquiera de estos factores<sup>114,115</sup>. Un médico cálido y

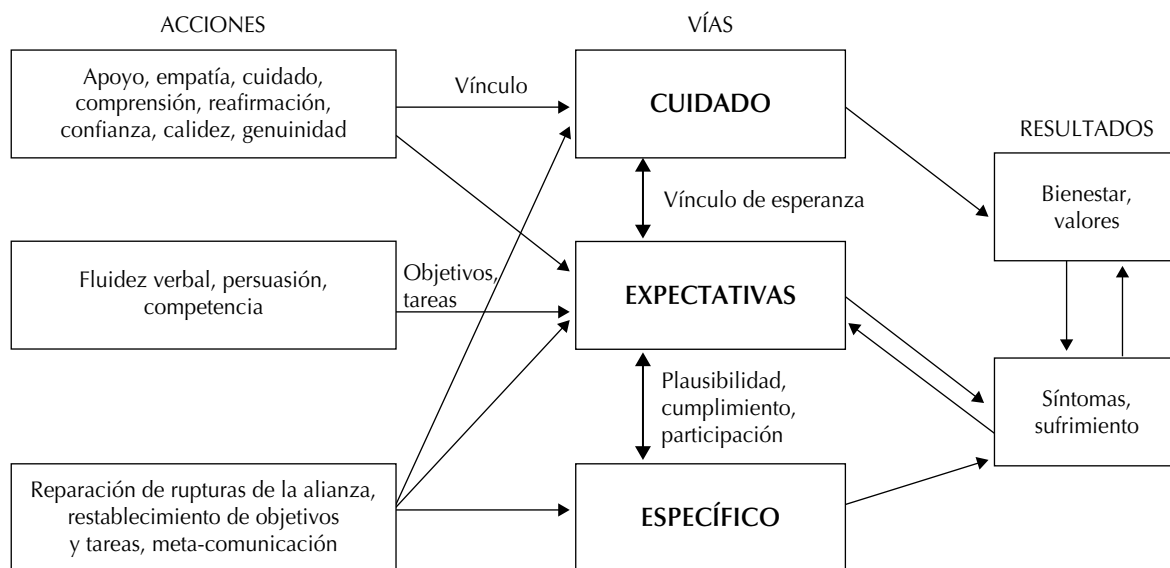


Figura 1 Tres vías de curación que implican la alianza.

comprensivo puede proporcionar apoyo emocional a los pacientes que carecen de conexión social, que se perciben a sí mismos como solitarios o que sienten que sus allegados no comprenden sus problemas. En la atención sanitaria mental, el profesional clínico –con algunas excepciones– está disponible, de forma comprensiva, en todas y cada una de las sesiones, independientemente de lo que el paciente revele y por muy vergonzoso, temeroso o difícil que sea el material. Con el aumento de la presión para ampliar los servicios, el tiempo que se pasa con cada paciente es cada vez más corto, lo que aumenta la necesidad de centrarse en la relación.

La desregulación emocional de los pacientes afecta negativamente a la salud mental y física y, en consecuencia, varios tratamientos de salud mental se centran en reducir esta desregulación. En estas intervenciones, el *locus* suele ser el paciente. Por ejemplo, la meditación se basa en ayudar al paciente a regular sus emociones. Sin embargo, existen pruebas de que la regulación de las emociones es un proceso diádico inconsciente, en el sentido de que la presencia de un otro íntimo puede atenuar la excitación y la angustia a través de un proceso que se conoce como corregulación, regulación social o regulación interpersonal de las emociones<sup>116-118</sup>. La regulación diádica de la emoción “se refiere al proceso por el cual los compañeros de relación forman un sistema emocional diádico que implica un patrón oscilante de excitación y amortiguación afectiva que mantiene dinámicamente un estado emocional óptimo”<sup>116,p.202</sup>.

La corregulación entre personas íntimas se ha investigado experimentalmente. En un estudio de mujeres maritalmente satisfechas, se descubrió que coger la mano de sus maridos reducía la excitación en una situación estresante en comparación con coger la mano de un extraño o no coger la mano de nadie; además, cuanto más satisfechas maritalmente estaban las mujeres, mayor era el efecto<sup>119</sup>. En psicoterapia, se ha detectado una corregulación interpersonal en los estados emocionales momento a momento del paciente y el terapeuta<sup>120,121</sup>. De hecho, los efectos beneficiosos de la empatía en medicina se han atribuido a la corregulación<sup>74,91,122</sup>.

La vía CARE no se centra en problemas concretos del paciente y debería tener su efecto principalmente en el bienestar general del paciente. Esto quedó patente en el estudio sobre el síndrome del intestino irritable que comentamos anteriormente, ya que el mayor efecto de la relación terapéutica mejorada se produjo en el resultado de calidad de vida<sup>88</sup>.

## La vía de la EXPECTATIVA

Las expectativas influyen mucho en nuestra experiencia del mundo, sobre todo en las expectativas de nuestras sensaciones internas, tanto físicas como mentales<sup>78,79,123</sup>. Por ejemplo, las aversiones gustativas, que han evolucionado para proteger a los organismos de la ingestión de sustancias nocivas y que se condicionan fácilmente, pueden verse influidas en los seres humanos por las expectativas<sup>124,125</sup>.

La influencia de las expectativas en el bienestar se establece de forma más persuasiva en la literatura sobre placebos, donde la administración de placebos influye en los resultados de salud. Los placebos “dependen de las respuestas psicológicas y cerebrales de la persona al *contexto del tratamiento*, que influyen en las valoraciones del bienestar futuro”<sup>78,p.73</sup> (énfasis añadido). Los efectos de los placebos en los trastornos mentales han sido bien documentados<sup>126</sup>. La vía de la EXPECTATIVA afectará principalmente a los síntomas (o, para ser más exactos, afectará a los supuestos

resultados del tratamiento sobre los que clínico y paciente están de acuerdo).

Hay muchas formas de adquirir expectativas. Como ya se ha comentado, los efectos placebo pueden generarse sin interacciones cara a cara<sup>84-86</sup>. Sin embargo, una forma eficaz y eficiente de crear expectativas es a través de la persuasión verbal<sup>95</sup>. La transmisión verbal de información sobre comportamientos saludables es importante en la vida cotidiana, así como en los entornos sanitarios. Wampold<sup>74</sup> describe cómo es improbable que la expectativa de que insertar un objeto metálico en un enchufe genere una descarga dolorosa se haya adquirido a través del condicionamiento clásico o el aprendizaje vicario. La mayoría de la gente ha aprendido a no introducir objetos metálicos en los enchufes porque alguien en quien confía, probablemente uno de sus padres, le ha dicho que se trata de una práctica peligrosa.

De hecho, como señaló Lieberman<sup>94</sup>, “nuestros cerebros están diseñados para dejarse influir por los demás”. Es decir, los pacientes están predispuestos a creer en las explicaciones del clínico, sobre todo si éste se percibe como competente y experto, y el paciente confía en que el terapeuta actúa en su propio interés. Como se muestra en la Figura 1, las expectativas son creadas por las dimensiones de “calidez” y “competencia” de la conceptualización de Howe et al<sup>91</sup>. La atención a la forma en que el clínico informa al paciente sobre el trastorno y la persuasión de la explicación del tratamiento que se le va a administrar son aspectos críticos de la atención a la salud mental.

## La vía ESPECÍFICA

En diversos grados, los ingredientes específicos de la salud mental y, en general, los tratamientos médicos, tienen efecto sobre los trastornos. Tanto para los medicamentos psicotrópicos como para las psicoterapias, existe un debate sobre la magnitud de este efecto<sup>44,127,128</sup>. Este debate es ortogonal a la discusión sobre la alianza, ya que la alianza es necesaria en la mayoría de los casos para que se produzcan los efectos específicos. Sin un acuerdo sobre los objetivos y tareas de la terapia, así como una relación de confianza, es poco probable, o menos probable, que el paciente se comprometa y cumpla con el tratamiento.

En medicina, hay evidencia de que la comunicación del médico está asociada con la adherencia del paciente al tratamiento<sup>129,130</sup>. En el esquema de la Figura 1, se conjetura que las expectativas median parcialmente en la relación entre las acciones del clínico y los efectos específicos. El acuerdo sobre las tareas de la terapia implica que el paciente cree que el tratamiento será efectivo, lo cual es esencialmente expectativas.

La distinción entre los efectos específicos y la alianza tiene una complicación que no se ha destacado hasta ahora. Hasta el momento, la alianza se ha tratado como una entidad estática –la medición de la alianza en un momento determinado se asocia con síntomas, digamos, en otro momento. Sin embargo, la alianza no es estacionaria, sino que oscila en el transcurso de una sesión, entre sesiones y en el curso de la terapia. Los enfoques psicodinámicos relacionales de la psicoterapia consideran la alianza un efecto específico, en el sentido de que el desarrollo de la alianza en el transcurso de la terapia es terapéutico en sí mismo<sup>52,131-133</sup>. El mecanismo principal es que las relaciones desordenadas subyacen a los trastornos mentales y que la creación de una relación sólida con el terapeuta es reparadora. Además, según esta escuela, en la terapia habrá inevitables interrupciones de la relación, a menudo deno-

minadas “rupturas”, debido a la dificultad del trabajo, y abordar estas cuestiones es terapéutico, ya que modela cómo se negocian los vínculos interpersonales fuertes.

Tanto si se está o no de acuerdo con este enfoque, está claro que reparar las rupturas en la alianza es fundamental, ya que los problemas no abordados provocarán una disminución del vínculo y del acuerdo sobre los objetivos y tareas de la terapia. Existe evidencia metaanalítica relativamente sólida de que “reparar las rupturas” en psicoterapia se asocia a mejores resultados<sup>131</sup>. Dichas reparaciones pueden ser abordadas renegociando los objetivos y tareas de la terapia o mediante la meta-comunicación sobre la relación entre paciente y médico<sup>131,133</sup>.

## Interdependencia de las vías

En las discusiones anteriores sobre la alianza y su relación con los resultados, queda claro que existen efectos recíprocos e interdependientes. Por ejemplo, con el tiempo, la alianza predice los síntomas posteriores, y el nivel de síntomas predice la alianza<sup>50</sup>. Asimismo, las expectativas reflejadas por el acuerdo sobre objetivos y tareas predicen los resultados finales, pero la alianza media los efectos de las expectativas de resultados al inicio de la terapia y los resultados finales<sup>48</sup>. Sentirse cuidado y comprendido por un clínico de confianza aumentará las expectativas. En la Figura 1, hemos mostrado varios efectos recursivos. Las vías hacia la curación se presentan como un medio para comprender la complejidad de cómo la alianza puede ser terapéutica.

## CONCLUSIONES

La alianza, un concepto que se originó con el análisis de Bordin<sup>1</sup> en 1979, ha sido generalmente aceptada y empíricamente establecida en psicoterapia y, como predijo Bordin, ahora se reconoce como factor terapéutico en cualquier entorno de curación. Un paciente que tiene un profesional clínico cálido, comprensivo, afectuoso y empático, y que percibe que el tratamiento ofrecido por el clínico mejorará efectivamente el malestar y restaurará la salud, tendrá mejores resultados en el tratamiento. Comprender cómo funciona la alianza y utilizar las habilidades interpersonales necesarias para producir una alianza sólida mejorará los resultados, en psicoterapia, en otros cuidados de salud mental y, muy probablemente, en todos los contextos de curación.

A pesar de que la investigación sobre la alianza es bastante extensa, hay una serie de áreas que necesitan mayor exploración. Hay evidencia indicativa de que un conjunto de habilidades interpersonales facilitadoras demostradas por el terapeuta en situaciones interpersonales complejas crea alianzas más fuertes y mejores resultados. Sin embargo, es necesario seguir investigando cómo deben aplicarse estas habilidades en diferentes contextos y con diferentes pacientes. Es importante ser consciente de que algunos pacientes responderán de forma diferente a la misma acción terapéutica. Un paciente con problemas de apego, que tiene dificultades para descodificar las emociones en situaciones interpersonales o que es culturalmente diferente del profesional clínico, puede responder de forma diferente a lo que el clínico suele esperar.

Quedaba fuera del alcance de este trabajo debatir si las habilidades interpersonales *nacen* o se *hacen*. Hay evidencia que indica que las habilidades interpersonales de los estudiantes de psicote-

rapia al principio de la formación predicen los resultados varios años después<sup>58,60</sup>, lo que sugiere que estas habilidades se forman antes de que un individuo reciba formación para la práctica profesional. Sin embargo, a partir de estudios sobre el desempeño de expertos<sup>134,135</sup>, también hay evidencia de que los terapeutas pueden practicar deliberadamente habilidades interpersonales y mejorar el rendimiento<sup>111,136-138</sup>.

La investigación y la atención clínica se han centrado principalmente en la alianza entre clínico y paciente en las interacciones cara a cara. Sin embargo, existen pruebas preliminares sobre la alianza de los pacientes con otros miembros del personal de la clínica, los sistemas de atención o el programa en los servicios mediados por internet. Los implicados en el diseño y la prestación de servicios de salud mental, ya sean presenciales o electrónicos, deberían prestar atención a cómo fortalecer la alianza para mejorar la calidad de la atención. La educación y la formación de los profesionales de la salud mental deben incorporar esfuerzos deliberados para utilizar lo que se sabe sobre la alianza, con el fin de fomentar el desarrollo de las habilidades interpersonales necesarias para que estos profesionales formen alianzas sólidas con una amplia gama de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bordin ES. The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. *Psychotherapy* 1979;16:252-60.
2. Sterba R. The fate of the ego in analytic therapy. *Int J Psychoanal* 1934;15:117-26.
3. Menninger KA. *Theory of psychoanalytic technique*. New York: Basic Books, 1958.
4. Greenson RR. *The technique and practice of psychoanalysis*. New York: International Universities, 1967.
5. Gelso CJ. The real relationship in a postmodern world: theoretical and empirical explorations. *Psychother Res* 2009;19:253-64.
6. Oddli HW, McLeod J, Nissen-Lie HA et al. Future orientation in successful therapies: expanding the concept of goal in the working alliance. *J Clin Psychol* 2021;77:1307-29.
7. Oddli HW, McLeod J, Reichelt S et al. Strategies used by experienced therapists to explore client goals in early sessions of psychotherapy. *Eur J Psychother Couns* 2014;16:245-66.
8. Yulish NE, Goldberg SB, Frost ND et al. The importance of problem-focused treatments: a meta-analysis of anxiety treatments. *Psychotherapy* 2017;54:321-38.
9. Wampold BE. *The great psychotherapy debate: model, methods, and findings*. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 2001.
10. Frank JD, Frank JB. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University, 1991.
11. Constantino MJ, Visla A, Coyne AE et al. A meta-analysis of the association between patients' early treatment outcome expectation and their posttreatment outcomes. *Psychotherapy* 2018;55:473-85.
12. Rogers CR. *Client-centered therapy*. Boston: Houghton Mifflin, 1951.
13. Hatcher RL, Barends AW. How a return to theory could help alliance research. *Psychotherapy* 2006;43:292-9.
14. Horvath AO, Luborsky L. The role of the therapeutic alliance in psychotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:561-73.
15. Luborsky L. Helping alliance in psychotherapy. In: Cleggorn JL (ed). *Successful psychotherapy*. New York: Brunner/Mazel, 1976:92-116.
16. Horvath AO. Research on the alliance: knowledge in search of a theory. *Psychother Res* 2017;28:499-516.
17. Kenny DA. *Interpersonal perception: the foundation of social relationships*. New York: Guilford, 2020.
18. Baumeister RF. *The cultural animal: human nature, meaning, and social life*. New York: Oxford University Press, 2005.
19. Falconier MK, Jackson JB, Hiplert P et al. Dyadic coping and relationship satisfaction: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2015;42:28-46.
20. Malloy TE. *Social relations modeling of behavior in dyads and groups*. London: Academic Press, 2018.



21. Kenny DA, Judd CM. Consequences of violating the independence assumption in analysis of variance. *Psychol Bull* 1986;99:422-31.
22. Huppert JD, Kivity Y, Cohen L et al. A pilot randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy versus attentional bias modification for social anxiety disorder: an examination of outcomes and theory-based mechanisms. *J Anxiety Disord* 2018;59:1-9.
23. Marmar CR, Horowitz MJ, Marziali E. The development of the therapeutic alliance rating system. In: Greenberg LS, Pinsof WM (eds). *Psychotherapeutic process: a research handbook*. New York: Guilford, 1986:367-90.
24. Alexander LB, Luborsky L. The Penn Helping Alliance Scales. In: Greenberg LS, Pinsof WM (eds). *Psychotherapeutic process: a research handbook*. New York: Guilford, 1986:325-56.
25. Suh CS, Strupp HH, O'Malley SS. The Vanderbilt process measures: the Psychotherapy Process Scale (VPPS) and the Negative Indicators Scale (VNIS). In: Greenberg LS, Pinsof WM (eds). *Psychotherapeutic process: a research handbook*. New York: Guilford, 1986:285-323.
26. Horvath AO, Greenberg LS. Development and validation of the Working Alliance Inventory. *J Couns Psychol* 1989;36:223-33.
27. Flückiger C, Horvath AO, Brandt H. The evolution of patients' concept of the alliance and its relation to outcome: a dynamic latent-class structural equation modeling approach. *J Couns Psychol* 2022;69:51-62.
28. Hoyt WT, Melby JN. Dependability of measurement in counseling psychology: an introduction to generalizability theory. *Couns Psychol* 1999;27:325-52.
29. Hamovitch EK, Choy-Brown M, Stanhope V. Person-centered care and the therapeutic alliance. *Community Ment Health J* 2018;54:951-8.
30. Horvath AO. An exploratory study of the working alliance: its measurement and relationship to therapy outcome. EdD Thesis, University of British Columbia, Vancouver, 1981.
31. Horvath AO, Symonds BD. Relation between working alliance and outcome in psychotherapy: a meta-analysis. *J Couns Psychol* 1991;38:139-49.
32. Martin DJ, Garske JP, Davis MK. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2000;68:438-50.
33. Horvath AO, Bedi RP. The alliance. In: Norcross JC (ed). *Psychotherapy relationships that work: therapist contributions and responsiveness to patients*. New York: Oxford University Press, 2002:37-69.
34. Horvath AO, Del Re AC, Flückiger C et al. Alliance in individual psychotherapy. *Psychotherapy* 2011;48:9-16.
35. Flückiger C, Del Re AC, Horvath AO et al. The alliance in adult psychotherapy: a meta-analytic synthesis. *Psychotherapy* 2018;55:316-40.
36. Karver MS, De Nadai AS, Monahan M et al. Meta-analysis of the prospective relation between alliance and outcome in child and adolescent psychotherapy. *Psychotherapy* 2018;55:341-55.
37. Friedlander ML, Escudero V, Welmers-van de Poll M et al. Meta-analysis of the alliance-outcome relation in couple and family therapy. *Psychotherapy* 2018;55:356-71.
38. Aildredge CT, Burlingame GM, Yang C et al. Alliance in group therapy: a meta-analysis. *Group Dyn* 2021;25:13-28.
39. Owen J, Adelson J, Budge S et al. Trajectories of change in psychotherapy. *J Clin Psychol* 2015;71:817-27.
40. Baldwin SA, Berkeljon A, Atkins DC et al. Rates of change in naturalistic psychotherapy: contrasting dose-effect and good-enough level models of change. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:203-11.
41. DeRubeis RJ, Brotman MA, Gibbons JC. A conceptual and methodological analysis of the nonspecifics argument. *Clin Psychol* 2005;12:174-83.
42. Tang TZ, DeRubeis RJ. Reconsidering rapid early response in cognitive behavioral therapy for depression. *Clin Psychol* 1999;6:283-8.
43. Ilardi SS, Craighead WE. The role of nonspecific factors in cognitive-behavior therapy for depression. *Clin Psychol* 1994;1:138-56.
44. Wampold BE, Imel ZE. *The great psychotherapy debate: the evidence for what makes psychotherapy work*, 2nd ed. New York: Routledge, 2015.
45. Flückiger C, Del Re AC, Wlodosch D et al. Assessing the alliance-outcome association adjusted for patient characteristics and treatment processes: a meta-analytic summary of direct comparisons. *J Couns Psychol* 2020;67:706-11.
46. Beard JIL, Delgadillo J. Early response to psychological therapy as a predictor of depression and anxiety treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2019;36:866-78.
47. Baier AL, Kline AC, Feeny NC. Therapeutic alliance as a mediator of change: a systematic review and evaluation of research. *Clin Psychol Rev* 2020;82:101921.
48. Constantino MJ, Coyne A, Goodwin BJ et al. Indirect effect of patient outcome expectation on improvement through alliance quality: a meta-analysis. *Psychother Res* 2021;31:711-25.
49. Curran PJ, Bauer DJ. The disaggregation of within-person and between-person effects in longitudinal models of change. *Annu Rev Psychol* 2011;62:583-619.
50. Flückiger C, Rubel JA, Del Re AC et al. The reciprocal relationship between alliance and early treatment symptoms: a two-stage individual participant data meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:829-43.
51. Baldwin SA, Wampold BE, Imel ZE. Untangling the alliance-outcome correlation: exploring the relative importance of therapist and patient variability in the alliance. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:842-52.
52. Zilcha-Mano S. Is the alliance really therapeutic? Revisiting this question in light of recent methodological advances. *Am Psychol* 2017;72:311-25.
53. Baldwin SA, Imel ZE. Therapist effects: finding and methods. In: Lambert MJ (ed). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley, 2013:258-97.
54. Wampold BE, Owen J. Therapist effects: history, methods, magnitude, and characteristics of effective therapists. In: Barkham M, Lutz W, Castonguay LG (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley, 2021:301-30.
55. Del Re AC, Flückiger C, Horvath AO et al. Therapist effects in the therapeutic alliance-outcome relationship: a restricted-maximum likelihood meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2012;32:642-9.
56. Del Re AC, Flückiger C, Horvath AO et al. Examining therapist effects in the alliance-outcome relationship: a multilevel meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2021;89:371-8.
57. Anderson T, Ogles BM, Patterson CL et al. Therapist effects: facilitative inter-personal skills as a predictor of therapist success. *J Clin Psychol* 2009;65:755-68.
58. Schöttke H, Flückiger C, Goldberg SB et al. Predicting psychotherapy outcome based on therapist interpersonal skills: a five-year longitudinal study of a therapist assessment protocol. *Psychother Res* 2017;27:642-52.
59. Anderson T, Crowley MEG, Himawan L et al. Therapist facilitative interpersonal skills and training status: a randomized clinical trial on alliance and outcome. *Psychother Res* 2016;26:511-29.
60. Anderson T, McClintock AS, Himawan L et al. A prospective study of therapist facilitative interpersonal skills as a predictor of treatment outcome. *J Consult Clin Psychol* 2016;84:57-66.
61. Webb CA, DeRubeis RJ, Amsterdam JA et al. Two aspects of the therapeutic alliance: differential relations with depressive symptom change. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:279-83.
62. Hagen K, Solem S, Opstad HB et al. Therapist variability in the task/goal dimension of the early working alliance predicts outcome in exposure and response prevention treatment for obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropsychiatry* 2016;13:94-9.
63. Ulvenes PG, Berggraf L, Hoffart A et al. Different processes for different therapies: therapist actions, therapeutic bond, and outcome. *Psychotherapy* 2012;49:291-302.
64. Krebs P, Norcross JC, Nicholson JM et al. Stages of change and psychotherapy outcomes: a review and meta-analysis. *J Clin Psychol* 2018;74:1964-79.
65. Vrabel KR, Ulvenes PG, Wampold BE. Alliance and symptom improvement in inpatient treatment for eating disorder patients: a study of within-patient processes. *Int J Eat Disord* 2015;48:1113-21.
66. Flückiger C, Del Re AC, Horvath AO et al. Substance use disorders and racial/ethnic minorities matter: a meta-analytic examination of the relation between alliance and outcome. *J Couns Psychol* 2013;60:610-6.
67. Brown A, Mountford VA, Waller G. Is the therapeutic alliance overvalued in the treatment of eating disorders? *Int J Eat Disord* 2013;46:779-82.
68. Graves TA, Tabri N, Thompson-Brenner H et al. A meta-analysis of the relation between therapeutic alliance and treatment outcome in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2017;50:323-40.
69. Miller WR. Sacred cows and greener pastures: reflections from 40 years in addiction research. *Alcohol Treat Q* 2016;34:92-115.
70. Moyers TR, Miller WR, Hendrickson SML. How does motivational interviewing work? Therapist interpersonal skill predicts client involvement within motivational interviewing sessions. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:590-8.
71. Westra HA, Norouzian N. Using motivational interviewing to manage process markers of ambivalence and resistance in cognitive behavioral therapy. *Cogn Ther Res* 2018;42:193-203.
72. Owen J, Imel Z, Tao KW et al. Cultural ruptures in short-term therapy: working alliance as a mediator between clients' perceptions of microaggressions and therapy outcomes. *Couns Psychother Res* 2011;11:204-12.

73. Zimmermann D, Wampold BE, Rubel JA et al. The influence of extra-therapeutic social support on the association between therapeutic bond and treatment outcome. *Psychother Res* 2021;31:726-36.
74. Wampold BE. Healing in a social context: the importance of clinician and patient relationship. *Front Pain Res* 2021;2:684768.
75. Miller FG, Colloca L, Kaptchuk TJ. The placebo effect: illness and interpersonal healing. *Perspect Biol Med* 2009;52:518-39.
76. Di Blasi Z, Harkness E, Ernst E et al. Influence of context effects on health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2001;357:757-62.
77. Moerman DE, Jones WB. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann Int Med* 2002;136:471-6.
78. Ashar YK, Chang LJ, Wager TD. Brain mechanisms of the placebo effect: an affective appraisal account. *Annu Rev Clin Psychol* 2017;13:73-98.
79. Benedetti F. Placebo effects: understanding the other side of medical care, 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2021.
80. Price DP, Finniss DG, Benedetti F. A comprehensive review of the placebo effect: recent advances and current thought. *Annu Rev Psychol* 2008;59:565-90.
81. Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:33-60.
82. Kelley JM, Kraf-Todd G, Schapira L et al. The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9:e94207.
83. Grünbaum A. The placebo concept. *Behav Res Ther* 1981;19:157-67.
84. Kam-Hansen S, Jakubowski N, Kelly JM et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med* 2014;6:218ra5.
85. Gaab J, Kossowski J, Ehlert U et al. Effects and components of placebos with a psychological treatment rationale – three randomized-controlled studies. *Sci Rep* 2019;9:1421.
86. Liberman BL. The role of mastery in psychotherapy: maintenance of improvement and prescriptive change. In: Frank JD, Hohen-Saric R, Imber SD et al (eds). *Effective ingredients of successful psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University, 1978:35-72.
87. Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:1859-69.
88. Kaptchuk TJ, Kelly JM, Conboy LA et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
89. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS et al. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2009;71:789-97.
90. Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M et al. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: an experimental controlled study. *Phys Ther* 2014;94:477-89.
91. Howe LC, Leibowitz KA, Crum AJ. When your doctor “gets it” and “gets you”: the critical role of competence and warmth in the patient-provider interaction. *Front Psychiatry* 2019;10:475.
92. Howe LC, Goyer JP, Crum AJ. Harnessing the placebo effect: exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychol* 2017;36:1074-82.
93. Czerniak E, Biegon A, Ziv A et al. Manipulating the placebo response in experimental pain by altering doctor’s performance style. *Front Psychol* 2016;7:874.
94. Lieberman MD. *Social: why our brains are wired to connect*. New York: Crown Publishing Group, 2013.
95. Geers AL, Briñol P, Vogel A et al. The application of persuasion theory to placebo effects. *Int Rev Neurobiol* 2018;138:113-36.
96. Petty RE, Briñol P. The elaboration likelihood and metacognitive models of attitudes. Implications for prejudice, the self, and beyond. In: Sherman JW, Gawronski B, Trope Y (eds). *Dual-process theories of the social mind*. New York: Guilford, 2013:172-87.
97. Frank JB, Wampold BE. *Persuasion and healing*, 4th ed. Baltimore: Johns Hopkins University (in press).
98. Frank JD. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*, 2th ed. Baltimore: Johns Hopkins University, 1973.
99. Frank JD. *Persuasion and healing: a comparative study of psychotherapy*. Baltimore: Johns Hopkins University, 1961.
100. Norcross JC, Lambert MJ (eds). *Psychotherapy relationships that work*, Vol. 1: Evidence-based therapist contributions, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2019.
101. Finsrud I, Nissen-Lie, HA, Vrabel K et al. It’s the therapist and the treatment: the structure of common therapeutic relationship factors. *Psychother Res* 2022;32:139-50.
102. Wampold BE. How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry* 2015;14:270-7.
103. Elkin I, Parloff MB, Hadley et al. NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: background and research plan. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:305-16.
104. Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971-82.
105. McKay KM, Imel ZE, Wampold BE. Psychiatrist effects in the psychopharmacological treatment of depression. *J Affect Disord* 2006;16:236-42.
106. 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.
107. Zalaznik D, Strauss AY, Halaj A et al. Patient alliance with the program predicts treatment outcomes whereas alliance with the therapist predicts adherence in internet-based therapy for panic disorder. *Psychother Res* 2021;31: 1022-35.
108. Kaiser J, Hanschmidt F, Kersting A. The association between therapeutic alliance and outcome in internet-based psychological interventions: a meta-analysis. *Comp Hum Behav* 2021;114:106512.
109. Wampold BE, Brown GS. Estimating therapist variability: a naturalistic study of outcomes in managed care. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:914-23.
110. Falkenström F, Grant J, Holmqvist R. Review of organizational effects on the outcome of mental health treatments. *Psychother Res* 2018;28:76-90.
111. Goldberg SB, Babins-Wagner R, Rousmaniere T et al. Creating a climate for therapist improvement: a case study of an agency focused on outcomes and deliberate practice. *Psychotherapy* 2016;53:367-75.
112. Wilson EO. *On human nature*. Cambridge: Harvard University Press, 1978.
113. Wilson EO. *The social conquest of earth*. New York: Liveright, 2012.
114. Cacioppo S, Cacioppo JT. Decoding the invisible forces of social connections. *Front Integr Neurosci* 2012;6:51.
115. Holt-Lunstad J, Robles TF, Sbarra DA. Advancing social connection as a public health priority in the United States. *Am Psychol* 2017;72:517-30.
116. Butler EA, Randall AK. Emotional coregulation in close relationships. *Emot Rev* 2013;5:202-10.
117. Reeck C, Ames DR, Ochsner KN. The social regulation of emotion: an integrative, cross-disciplinary model. *Trends Cogn Sci* 2016;20:47-63.
118. Williams WC, Morelli SA, Ong DC et al. Interpersonal emotion regulation: implications for affiliation, perceived support, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol* 2018;115:224-54.
119. Coan JA, Schaefer HS, Davidson RJ. Lending a hand: social regulation of the neural response to threat. *Psychol Sci* 2006;17:1032-9.
120. Soma CS, Baucom BRW, Xiao B et al. Coregulation of therapist and client emotion during psychotherapy. *Psychother Res* 2020;30:591-603.
121. Wieder G, Wiltshire TJ. Investigating coregulation of emotional arousal during exposure-based CBT using vocal encoding and actor-partner interdependence models. *J Consult Clin Psychol* 2020;67:337-48.
122. Decety J, Fotopoulou A. Why empathy has a beneficial impact on others in medicine: unifying theories. *Front Behav Neurosci* 2015;8:457.
123. Kirsch I. *How expectancies shape experience*. Washington: American Psychological Association, 1999.
124. Nitschke JB, Dixon GE, Sarinopoulos I et al. Altering expectancy dampens neural response to aversive taste in primary taste cortex. *Nat Neurosci* 2006;9:435-42.
125. Sarinopoulos I, Dixon GE, Short SJ et al. Brain mechanisms of expectation associated with insula and amygdala response to aversive taste: implications for placebo. *Brain Behav Immun* 2006;20:120-32.
126. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety. *Front Psychiatry* 2019;10:407.
127. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
128. Kirsch I, Moore TJ, Scoboria A et al. The emperor’s new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the U.S. Food and Drug Administration. *Prev Treat* 2002;5:23.
129. Stavropoulou C. Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: evidence from a European survey. *Patient Educ Couns* 2011;83:7-13.
130. Zolnierok KBT, DiMatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009;47:826-34.
131. Eubanks CF, Muran JC, Safran JD. Alliance rupture repair: a meta-analysis. *Psychotherapy* 2018;55:508-19.
132. Zilcha-Mano S, Muran JC, Eubanks CF et al. Not just a non-specific factor: moderators of the effect of within- and between-clients alliance on outcome in CBT. *Cogn Ther Res* 2018;42:146-58.

133. Safran JD, Muran JC. *Negotiating the therapeutic alliance*. New York: Guilford, 2000.
134. Ericsson KA, Krampe RT, Tesch-Römer C. The role of deliberate practice in the acquisition of expert performance. *Psychol Rev* 1993;100:363-406.
135. Ericsson KA, Lehmann AC. Expert and exceptional performance: evidence of maximal adaptation to task constraints. *Annu Rev Psychol* 1996;47:273-305.
136. Rousmaniere T. *Deliberate practice for psychoherapists: a guide to improving clinical effectiveness*. New York: Routledge, 2016.
137. Rousmaniere T, Goodyear R, Miller SD et al (eds). *The cycle of excellence: using deliberate practice to improve supervision and training*. Hoboken: Wiley, 2017.
138. Chow DL, Miller SD, Seidel JA et al. The role of deliberate practice in the development of highly effective psychotherapists. *Psychotherapy* 2015; 52:337-45.

DOI:10.1002/wps.21035

## Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ): desarrollando herramientas que permitan una intervención temprana en el estado de alto riesgo de psicosis

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que cursa con síntomas positivos, negativos y cognitivos, y figura entre las 15 principales causas de discapacidad en todo el mundo<sup>1</sup>. Los signos de riesgo de desarrollar esta enfermedad pueden aparecer meses o años antes del diagnóstico. Este periodo temprano, denominado estado de alto riesgo clínico (CHR, por sus siglas en inglés) para la psicosis, refleja un tiempo durante el cual se observan síntomas psicóticos atenuados, marcado deterioro en el funcionamiento social y de roles, comportamiento de búsqueda de ayuda y comorbilidad no psicótica. La intervención en el estado CHR puede prevenir futuras discapacidades relacionadas con la enfermedad<sup>2</sup>.

Los estudios longitudinales de individuos con CHR muestran que, a los dos años de seguimiento, aproximadamente el 20% evoluciona a psicosis<sup>3</sup>, 41% experimenta remisión<sup>4</sup>, pero muchos de los restantes presentan síntomas significativos y problemas de funcionamiento<sup>4</sup>. Se están llevando a cabo estudios para establecer calculadoras de riesgo y biomarcadores que puedan ayudar a identificar a los individuos con CHR que tienen más probabilidades de evolucionar a psicosis, pero se necesita más investigación a fin de desarrollar herramientas que utilicen información mecanicista para estratificar las poblaciones con CHR según los resultados clínicos previstos más allá de la psicosis<sup>5</sup>. La etapa CHR representa una oportunidad única para desarrollar intervenciones guiadas por dichas herramientas, centradas en reducir la evolución a psicosis y mejorar los resultados funcionales a largo plazo.

Con el objetivo de capitalizar esta oportunidad, Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ) es una gran colaboración internacional para desarrollar algoritmos utilizando un conjunto de evaluaciones clínicas y cognitivas, biomarcadores multimodales y criterios de valoración clínicos que puedan predecir las trayectorias y los resultados de las personas con CHR y avanzar en las pruebas de intervenciones farmacológicas para las personas con CHR que lo necesiten. El objetivo es predecir con precisión qué individuos tienen más probabilidades de alcanzar la remisión, experimentar un episodio psicótico agudo o tener resultados intermedios que presenten síntomas psicóticos y/o del estado de ánimo atenuados persistentes junto con deterioro funcional. Los algoritmos tendrán el potencial de servir como indicadores tempranos de la eficacia del tratamiento en personas con CHR.

La asociación AMP SCZ, gestionada por la Fundación para los Institutos Nacionales de Salud (FNIH), reúne una amplia experiencia científica y regulatoria y la experiencia vivida de los socios: el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) de EE.UU., la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); la industria privada (Boehringer Ingelheim; Janssen Research & Development; Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization); organizaciones sin ánimo de lucro y de defensa de los pacientes (*American Psychiatric Association Foundation; National Alliance on Mental Illness; One Mind; Schizophrenia & Psychosis Action Alliance*); y una fundación benéfica (*Wellcome*). La asociación aportará 117,7 millones de USD durante 5 años (99,4 millones de USD del NIMH, 7,5 millones de USD de la industria y 10,8 millones de USD de orga-

nizaciones sin ánimo de lucro) para apoyar la implementación del programa.

El programa AMP SCZ está compuesto por dos Redes de Investigación –la *Psychosis-Risk Outcomes Network* (ProNET) en la Universidad de Yale, y el *Trajectories and Predictors in the CHR for Psychosis Population: Prediction Scientific Global Consortium* (PRESCIENT) en la Universidad de Melbourne/Orygen– y un Centro de Procesamiento, Análisis y Coordinación de Datos (DPACC) en la Facultad de Medicina de Harvard<sup>6</sup>. ProNET y PRESCIENT forman una red de investigación armonizada centrada en individuos con CHR: identifican marcadores biológicos, criterios de valoración clínicos y otras medidas que predicen la trayectoria de la enfermedad y los resultados para este grupo. El DPACC es responsable de gestionar, procesar, difundir, archivar y analizar los datos de AMP SCZ, que se difundirán rápidamente y se pondrán a disposición de todos los investigadores cualificados y del público en el Archivo de Datos del NIMH<sup>7</sup>.

La red de investigación AMP SCZ reclutará una gran cohorte (N=1.977) de individuos entre 12 y 30 años que cumplan los criterios de CHR –basados en la entrevista *Positive SYmptoms for CAARMS Harmonized with SIPS* (PSYCHS), un nuevo instrumento psicométrico para definir el CHR y los resultados asociados– y controles sanos (N=640) en 42 centros de 14 países (EE.UU., Canadá, Reino Unido, España, Italia, Suiza, Países Bajos, Alemania, Dinamarca, Australia, Singapur, Corea del Sur, Chile y China). Los participantes con CHR completarán el cribado, las evaluaciones basales y una batería de evaluaciones de seguimiento a lo largo de 24 meses. Los controles sanos completarán el cribado y las evaluaciones basales, y un subconjunto (aproximadamente 5 por ciento) completará las citas de los meses 2, 12 y 24.

La cohorte CHR y los controles sanos serán evaluados con un conjunto básico de medidas al inicio y 2 meses después del inicio, con evaluaciones adicionales completadas en otros puntos temporales. Los individuos con CHR serán evaluados longitudinalmente durante un máximo de 2 años. Las personas que desarrollen su primer episodio de psicosis (casos “convertidos”) en el transcurso de su participación en el estudio continuarán su seguimiento y evaluación según lo programado. Las medidas incluirán evaluaciones clínicas y cognitivas; de neurofisiología, neuroimagen, biomarcadores genéticos y en fluidos; de habla y expresión facial (grabación de audio/vídeo); y evaluaciones digitales<sup>8</sup>.

Las evaluaciones digitales recogerán datos activos (p. ej., encuesta diaria sobre interacciones sociales y sentimientos de conexión) y pasivos (p. ej., tiempo dedicado a dormir, número de mensajes de texto y llamadas telefónicas recibidas o realizadas; tiempo que los participantes pasan en espacios verdes, en casa, en la escuela, haciendo ejercicio, visitas de terapia y relaciones sociales), junto con una evaluación automatizada del funcionamiento social y comunitario a partir de datos del sistema de posicionamiento global (GPS). A través de las medidas digitales, AMP SCZ podrá evaluar los datos bio-psico-sociales de los individuos con CHR y dilucidar su papel en gestionar trayectorias que podrían ser objeto de intervenciones psicosociales.

El criterio principal de valoración de interés es la evolución a psicosis a los 24 meses de seguimiento, según los criterios de umbral de psicosis del PSYCHS. Los criterios de valoración clínicos secundarios de interés son la remisión o recuperación del estado CHR, y la no conversión/no remisión. Los resultados clínicos de interés abarcan múltiples dominios, como síntomas positivos atenuados, estado de ánimo y ansiedad, funcionamiento psicosocial y síntomas negativos persistentes<sup>8</sup>.

Los datos de biomarcadores recogidos por ProNET y PRESCIENT serán analizados por el DPACC para desarrollar modelos de predicción multimodal y calculadoras de riesgo basándose en los recientes avances teóricos y metodológicos (p. ej., predicción dinámica, modelado multimodal probabilístico). Estos modelos aprovecharán los modelos de predicción existentes en el campo<sup>9</sup> y guiarán la selección y estratificación de los participantes con CHR para futuros ensayos clínicos basados en el criterio principal de valoración de interés. Por ejemplo, la estratificación puede identificar un subgrupo de participantes con CHR que corren mayor riesgo de desarrollar psicosis que el resto.

Las herramientas desarrolladas pueden tener utilidad clínica en la toma de decisiones sobre la intensificación o reducción de las intervenciones a medida que se evalúa el riesgo a lo largo del tiempo (trayectoria clínica, respuesta al tratamiento) y en respuesta a la información aportada de los biomarcadores. Algunas herramientas, como las calculadoras de riesgo, darán prioridad a los biomarcadores menos invasivos y más fácilmente disponibles para la predicción, con el fin de habilitar herramientas clínicas que puedan utilizarse en entornos comunitarios y sean más tolerables por los participantes. Los nuevos modelos de predicción generados para el conjunto de datos de AMP SCZ se probarán utilizando enfoques de validación cruzada diseñados para mejorar la generalización de los algoritmos derivados a otras cohortes con CHR.

Al integrar los puntos fuertes de múltiples partes interesadas internacionales, compartir abiertamente los descubrimientos e impulsar la investigación futura, el programa AMP SCZ tiene como objetivo catalizar los avances en el conocimiento sobre la población con CHR para permitir la intervención en las fases más tempranas de la esquizofrenia, con el objetivo de maximizar los resultados funcionales de los pacientes con CHR.

## Evaluación crítica de las guías NICE para el tratamiento de la depresión

El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) del Reino Unido ha actualizado recientemente sus recomendaciones para el tratamiento de la depresión<sup>1</sup>. Este documento tiene muchos puntos fuertes, como la meticulosa documentación del proceso; las revisiones sistemáticas, metaanálisis y análisis de coste-efectividad; y la inclusión de comentarios de las partes interesadas que contribuyen a las directrices. Aquí intentamos hacer una evaluación crítica constructiva de las áreas en las que es factible introducir mejoras en el futuro, tanto para esta como para otras iniciativas similares, centrándonos especialmente en las psicoterapias para la depresión.

En primer lugar, observamos que los métodos y análisis de las guías NICE no se sometieron a una revisión externa formal por pares para ninguna de las preguntas abordadas. Se agradece que se pidan comentarios a las partes interesadas, pero es poco probable que sea igualmente riguroso, dejando en manos del comité de la guía la forma de considerar estos comentarios. Se recomienda la

**Linda S. Brady<sup>1</sup>, Carlos A. Larrauri<sup>2</sup>,  
Comité Directivo de AMP SCZ**

<sup>1</sup>National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA; <sup>2</sup>National Alliance on Mental Illness, Arlington, VA, USA

El Comité Directivo de AMP SCZ está integrado por E. Appelmans, R. Benabou, L. Bilsland, T. Brister, F. ButlenDucuing, M.C. Davis, K. Duckworth, G.K. Farber, B.A. Fischer, S. Frangou, S.T. Garcia, N. Gogtay, S. Gopal, R.K. Heinszen, W. Horton, B.R. Johnson, P.S. Joshi, N.I. Keren, S.H. Lisanby, G. Pandina, S.E. Roth, M. Sand, A.J. Savitz, B. Staglin, M. Tomé, E. Velthorst, D. Wholley, y J.A. Gordon. La lista completa de centros participantes e investigadores del estudio puede consultarse en [ampscz.org](https://ampscz.org). Los datos de AMP SCZ se conservan en el Archivo de Datos del NIMH y están disponibles en [nda.nih.gov/ampscz](https://nda.nih.gov/ampscz). Las opiniones expresadas en este documento son personales de los autores y no deben entenderse ni citarse como realizadas en nombre de la Agencia Europea del Medicamento o de alguno de sus comités o grupos de trabajo, ni como reflejo de su posicionamiento. Los autores agradecen las contribuciones fundamentales de W.Z. Potter a las versiones anteriores del plan de investigación de AMP SCZ. También agradecen a S. Morris y L. Rowland su liderazgo programático de las Redes de Investigación de AMP SCZ; a A. Wijtenburg sus esfuerzos en apoyo del instrumento PSYCHS armonizado; y a J. Pevsner, M. Zhan, R. Beer y S. Vaziri su liderazgo programático del Centro Coordinador de Procesamiento y Análisis de Datos de AMP SCZ.

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet* 2020;396:1204-22.
2. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
3. Salazar de Pablo G, Radua J, Pereira J et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:970-8.
4. Salazar de Pablo G, Besana F, Arienti V et al. *EClinicalMedicine* 2021;36:100909.
5. Polari A, Yuen HP, Amminger P et al. *Early Interv Psychiatry* 2021;5:642-51.
6. Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia. <https://www.ampscz.org/about/networks-coordination>.
7. NIMH Data Archive. <https://www.ampscz.org/scientists/data>.
8. Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia. <https://www.ampscz.org/scientists/design>.
9. Worthington MA, Cannon TD. *Front Psychiatry* 2021;12:770774.

DOI:10.1002/wps.21038

*(Brady LS, Larrauri CA; AMP SCZ Steering Committee. Accelerating Medicines Partnership® Schizophrenia (AMP® SCZ): developing tools to enable early intervention in the psychosis high risk state. World Psychiatry 2023;22:42-43)*

revisión externa por pares como estándar de calidad predeterminado para las pautas de tratamiento<sup>2</sup>.

Además, los protocolos de estudio se preregistraron solo para algunas afecciones (p. ej., para nuevos episodios de depresión y depresión resistente al tratamiento), pero no para otras (incluida la depresión crónica, depresión con trastorno de personalidad y depresión psicótica). El preregistro debería establecerse como un estándar predeterminado en las pautas para todas las afecciones revisadas.

Para el análisis primario relativo a nuevos episodios de depresión, se optó por el metaanálisis en red (NMA)<sup>1</sup>. El NMA tiene la ventaja de incorporar tanto pruebas directas como indirectas, pero deben cumplirse complejos supuestos y el nivel de la evidencia aportada sigue siendo objeto de debate<sup>3</sup>. Por estas razones, los resultados del NMA y las inferencias derivadas requieren precaución adicional.

Para la clasificación de los tratamientos, el comité de la guía se centró principalmente en las magnitudes de efecto de las comparaciones de tratamientos del NMA con placebo o con el tratamiento

habitual, y comparó estas magnitudes de efecto entre los tratamientos. A partir de estas comparaciones, el comité concluyó que algunos tratamientos parecían ser “más efectivos” que otros<sup>1</sup>. Sin embargo, para la mayoría de los tratamientos, las diferencias entre las magnitudes de efecto de los tratamientos y los controles estaban por debajo de la diferencia mínima clínicamente significativa definida por el comité (diferencia media estandarizada, DME > 0,5 o ≤ 0,5)<sup>1</sup>. Esto se aplica a las comparaciones entre terapia cognitiva individual o cognitivo-conductual (TC/TCC), terapia interpersonal individual (TIP), resolución individual de problemas, psicoterapia psicodinámica individual a corto plazo (STPP) y activación del comportamiento grupal. Por lo tanto, con sólo sutiles diferencias en la magnitud del efecto, la clasificación del tratamiento conlleva una gran incertidumbre. Además, debe evitarse asumir diferencias entre dos tratamientos si uno de ellos muestra descriptivamente una magnitud de efecto mayor que el otro en comparación con una condición de control, sin compararlos directamente<sup>4</sup>.

El comité de la guía informó sobre comparaciones directas de tratamientos activos sólo en un suplemento. Estas comparaciones muestran que, en la depresión más grave, las diferencias entre la terapia conductual individual, TCC individual, TIP individual y STPP individual no son estadística ni clínicamente significativas (DME < 0,50)<sup>1</sup>. En la depresión menos grave, solo se encontraron pocas diferencias clínicamente significativas: por ejemplo, en una comparación por pares, la STPP fue estadística y clínicamente significativamente superior al asesoramiento psicológico (DME = -0,61; IC 95%: -1,05 a -0,17), pero se clasificó por debajo del asesoramiento.

Por lo tanto, las conclusiones del comité sobre las diferencias de eficacia entre los tratamientos activos no son consistentes con sus propias comparaciones directas. Tampoco son compatibles con la evidencia independiente revisada por pares de que no existen diferencias sustanciales de eficacia entre las psicoterapias<sup>5</sup>. El comité, sin embargo, interpretó erróneamente esta evidencia independiente<sup>5</sup> como una confirmación de su clasificación de tratamientos<sup>1, B, p. 165</sup>. En resumen, es necesario predefinir los procedimientos para la clasificación de los tratamientos, y no deben exagerarse las diferencias sutiles por debajo del umbral de valores clínicamente significativos.

En principio, es necesario controlar las posibles lealtades y conflictos de intereses<sup>2</sup>, por ejemplo, incluyendo a metodólogos, pacientes y expertos en distintos campos, y limitando la participación de especialistas en la materia a una función de consulta<sup>6</sup>. También es esencial evitar el apilamiento, garantizando que los desarrolladores de la guía no tengan una representación excesiva de partidarios en una u otra modalidad de tratamiento<sup>6</sup>.

El comité de la guía basó la jerarquía de las recomendaciones terapéuticas tanto en la eficacia como en la rentabilidad, lo que resulta útil para tratar de optimizar el uso de tratamientos en afecciones con alta prevalencia<sup>1</sup>. Sin embargo, en lo que respecta a la relación coste-eficacia, se echa en falta la revisión por pares y la preinscripción. Además, la literatura sobre rentabilidad está notoriamente repleta de sesgos. Esto complica aún más las cosas en un campo como la depresión, en el que los estudios primarios también suelen estar sesgados (p. ej., el sesgo del patrocinador en los ensayos de farmacoterapia y el sesgo de lealtad en los ensayos de psicoterapia). Además, los estudios utilizados por el comité para el análisis de coste-efectividad no cubrían todos los tipos de tratamiento relevantes. Para los no cubiertos, no está claro si las estimaciones de coste-efectividad son válidas. Los análisis adicionales de coste-efectividad encargados por el comité se basaron en que las magnitudes de efecto de tratamiento-control del NMA que se muestran arriba son cuestionables, lo que limita aún más la clasificación de tratamientos derivada.

Otro reto es determinar si las extrapolaciones de nuevos episodios de depresión a otras afecciones son válidas, cuando no hay ninguna evidencia sólida para estas otras categorías de depresión. Por ejemplo, en la depresión con trastorno de personalidad, el comité recomienda combinar antidepresivos y psicoterapia. Para la elección entre psicoterapias, se remite a los lectores a los tratamientos para nuevos episodios de depresión. Así, para los pacientes que no responden suficientemente a la farmacoterapia sola, se recomienda como opción cambiar a las psicoterapias enumeradas para nuevos episodios de depresión más grave. Sin embargo, al revisar los nuevos episodios de depresión, el comité excluyó la depresión con trastorno de personalidad y la depresión resistente al tratamiento. En consecuencia, la clasificación del comité de psicoterapias para nuevos episodios de depresión puede no ser válida para estas otras afecciones. Finalmente, para la rentabilidad de la depresión crónica y la depresión con trastorno de personalidad, el comité también utilizó los datos económicos para nuevos episodios de depresión.

Otro problema fue que el comité de la guía consideró que la calidad de los estudios era bastante baja. El comité intentó ajustar los resultados en función del sesgo, pero no se llevó a cabo un análisis de umbral registrado previamente para evaluar la confianza en las recomendaciones. La calidad de la evidencia se evaluó de forma narrativa utilizando el sistema GRADE, pero sin evaluar la confianza. La evaluación de la confianza en la evidencia es esencial para las guías<sup>6</sup>.

El comité también establece una distinción arbitraria entre las formas más complejas de depresión, que no sólo reduce la generalización a la práctica clínica, sino que parece haber llevado a la exclusión de estudios relevantes. Los ensayos controlados aleatorizados disponibles no han distinguido claramente entre depresión crónica y depresión resistente al tratamiento. Para la depresión crónica, el comité recomienda TCC, antidepresivos o su combinación<sup>1</sup>. Sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta la evidencia para STPP y la terapia psicodinámica a largo plazo en la depresión resistente al tratamiento y en la depresión con trastorno de personalidad<sup>7,8</sup>, trastornos altamente asociados a la depresión crónica. Las guías deben evitar distinciones arbitrarias entre trastornos.

Además, el comité no tuvo suficientemente en cuenta las limitaciones de la evidencia disponible<sup>2</sup>, especialmente las limitadas tasas de remisión (alrededor del 30%) de las psicoterapias a corto plazo (4-20 sesiones), con DME de 0,309. Para agravar este problema, la mayoría de las magnitudes de efecto de los tratamientos a corto plazo no son estables durante el seguimiento<sup>1</sup>. Especialmente en el caso de la depresión crónica, las tasas de éxito pueden mejorar con tratamientos a más largo plazo<sup>9</sup>. Sin embargo, el comité sólo consideró los tratamientos a largo plazo como opción para la depresión con trastornos de personalidad.

Finalmente, falta un vínculo explícito entre la evidencia y las recomendaciones<sup>2</sup>. Reconocemos que la evidencia en este campo es incierta, y esta puede ser la razón por la que el comité encontró “difícil... vincular las recomendaciones directamente a los resultados del NMA”<sup>1, B, pp. 48, 66</sup>, y basó sus recomendaciones en última instancia en la “experiencia clínica”<sup>1, B, p. 66</sup>. Sin embargo, no está claro si la experiencia clínica puede ofrecer alguna orientación sólida cuando las diferencias de tratamiento son modestas, la incertidumbre es alta y el sesgo es sustancial. Las guías deben admitir plenamente esta incertidumbre y evitar recomendaciones demasiado simplificadas y demasiado confiadas<sup>6</sup>.

**Falk Leichsenring<sup>1,2</sup>, Christiane Steinert<sup>3</sup>, Felicitas Rost<sup>4</sup>, Allan Abbass<sup>5</sup>, Nikolas Heim<sup>3</sup>, John P.A. Ioannidis<sup>6-10</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Giessen, Giessen, Germany; <sup>2</sup>Department of Psychosomatics and Psychotherapy, University of Rostock, Rostock, Germany; <sup>3</sup>International Psychoanalytic University, Berlin, Germany; <sup>4</sup>Tavistock and Portman NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>5</sup>Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; <sup>6</sup>Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>7</sup>Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>8</sup>Department of Biomedical Data Science, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>9</sup>Department of Statistics, Stanford University School of Humanities and Sciences, Stanford, CA, USA; <sup>10</sup>Meta-Research Innovation Center at Stanford, Stanford, CA, USA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. [www.nice.org.uk/Guidance/ng222](http://www.nice.org.uk/Guidance/ng222).

2. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP et al. CMAJ 2010;182:E839-42.
3. Faltinsen EG, Storebo OJ, Jakobsen JC et al. BMJ Evid Based Med 2018;23:56-9.
4. Makin TR, Orban de Xivry JJ. Elife 2019;8:e48175.
5. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. World Psychiatry 2021;20:283-93.
6. Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD et al. BMJ 2013;347:f5535.
7. Fonagy P, Rost F, Carlyle JA et al. World Psychiatry 2015;14:312-21.
8. Abbass A, Town J, Driessen E. Psychiatry 2011;74:58-71.
9. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. World Psychiatry 2022;21:133-45.

DOI:10.1002/wps.21039

(Leichsenring F, Steinert C, Rost F, Abbass A, Heim N, Ioannidis JPA. A critical assessment of NICE guidelines for treatment of depression. *World Psychiatry* 2023;22:43-45)

## Ciberacoso: investigación de última generación

El ciberacoso, o la agresión repetitiva realizada a través de plataformas electrónicas con intención de hacer daño, es probablemente tan antiguo como el propio internet. El interés de la investigación en este comportamiento, denominado de diversas formas, también es relativamente antiguo, ya que la primera publicación sobre “acoso cibernético” apareció en la base de datos PubMed en 1999.

Más de dos décadas después, en general se conocen bien los contornos a grandes rasgos del problema, incluyendo su fenomenología, epidemiología, dimensiones de salud mental, relación con el suicidio y efectos desproporcionados sobre las minorías y las personas con problemas de desarrollo<sup>1</sup>. Sin embargo, aún queda mucho por estudiar. Aquí hacemos un llamamiento a una “próxima generación” de investigación que aborde algunas importantes lagunas de conocimiento, incluidas las relativas al autoacoso cibernético, el fenómeno acosador-víctima, el papel del espectador, el cierre de la brecha digital basada en la edad, los subtipos de ciberacoso y cómo evolucionan con la tecnología, las especificidades culturales del ciberacoso y, especialmente, la gestión de este comportamiento.

El “auto ciberacoso” o “autolesión digital”, definido como la publicación, envío u otro tipo de intercambio de contenido hiriente sobre uno mismo de forma anónima online, ha surgido como una nueva y preocupante manifestación del ciberacoso. Más que un fenómeno marginal, se cree que el auto ciberacoso afecta hasta al 6% de los estudiantes de secundaria y bachillerato<sup>2</sup>. ¿Se trata de un grito de auxilio de alguien que podría intentar autolesionarse “de verdad” o incluso suicidarse si no recibe tratamiento urgente? ¿Se trata de una “búsqueda de atención” para atraer tráfico de internet en un panorama de redes sociales muy congestionado en el que puede ser difícil hacerse notar y en el que los “likes” son la moneda de cambio de la autoestima? Es necesario investigar para caracterizar mejor el autoacoso cibernético, incluida su relación con la depresión y la autolesión y el suicidio fuera de internet.

El fenómeno acosador-víctima se refiere a la permeabilidad de los límites entre los roles, que puede hacer relativamente fácil que una víctima de ciberacoso se convierta en ciberacosador y viceversa. A diferencia del acoso tradicional, en el ciberacoso no son necesarios marcadores visibles de fuerza. Suponiendo que se conozca la identidad del ciberacosador, todo lo que necesitan las víctimas para contraatacar y convertirse ellas mismas en ciberacosadores es una plataforma digital y unos conocimientos digitales básicos. ¿Se sienten las víctimas de ciberacoso de alguna manera “empoderadas” por esta permeabilidad, como algunos expresan en entornos clínicos? Y el hecho de saber que los agresores pueden ser a su vez atacados, ¿tiene algún efecto disuasorio sobre ellos, o es la violencia bidireccional que puede resultar en una carrera sin paliativos hacia el abismo que deteriora aún más el bienestar?

¿Y el papel del espectador? Dependiendo de la plataforma, la audiencia que presencie un ataque de ciberacoso puede ser potencialmente ilimitada; los ataques que se vuelven virales son un ejemplo extremo de ello. Si bien esto puede magnificar la humillación infligida a la víctima, también introduce la posibilidad de reclutar transeúntes para proteger a las víctimas y contraatacar a los agresores. La investigación sobre cómo aprovechar a los transeúntes como parte de las intervenciones contra el ciberacoso tendría una gran utilidad para la gestión y la salud pública.

Una beca reciente ha llamado la atención sobre el ciberacoso más allá del grupo de edad de los jóvenes. Lo que se había denominado “la brecha digital”, que en este contexto se refiere a la idea de que los niños y adolescentes son más activos en internet y, por tanto, corren más riesgos, se ha reducido hasta el punto de que ahora parece existir un riesgo significativo de ciberacoso entre los estudiantes universitarios y quizá entre los adultos en general. El ciberacoso ya no es un problema de secundaria y bachillerato, como señala una encuesta patrocinada por las Naciones Unidas en 30 países que reclutó a casi 170.000 jóvenes de hasta 24 años y descubrió que el 33% de ellos habían sido víctimas de ese comportamiento<sup>3</sup>. Para proteger mejor contra el ciberacoso y aplicar intervenciones adecuadas a la edad, las nuevas investigaciones deberían delimitar mejor los límites superiores de la franja de edad de alto riesgo de ciberacoso, si es que existen.

Tampoco se han investigado suficientemente las dimensiones culturalmente específicas del ciberacoso. Los análisis de coautoría revelan que los estudios más influyentes sobre ciberacoso proceden de EE.UU., y que las 5 universidades con mayor productividad de publicaciones se encuentran en la Unión Europea<sup>4</sup>. Dada la diferente relación con la violencia en las distintas culturas y las divergentes definiciones y reacciones al trauma en todo el mundo, es esencial una perspectiva de investigación más amplia desde el punto de vista cultural para comprender mejor el impacto global del ciberacoso.

A medida que “alejamos el foco” e investigamos las distintas culturas, también deberíamos “acercar el foco” al comportamiento específico de ciberacoso. ¿Son todos los ataques de ciberacoso similares en términos de prevalencia, perfiles de agresor y víctima, consecuencias a corto y largo plazo y estrategias de gestión? Se han identificado varias formas de ciberacoso<sup>5</sup>, pero sus similitudes y diferencias requieren comentario, especialmente a medida que la tecnología sigue cambiando y surgen nuevas formas. Por consiguiente, en las investigaciones futuras se deberían comparar diversos comportamientos, como el ciberacoso, la “exclusión” (dejar deliberadamente de lado a alguien), el “doxing” (revelar información sensible sobre la víctima), el “fraping” (utilizar la cuenta de la víctima en las redes sociales para publicar contenidos inapropiados

en su nombre), el “enmascaramiento” (crear una identidad falsa con la que atacar a la víctima), el “flaming” (publicar insultos contra la víctima), y el ciberacoso sexual mediante el envío no consentido de mensajes de texto o imágenes sexuales. Para comprender y abordar mejor el ciberacoso, debemos explorar sus subtipos existentes – algunos de los cuales solo se han descrito en blogs– y, a medida que evoluciona la tecnología, sus formas emergentes.

Lo más urgente es poner remedio a la falta de acuerdo sobre las “mejores prácticas” para la gestión del ciberacoso. Es imperativo ampliar el acceso a la atención psiquiátrica y psicológica, dada la dimensión de salud mental del ciberacoso, así como una mejor comprensión de las intervenciones escolares, que siguen siendo el enfoque de gestión más popular.

Los datos procedentes de estudios escolares sugieren que los programas que adoptan un enfoque amplio y ecológico del clima escolar y que incluyen acciones específicas a nivel de alumno, profesor y familia son más efectivos que los que se imparten únicamente a través de planes de estudios o formación en habilidades sociales<sup>6</sup>. Sin embargo, la mejor evidencia metaanalítica para programas escolares demuestra sobre todo efectos a corto plazo<sup>7</sup>, mientras que los datos a largo plazo indican beneficios pequeños<sup>8</sup>. Además, el éxito parece más probable cuando los programas se centran específicamente en el ciberacoso y no en la prevención general de la violencia<sup>7</sup>, y cuando los imparten expertos en contenidos tecnológicos en lugar de profesores<sup>8</sup>. La evidencia también sugiere que los programas tienen más éxito cuando proporcionan apoyo informativo a través de modalidades interactivas (p. ej., tutoría entre iguales, juegos de rol, debates en grupo) y cuando fomentan la participación de las partes interesadas (p. ej., ofreciendo programas de formación de calidad para profesores, implicando a los padres en la implantación del programa)<sup>9</sup>.

Las futuras investigaciones sobre el manejo del ciberacoso deberían ampliar estos hallazgos y examinar cómo interactúa la

gestión con el proceso legislativo y con la aplicación de la ley cuando se trata de conductas ilegales, incluidas las violaciones de la intimidad y las amenazas graves.

Se ha aprendido mucho sobre el ciberacoso, pero aún queda mucho por explorar. Las lagunas de conocimiento son tanto más desafiantes cuanto que las tecnologías relacionadas con internet evolucionan a un ritmo vertiginoso y van revelando nuevas vulnerabilidades explotables. Si a esto añadimos la estadística ya citada de que nada menos que el 33% de los jóvenes de todo el mundo han sido víctimas de ciberacoso<sup>3</sup>, debería ser más urgente “mantenerse al día” e investigar algunas áreas poco estudiadas que son críticas para una comprensión más matizada del ciberacoso y su gestión eficaz.

**Elias Aboujaoude<sup>1</sup>, Matthew W. Savage<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; <sup>2</sup>School of Communication, San Diego State University, San Diego, CA, USA

1. Aboujaoude E, Savage MW, Starcevic VD et al. *J Adolesc Health* 2015;57:10-8.
2. Patchin JW, Hinduja S. *J Adolesc Health* 2017;61:761-6.
3. United Nations International Children’s Emergency Fund (UNICEF). More than a third of young people in 30 countries report being a victim of online bullying. <https://www.unicef.org>.
4. Peker A, Yalçın RU. *Front Commun* 2022;7:768494.
5. Slonje R, Smith PK, Frisén A. *Comput Hum Behav* 2013;29:26-32.
6. Cantone E, Piras AP, Vellante M et al. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2015;11(Suppl. 1 M4):58-76.
7. Polanin JR, Espelage DL, Grotzinger JK et al. *Prev Sci* 2022;23:439-54.
8. Ng ED, Chua J, Shorey S. *Trauma, Violence & Abuse* 2022;23:132-51.
9. Lan M, Law N, Pan Q. *Comput Hum Behav* 2022;130(Suppl. 1 M4):107200.

DOI:10.1002/wps.21040

(*Aboujaoude E, Savage MW. Cyberbullying: next-generation research. World Psychiatry* 2023;22:45–46)

## El papel de la ludificación en la salud mental digital

Ante las elevadas necesidades de salud mental insatisfechas y la sobrecarga de los sistemas de salud mental, son esenciales enfoques escalables para aumentar el uso de intervenciones basadas en la evidencia. Las aplicaciones para teléfonos inteligentes, las terapias electrónicas y otras intervenciones digitales resultan prometedoras en este sentido.

Las intervenciones digitales pueden ser efectivas para una serie de trastornos clínicos. Estas herramientas, particularmente las que pueden utilizarse sin apoyo clínico, pueden tener un alcance enorme<sup>1</sup>. Sin embargo, el optimismo inicial de que podrían colocarse online, ser utilizadas de forma óptima por quienes las necesitan y, por tanto, mejorar la salud mental de la población, no se ha hecho realidad. Tanto la adopción de herramientas como su uso continuado han sido a menudo decepcionantes<sup>1,2</sup>.

Se requieren esfuerzos más sofisticados, tanto en los *sistemas que rodean* las intervenciones digitales como en las *características de las propias* herramientas digitales. Entre las áreas prometedoras de los sistemas en torno a las herramientas se encuentran la mejora de los mensajes públicos, la formación de médicos y la integración de las herramientas en entornos clínicos, educativos o laborales<sup>1</sup>. En cuanto a la mejora de las propias intervenciones digitales, existe potencial para aumentar aún más el atractivo (de modo que la gente esté dispuesta a probar las herramientas), mejorar la facilidad de uso (abordando así la principal razón de la desconexión temprana en las aplicaciones) y mejorar la “adherencia”. Por “adherencia”

entendemos el grado en que la adhesión o el compromiso de los usuarios se ve favorecido por aspectos de la propia intervención, en vez de depender de su esfuerzo personal o de un apoyo externo. Una oportunidad clave tanto para el atractivo como para la adherencia es un mayor uso de la ludificación.

La ludificación se refiere al uso de características de los juegos en contextos que no son juegos como tales<sup>3,4</sup>. Entre las características más comunes se encuentran los pequeños retos alcanzables (a menudo orientados a objetivos mayores), la retroalimentación rápida o las recompensas, y la personalización. Otras características son la imprevisibilidad, la complejidad creciente, la narrativa, los temas o escenarios imaginarios, las oportunidades de elegir y explorar, y la interacción social o la competición<sup>3,4</sup>.

La ludificación puede permitir a los usuarios poner a prueba y ensayar habilidades en un entorno seguro pero receptivo, ofrecer motivación extrínseca y apoyar la motivación intrínseca (p. ej., al notar los progresos)<sup>3</sup>. A menudo incluye elementos de control por parte del usuario, apoyando un sentido de autonomía<sup>3</sup>, y puede facilitar una sensación de flujo o inmersión, importante para el disfrute y la atención sostenida<sup>3</sup>. Desde los contadores de pasos hasta los programas de fidelización de supermercados, la ludificación ha florecido con el desarrollo de las tecnologías digitales.

Dentro del campo de la psiquiatría digital, la ludificación ofrece tres áreas potenciales clave<sup>3</sup>. En primer lugar, un potencial de atracción o atractivo. Los juegos son una de las formas de entre-



tenimiento más populares a nivel mundial y llegan a un público enormemente diverso. Lejos del estereotipo popular del juego como fenómeno masculino adolescente, el jugador promedio tiene más de 30 años y 45% son mujeres. Una intervención ludificada puede resultar más atractiva para algunos usuarios que los modelos tradicionales debido a los elementos de diversión. La ludificación también podría reducir las barreras a la terapia, como el estigma y la negación de ayuda<sup>4</sup>. En segundo lugar, la ludificación puede ofrecer potencial para mecanismos de cambio alternativos a los que se enfatizan en los enfoques más tradicionales. Por ejemplo, facilitar la visualización de ideas complejas, como los pensamientos negativos, y permitir la manipulación de dichas imágenes. En tercer lugar, la ludificación ofrece un potencial de compromiso, manteniendo a los usuarios implicados en la herramienta durante más tiempo del que lo estarían de otro modo, mediante el uso de recompensas, diversión y otras características, lo que significa que los usuarios obtienen una mayor “dosis” de la intervención<sup>3</sup>.

Si bien la ludificación se ha utilizado en diversos ámbitos, hasta la fecha existe escasa evidencia en psiquiatría. Un metaanálisis no identificó una mayor adherencia o impacto de las aplicaciones ludificadas en comparación con las no ludificadas para la depresión<sup>6</sup>, y hay escasez de revisiones evaluativas recientes<sup>4</sup>. Las revisiones se ven obstaculizadas por la heterogeneidad y la falta de especificidad de los procesos de ludificación y por los retrasos entre la rápida evolución de los enfoques digitales y la publicación de los ensayos. Sin embargo, los estudios han informado que las opciones de salud mental ludificadas resultan atractivas para algunos usuarios. Los adultos jóvenes con síntomas de interiorización seleccionaron un juego promocionado como intervención de salud mental en lugar de un juego de entretenimiento<sup>7</sup> y, en una muestra comunitaria, muchos adolescentes consideraron atractivas las intervenciones ludificadas<sup>8</sup>. No obstante, en este último estudio se registraron opiniones polarizadas: algunos adolescentes advirtieron que la ludificación podría estar trivializando su angustia y destacaron la necesidad de elegir en los enfoques digitales<sup>8</sup>.

Ante el interés, pero la escasez de literatura evaluativa es útil considerar ejemplos ilustrativos. Las técnicas de ludificación se han utilizado ampliamente en herramientas de salud mental. Aquí exponemos dos ejemplos contrastados: Headspace, una de las aplicaciones de bienestar mental más populares, y SPARX, un tratamiento para la depresión adolescente basado en la terapia cognitivo-conductual (TCC).

Headspace es una aplicación de meditación que cuenta con decenas de millones de descargas. Aunque no parece un juego, utiliza múltiples características de ludificación<sup>5</sup>. El contenido se compone de fragmentos cortos que se convierten en logros mayores; los objetivos y el progreso se muestran con claridad; y las “acreditaciones” para las actividades son inmediatas. Otras características comunes a la ludificación son la estética colorida, las notificaciones opcionales, el texto mínimo, las animaciones y la influencia social. Una característica de la ludificación poco reconocida pero importante es que Headspace ofrece amplias pero sencillas opciones y oportunidades de control por parte del usuario<sup>5</sup>. Aunque hay pocos ensayos de Headspace para trastornos psiquiátricos, es una de las aplicaciones de bienestar mental más descargadas del mundo<sup>2</sup> y tiene una de las tasas de retención más altas de todas ellas<sup>8</sup>, lo que demuestra tanto un atractivo fenomenal como una buena “adherencia”. No existen comparaciones directas para determinar en qué medida se deben a la ludificación, y Headspace también utiliza otras características, como un gran presupuesto para promociones. Sin embargo, las funciones de ludificación forman parte integral de esta aplicación.

SPARX es un programa informático no guiado de TCC que se ofrece en formato de juego. Hace un uso extensivo de la metáfora y la historia para permitir a los usuarios descubrir y ensayar contenidos terapéuticos de forma lúdica, y luego reflexionar sobre las habilidades y su uso en la vida real con un terapeuta virtual animado. Entre las características de la ludificación se incluyen la narrativa, escenarios imaginarios, oportunidades para explorar, rompecabezas, “minijuegos” de recompensa y cuestionarios lúdicos. SPARX no fue inferior al tratamiento habitual para los síntomas depresivos en un amplio ensayo<sup>9</sup>. Las tasas de retención fueron buenas en los estudios, y los adolescentes informaron de que las características del juego fueron útiles para su participación<sup>9</sup>. Sin embargo, una vez implementado fuera de los entornos de investigación en Nueva Zelanda, la retención ha sido menor, y los adolescentes han comentado la necesidad de actualizaciones en línea con las expectativas de los juegos comerciales<sup>9</sup>. Curiosamente, mientras que los adolescentes neozelandeses informaban que SPARX era adecuado para adolescentes más jóvenes, una versión japonesa de SPARX ha sido más utilizada por hombres adultos<sup>9</sup>.

Estos ejemplos ilustran que, lejos de ser solo para jóvenes, o para uso no clínico, las intervenciones ludificadas pueden involucrar a adultos y ofrecer un tratamiento basado en la evidencia. Además de estos ejemplos, existen muchos otros casos de ludificación en salud mental digital<sup>3,4,7</sup>. Sin embargo, la literatura se encuentra en una fase temprana. Sería prematuro afirmar que la ludificación en psiquiatría ha tenido un gran impacto o que ha fracasado. También existen retos específicos, como las altas expectativas de ludificación de acuerdo con los elevados presupuestos que conllevan muchos juegos de ordenador y, por otro lado, las expectativas de intervenciones no lúdicas para necesidades graves. Si bien hemos mencionado que la ludificación podría apoyar la motivación, las recompensas externas pueden socavar la motivación interna si no se utilizan con cuidado<sup>4</sup>. La investigación futura debería explorar estas cuestiones y examinar el impacto de las características específicas de la ludificación, hacer un uso más sólido de la teoría de la ludificación y considerar la segmentación de la audiencia y la importancia de las preferencias del usuario<sup>3,4,9</sup>.

Es fundamental ampliar los enfoques escalables para mejorar la salud mental. Las herramientas digitales ofrecen un potencial extraordinario para ello. Sin embargo, hay que abordar el atractivo y la adherencia de las herramientas digitales. La ludificación promete aumentar el atractivo y la participación, y debe aprovecharse junto con otras oportunidades.

### **Theresa Fleming<sup>1</sup>, Marlou Poppelaars<sup>2</sup>, Hiran Thabrew<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>School of Health, Te Herenga Waka, Victoria University of Wellington, Wellington, New Zealand; <sup>2</sup>Behavioural Science Institute, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Psychological Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand

1. Torous J, Bucci S, Bell I et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
2. Baumel A, Muench F, Edan S et al. *J Med Internet Res* 2019;21:e14567.
3. Fleming T, Sutcliffe K, Lucassen M et al. *Serious games and gamification in clinical psychology. Reference module in neuroscience and biobehavioral psychology*. Amsterdam: Elsevier, 2020.
4. Cheng VWS. *Front Psychol* 2020;11:3434.
5. Fish MT, Saul AD. *Simul Gaming* 2019;50:419-35.
6. Six SG, Byrne KA, Tibbett TP et al. *JMIR Ment Health* 2021;8:e32199.
7. Poppelaars M, Wols A, Lichtwarck-Aschoff A et al. *Front Psychol* 2018;9:1837.
8. Fleming T, Merry S, Stasiak K et al. *JMIR Ment Health* 2019;6:e12656.
9. Fleming T, Lucassen M, Stasiak K et al. *Adolesc Ment Health* 2021;26:92-4.

DOI:10.1002/wps.21041

(Fleming T, Poppelaars M, Thabrew H. *The role of gamification in digital mental health. World Psychiatry* 2023;22:46-47)

## El futuro de la psicofarmacología: una evaluación crítica de los ensayos de fase 2/3 que se están realizando y de algunas tendencias actuales destinadas a reducir el riesgo de los programas de ensayo de nuevos agentes

Christoph U. Correll<sup>1,4</sup>, Marco Solmi<sup>1,5-9</sup>, Samuele Cortese<sup>9-13</sup>, Maurizio Fava<sup>14</sup>, Mikkel Højlund<sup>15,16</sup>, Helena C. Kraemer<sup>17</sup>, Roger S. McIntyre<sup>18-23</sup>, Daniel S. Pine<sup>24</sup>, Lon S. Schneider<sup>25</sup>, John M. Kane<sup>2-4</sup>

<sup>1</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>4</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>6</sup>Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; <sup>7</sup>Ottawa Hospital Research Institute (OHRI) Clinical Epidemiology Program, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>8</sup>School of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>9</sup>Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>10</sup>Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>11</sup>Solent NHS Trust, Southampton, UK; <sup>12</sup>Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>13</sup>Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York, NY, USA; <sup>14</sup>Depression Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>15</sup>Department of Public Health, Clinical Pharmacology, Pharmacy and Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>16</sup>Mental Health Services in the Region of Southern Denmark, Department of Psychiatry Aabenraa, Aabenraa, Denmark; <sup>17</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Cupertino, CA, USA; <sup>18</sup>Mood Disorders Psychopharmacology Unit, University Health Network, Toronto, ON, Canada; <sup>19</sup>Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>20</sup>Canadian Rapid Treatment Center of Excellence, Mississauga, ON, Canada; <sup>21</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>22</sup>Department of Pharmacology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>23</sup>Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, ON, Canada; <sup>24</sup>Section on Developmental Affective Neuroscience, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA; <sup>25</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, and Department of Neurology, Keck School of Medicine, and L. Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

*A pesar de los considerables avances de la farmacoterapia en las últimas siete décadas, muchos trastornos mentales siguen tratándose de forma insuficiente. Esta situación se debe en parte al limitado conocimiento de la fisiopatología de estos trastornos y a la falta de marcadores biológicos para estratificar e individualizar la selección de pacientes, pero también a un número aún restringido de mecanismos de acción orientados a la monoterapia o al tratamiento de combinación/potenciación, así como a una serie de retos que amenazan el éxito del desarrollo y ensayo de nuevos fármacos. En este artículo, presentamos en primer lugar una visión general de los fármacos más prometedores con mecanismos de acción innovadores que se encuentran en ensayos de fase 2 o 3 para la esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastornos relacionados con la ansiedad y los traumas, trastornos por consumo de sustancias y demencia. También se consideran las prometedoras reutilizaciones de medicamentos establecidos para nuevas indicaciones psiquiátricas, así como las variaciones en la modulación del funcionamiento de los receptores de dopamina, noradrenalina y serotonina. A continuación, se discuten de forma crítica los parámetros de ensayos clínicos que deben considerarse en profundidad al desarrollar y probar nuevos agentes farmacológicos para el tratamiento de trastornos mentales. Los obstáculos y peligros que amenazan el éxito del desarrollo y prueba de nuevos fármacos incluyen la inadecuación e imprecisión de los criterios de inclusión/exclusión y las valoraciones, los participantes inadecuados en ensayos clínicos, múltiples factores que contribuyen a un efecto placebo considerable/creciente y problemas con los análisis estadísticos. Esta información debe tenerse en cuenta para reducir el riesgo de los programas de ensayos de nuevos agentes o de agentes conocidos para nuevas indicaciones psiquiátricas, aumentando así sus posibilidades de éxito.*

**Palabras clave:** Psicofarmacología, ensayos clínicos, diseño, metodología, mecanismos de acción novedosos, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, trastornos relacionados con traumas, trastornos por consumo de sustancias, demencia.

**Correll CU, Solmi M, Cortese S, Fava M, Højlund M, Kraemer HC, et al. The future of psychopharmacology: a critical appraisal of ongoing phase 2/3 trials, and of some current trends aiming to de-risk trial programmes of novel agents. World Psychiatry 2023;22:48-74)**

El tratamiento oportuno, efectivo y seguro de los trastornos mentales es un enfoque clave en medicina, debido a su aparición temprana, gravedad, cronicidad e importantes efectos en múltiples aspectos biopsicosociales de la vida humana<sup>1-4</sup>. Los médicos, pacientes, familiares y sociedad en general tienen un interés sustancial en disponer de nuevas opciones terapéuticas que tengan una eficacia mayor, más amplia o más específica, y una tolerancia similar o mejorada en comparación con los agentes ya disponibles, idealmente también con nuevos mecanismos de acción

que puedan ayudar a personalizar el tratamiento<sup>5-7</sup>.

Inicialmente, los enfoques farmacológicos de los trastornos mentales eran sobre todo el resultado de la observación y de descubrimientos fortuitos, también a partir de información procedente de sustancias que podían alterar los estados mentales y causar adicción. En las décadas de 1950 y 1960, se produjo un fuerte aumento de la disponibilidad de agentes farmacológicos útiles para mejorar la salud mental reduciendo los síntomas de múltiples trastornos psiquiátricos. La mayor parte del conoci-

miento más detallado sobre los mecanismos cerebrales implicados en la generación de enfermedades mentales se derivó del razonamiento inductivo; es decir, se observó el efecto de un medicamento en el cerebro, se estudió el mecanismo de acción del fármaco en modelos animales y humanos, y se utilizaron las ideas como base para formular hipótesis sobre los fundamentos biológicos de los trastornos mentales.

En ese sentido, la psicofarmacología es esencialmente una disciplina basada en síntomas. Este enfoque está más relacionado con el hecho de que nuestros sistemas para

clasificar las enfermedades mentales consisten en patrones de síntomas a menudo concurrentes y/o conectados, que se elevan a la categoría de trastornos siempre que ocasionen angustia o disfunción y no se deban a los efectos de una sustancia o afección médica. Esta clasificación no está relacionada con un mecanismo biológico subyacente de los trastornos identificados. Las comorbilidades son muy frecuentes y los medicamentos a menudo no funcionan en un número considerable de personas con un diagnóstico determinado y/o tienen efectos pleiotrópicos e inespecíficos, y funcionan para más de un trastorno. Reconociendo estas deficiencias de los sistemas nosológicos actuales, se están proponiendo enfoques alternativos<sup>8-10</sup>, pero no se adoptan en el proceso de clasificación clínico y regulatorio ni en la aprobación de medicamentos.

Además, la nomenclatura farmacológica ha permanecido arcaica y solo en raras ocasiones o de forma parcial está relacionada con los mecanismos de acción de los medicamentos, como es habitual en medicina para caracterizar las clases de fármacos. En cambio, los medicamentos suelen denominarse según su primera indicación. Esto ha dado lugar a una terminología que puede confundir a pacientes, familiares, médicos e incluso reguladores<sup>11</sup>. Por ejemplo, los llamados antipsicóticos están aprobados para indicaciones tan diversas como la esquizofrenia, manía bipolar, depresión bipolar, trastorno depresivo mayor, trastorno de tics e irritabilidad asociada con autismo<sup>12,13</sup>; y también han demostrado su efectividad para la ansiedad, insomnio, agitación/agresividad, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y trastorno de estrés posttraumático (TEPT)<sup>14</sup>. Del mismo modo, los llamados antidepresivos han sido aprobados para el trastorno depresivo mayor, varios tipos de trastornos de ansiedad y TOC; y se utilizan clínicamente también para la depresión bipolar y el insomnio, entre otras afecciones<sup>12,13,15,16</sup>.

Este uso pleiotrópico diagnósticamente inespecífico de las clases de medicamentos se debe ciertamente en parte a la complejidad y solapamiento de los mecanismos biológicos subyacentes a las manifestaciones conductuales, emocionales y cognitivas. Al mismo tiempo, los medicamentos a menudo no afectan a un único sistema biológico, sino que tienen diversos efectos biológicos que habría que analizar más a fondo y que pueden depender de la dosis. Por ejemplo, la quetiapina, uno de los denominados antipsicóticos más prescritos, se administra con más frecuencia en combinación con

otros fármacos que en monoterapia para la psicosis, y se utiliza más a menudo para los trastornos del estado de ánimo, ansiedad y sueño que para los síntomas psicóticos. El uso de quetiapina para diagnósticos y síntomas tan divergentes está relacionado con el hecho de que el principal efecto farmacodinámico de este medicamento varía en función de la dosis a la que se administra<sup>17</sup>. Por ejemplo, a dosis bajas (25-50 mg/día), actúa como antihistamínico, lo que puede ayudar a tratar la ansiedad, el insomnio y la agitación/tensión. A dosis medias (150-300 mg/día), resulta que tiene una actividad bloqueante de los receptores adrenérgicos alfa-2 e inhibidora de la captación de noradrenalina, lo que la convierte en un tratamiento útil para el trastorno depresivo mayor y la depresión bipolar. A dosis más elevadas (450-600 mg/día y superiores), su antagonismo postsináptico de la dopamina adquiere relevancia, por lo que resulta útil para el tratamiento de la psicosis y la manía.

Este enfoque de la psicofarmacología basado en el trastorno es compartido por los organismos reguladores. Así, por ejemplo, un medicamento comercializado inicialmente para un trastorno determinado puede recibir automáticamente una advertencia en recuadro negro cuando pasa a estar indicado para otro trastorno, aunque los datos sobre el riesgo para la seguridad que motivan esa advertencia se apliquen a una clase farmacológica de medicamentos totalmente diferente, y no se haya descrito ningún riesgo de ese tipo para ese fármaco. Este efecto de arrastre se ha producido, por ejemplo, para todos los bloqueantes de los receptores dopaminérgicos y agonistas parciales de la dopamina con respecto al riesgo de suicidio, cuando obtuvieron la aprobación reglamentaria de la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU para el trastorno depresivo mayor, aunque los datos relevantes (posiblemente relacionados con la medicación) en adolescentes y adultos jóvenes<sup>18,19</sup> se restringieron a los “antidepresivos” tradicionales que son inhibidores o moduladores de la recaptación de monoamina.

La iniciativa de nomenclatura basada en la neurociencia ha sido en cierta medida útil para tratar de refinar nuestra terminología farmacológica, aplicando los conocimientos de que disponemos hasta ahora para clasificar las clases de medicamentos y los miembros de cada clase<sup>20-23</sup>.

Los ensayos clínicos controlados aleatorios de grupos paralelos constituyen el núcleo de las pruebas de vanguardia de los riesgos y beneficios de una nueva enti-

dad molecular en psicofarmacología. Sin embargo, múltiples obstáculos en el diseño y realización del ensayo pueden interferir con el desarrollo de entidades moleculares prometedoras en los ensayos de fase 1 y 2, cuando se prueban en programas de ensayos de fase 3 cada vez más amplios. Entre los fracasos relativamente recientes de fármacos para la esquizofrenia se encuentran el pomaglutetad para los síntomas generales<sup>24,25</sup>, la enceniclina para los síntomas cognitivos<sup>26,27</sup> y la bitopertina para los síntomas negativos<sup>28-30</sup>. Del mismo modo, múltiples fracasos en el desarrollo de fármacos en la trayectoria traslacional de la fase 1 y 2 a la fase 3 han afectado a fármacos contra la demencia<sup>31</sup>.

Las causas de estos fallos pueden estar relacionadas con la verdadera ineficacia de un fármaco, su perfil de toxicidad, el conocimiento insuficiente de las relaciones dosis-respuesta, factores desconocidos del paciente, pero también con el conocimiento limitado de los mecanismos biológicos que subyacen a los trastornos mentales, lo que impide la identificación de subgrupos potencialmente relevantes. Un factor adicional involucrado es el aumento de la respuesta al placebo en múltiples trastornos mentales, cuyas razones siguen sin comprenderse suficientemente<sup>32-40</sup>.

Tras muchas décadas de escasos, si es que hay, descubrimientos de nuevos objetivos efectivos más allá de mejorar la serotonina y la noradrenalina o bloquear la transmisión de dopamina postsináptica para el tratamiento de los trastornos mentales, recientemente se han producido algunos avances. Los medicamentos con aprobación regulatoria más reciente se han dirigido a los sistemas de receptores de melatonina<sup>41</sup>, orexina<sup>42</sup>, GABA-A<sup>43,44</sup>, opioides<sup>45,46</sup> y N-metil-D-aspartato (NMDA)<sup>47,48</sup>, sistemas de receptores, el transportador de monoamina vesicular-2 (VMAT-2) para la discinesia tardía<sup>49</sup>, y el agonismo inverso de los receptores de 5-HT<sub>2A</sub><sup>50</sup>. Además, en la actualidad se está produciendo un renacimiento de la explotación de los mecanismos de acción de psicodélicos, intentando aislar sus efectos beneficiosos sin su riesgo a corto o largo plazo de daño cerebral o potencial adictivo<sup>51-55</sup>. No obstante, existe una gran preocupación porque muchos, si no la mayoría, de los fármacos actualmente estudiados con nuevos mecanismos de acción no superen el “valle de la muerte” de su fase 2 y, especialmente, de su fase 3 de desarrollo.

En este artículo, presentamos en primer lugar una visión general –basada en una

búsqueda sistemática en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) y [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) (EudraCT)– de medicamentos con mecanismos de acción innovadores que se encuentran en fase 2 o 3 de pruebas para el tratamiento de un trastorno mental principal en adultos, como la esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastornos relacionados con la ansiedad y traumas, trastornos por consumo de sustancias y demencia, destacando aquellos fármacos que se consideran más prometedores (según se desprende de la superioridad documentada sobre el placebo, magnitud del efecto observado y demostración de los requisitos de seguridad y tolerancia). A continuación, se analizan de forma crítica los avances que se están produciendo en la metodología, diseño y conducta de los ensayos clínicos, que necesitan ser considerados en profundidad al desarrollar y probar agentes farmacológicos para el tratamiento de trastornos mentales, a fin de reducir el riesgo de los programas de ensayos con nuevos fármacos o fármacos conocidos para nuevas indicaciones psiquiátricas.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS EN ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE 2 Y 3

### Esquizofrenia

Los fármacos en desarrollo para el tratamiento de la esquizofrenia, tienen como objetivo de forma directa o indirecta, entre otros, los sistemas cannabinoide, colinérgico, dopaminérgico, estrogénico, GABA, glutamatérgico, histamínico, inflamatorio, inmunitario, de los canales iónicos, de la melatonina, noradrenalina, opioide, fosfodiesterasa, serotonina, sigma y receptores asociados a trazas de aminas (TAAR) (ver Tabla 1 e información complementaria). En 176 ensayos identificados de fase 2 o 3, solo 12 moléculas que se probaron en 42 ensayos han superado hasta ahora al placebo en los resultados primarios en 13 ensayos positivos (ver Tabla 1).

Para los síntomas totales de esquizofrenia, un ensayo de fase 2 de 5 semanas (NCT03697252) demostró que KarXT (que contiene una combinación fija del agonista muscarínico M1/M4 xanomelina más el anticolinérgico de acción no central cloruro de trospio), administrado dos veces al día, superó al placebo (magnitud del efecto = 0,75), sin efectos adversos cardiometabólicos o neuromotores relevantes, pero con

algunos efectos adversos anticolinérgicos moderados y en su mayoría de corta duración<sup>56,57</sup>. En agosto de 2022, se comunicaron los resultados iniciales positivos para la puntuación total de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) para el resultado primario total (magnitud del efecto = 0,61) y los resultados secundarios del primero de dos estudios de fase 3 controlados con placebo, de diseño similar, en pacientes con esquizofrenia aguda exacerbada (NCT04659161). Se está realizando el segundo ensayo de fase 3 de KarXT en monoterapia *vs.* placebo (NCT04738123), así como un ensayo de 6 semanas en pacientes con síntomas positivos residuales que prueba KarXT en un diseño de aumento (NCT05145413).

Además, en un pequeño estudio de fase 1B de 6 semanas de duración (que por tanto no se incluye en la Tabla 1), la emraclidina, un modulador alostérico M4 positivo, también se desmarcó del placebo tanto en el brazo de 20 mg *bid* de dosis como en el de 30 mg *qd* (NCT04136873). Los resultados son objeto de seguimiento en dos ensayos de fase 2 de 6 semanas de duración en los que se están evaluando 10 mg y 30 mg *qd* (NCT05227690), así como 15 mg y 30 mg *qd* (NCT05227703) *vs.* placebo.

Ulotaront, un agonista de TAAR-1 y 5-HT1A, superó al placebo en un ensayo de fase 2 de 4 semanas de duración en pacientes de 40 años o menos con esquizofrenia y sin más de dos hospitalizaciones previas en su vida por exacerbación de la esquizofrenia, sin riesgo relevante de efectos adversos neuromotores o cardiometabólicos (NCT02969382)<sup>58</sup>. Están en curso otros tres ensayos controlados con placebo (NCT04825860, NCT04072354, NCT04092686), que amplían la edad hasta los 65 años y son menos restrictivos sobre el número previo de hospitalizaciones. Además, ralmitaront, un agonista parcial de TAAR-1, está siendo sometido a ensayos de fase 2 (NCT04512066, NCT03669640).

La brilaroxazina, un agonista parcial de D2, D3, D4, 5-HT1A, 5-HT2A y antagonista de 5-HT2B, 5-HT6, 5-HT7, fue superior al placebo en un ensayo de fase 2 de 4 semanas (NCT01490086)<sup>59</sup>, y recientemente se ha iniciado un ensayo de fase 3 (NCT05184335). Se han completado dos ensayos de fase 3 (NCT03893825, NCT03503318) de una nueva formulación subcutánea de risperidona, TV46000, inyectable una vez al mes y cada dos meses, que confirman la eficacia de otras formulaciones de este fármaco en el tratamiento agudo y prevención de recaídas de la esquizofrenia.

El raloxifeno, un modulador de los receptores de estrógenos, mejoró los síntomas totales, generales y negativos de la PANSS en un ensayo de fase 3 en mujeres posmenopáusicas con esquizofrenia (NCT01573637)<sup>60</sup>, pero otro ensayo de fase 3 mostró eficacia inferior en comparación con el placebo (NCT01280305)<sup>61</sup>. La melatonina también mejoró los síntomas totales de la PANSS más que el placebo en un ensayo de fase 2 (NCT01593774)<sup>62</sup>. Para los síntomas positivos (resultado co-primario), un ensayo de fase 2 (NCT02006628) mostró que el cannabidiol adjunto superaba al placebo tras seis semanas de tratamiento<sup>63</sup>. Si bien también se informó de una diferencia significativa en la Impresión Global Clínica - Gravedad (CGI-S), el cannabidiol no fue superior al placebo respecto a los síntomas totales (resultado co-primario). Por último, el estradiol superó al placebo en los síntomas positivos de la PANSS tras ocho semanas de tratamiento en un ensayo de fase 2 (NCT03848234)<sup>64</sup>.

Para los síntomas negativos de esquizofrenia, el agonista/antagonista inverso de 5-HT2A pimavanserina (aprobado para la psicosis en la enfermedad de Parkinson y bajo revisión para la psicosis relacionada con la demencia) tuvo un estudio de fase 2 positivo con respecto al resultado primario, con cambio en la escala total de Evaluación de Síntomas Negativos-16 (NSA-16), pero sin mayor mejora *versus* placebo en la CGI-S y otras escalas de evaluación de síntomas negativos (NCT02970305)<sup>65</sup>.

En un ensayo de fase 3 dirigido a pacientes con esquizofrenia con síntomas psicóticos residuales no se observó ninguna mejoría de los síntomas totales con pimavanserina complementaria en toda la muestra, pero se obtuvieron resultados favorables en la submuestra europea de aproximadamente el 80%, y mejorías significativas de los síntomas negativos y de la CGI-S en la muestra total (NCT02970292).

La roluperidona, un antagonista de los receptores 5-HT2A y sigma-2, pasó un exitoso ensayo de fase 2 (EU2014-004878-42) para los síntomas negativos<sup>66</sup>, aunque en el contexto de una respuesta al placebo inusualmente baja. El posterior ensayo de fase 3 (NCT03397134) sugirió eficacia, pero se perdió la significación estadística *versus* placebo en el análisis por intención de tratar<sup>67</sup>. Una complicación potencial es que este fármaco solo se ha evaluado en monoterapia, es decir, en pacientes con esquizofrenia que no tomaban bloqueantes de los receptores dopaminérgicos tradicionales ni agonistas parciales, sin docu-

**Tabla 1** Medicamentos para la esquizofrenia con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT/EudraCT	Estado	Resultados
BI 425809	Inhibidor del transportador-1 de glicina	Placebo	26	3	NCT04860830	R	No hay resultados disponibles
BI 425809		Placebo	26	3	NCT04846868	R	No hay resultados disponibles
BI 425809		Placebo	26	3	NCT04846881	R	No hay resultados disponibles
BI 425809		Placebo	12	2	NCT03859973	R	No hay resultados disponibles
BI 425809		Placebo	26	3	EU2020-003726-23	O	No hay resultados disponibles
BI 425809		Placebo	12	2	NCT02832037	C	Superior en cognición
Brilroxazina	Agonista parcial dopamina-5-HT, antagonista 5-HT	Placebo, Aripiprazol	4	2	NCT01490086	C	Superior (PANSS)
Brilroxazina		Placebo	4	3	NCT05184335	R	No hay resultados disponibles
Cannabidiol	Múltiples (entre otros, se une a los receptores CB1/CB2, activa receptores 5-HT1A, antagoniza los receptores alfa-1 adrenérgicos y mu opioides, inhibe la captación sinaptosómica de noradrenalina, dopamina, serotonina y GABA)	Placebo	26	2	NCT02926859	ANR	No hay resultados disponibles
Cannabidiol		Placebo, Olanzapina	4	2	NCT02088060	ANR	No hay resultados disponibles
Cannabidiol		Placebo	10	2	NCT02504151	ANR	No hay resultados disponibles
Cannabidiol		Placebo	8	3	NCT04411225	R	No hay resultados disponibles
Cannabidiol		Risperidona	7	2	NCT04105231	R	No hay resultados disponibles
Cannabidiol		Placebo	12	2	NCT04421456	R	No hay resultados disponibles
Cannabidiol	Placebo	6	2	NCT02006628	C	Superior en PANSS positivo, CGI-S	
Estradiol	Agonista del receptor de estrógeno	Placebo	8	3	NCT03848234	C	Superior en PANSS positivo
Estradiol		Placebo	16	3	NCT04093518	R	No hay resultados disponibles
Glicopirrolato	Antagonista de los receptores muscarínicos	Placebo	1	3	EU2012-002299-15	C	Superior en sialorrea
Melatonina	Agonista del receptor de melatonina	Placebo	24	4	NCT01431092	C	Datos disponibles para una submuestra de 48 participantes
Melatonina		Placebo	8	2	NCT01593774	C	Superior en PANSS total
Pimavanserina	Agonista/antagonista inverso de 5-HT2A	Placebo	26	3	NCT04531982	R	No hay resultados disponibles
Pimavanserina		Placebo	6	3	NCT02970292	C	Sin efecto en PANSS total
Pimavanserina		Placebo	26	2	NCT02970305	C	Superior en NSA-16
Pimavanserina		Placebo	26	3	EU2016-003437-18	C	No hay resultados disponibles
Raloxifeno	Modulador del receptor de estrógeno	Placebo	24	3	NCT01573637	C	Superior en PANSS total, negativo, general
Raloxifeno		Placebo	12	3	NCT01280305	C	Inferior en PANSS total
Raloxifeno		Placebo	12	4	NCT03418831	C	No hay resultados disponibles
Raloxifeno		Placebo	12	4	NCT02354001	C	No hay resultados disponibles
Raloxifeno		Placebo	12	4	NCT01481883	R	No hay resultados disponibles
Raloxifeno		Placebo	12	3	NCT03043820	R	No hay resultados disponibles
Roluperidona	Antagonista de los receptores 5-HT2A y sigma-2	Placebo	12	2	EU2014-004878-42	C	Superior en síntomas negativos
Roluperidona		Placebo	12	3	NCT03397134 EU2017-003333-29	C	Sin diferencias en el análisis por intención de tratar, superior en síntomas negativos en el análisis por intención de tratar modificado
TV-46000 (risperidona subcutánea)	Antagonista de la dopamina	Placebo	56	3	NCT03893825	C	Superior en el tratamiento agudo y a largo plazo
TV-46000 (risperidona subcutánea)		Placebo	108	3	NCT03503318	C	Superior en prevención de recaídas

.../...

**Tabla 1 (Cont.)** Medicamentos para la esquizofrenia con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT/EudraCT	Estado	Resultados
Ulotaront	Agonista de TAAR-1/5-HT1A	Quetiapina XR	52	3	NCT04115319	R	No hay resultados disponibles
Ulotaront		Placebo	4	2	NCT02969382	C	Superior en PANSS total
Ulotaront		Placebo	6	2/3	NCT04825860	R	No hay resultados disponibles
Ulotaront		Placebo	5	3	NCT04072354	R	No hay resultados disponibles
Ulotaront		Placebo	6	3	NCT04092686	R	No hay resultados disponibles
Xanomelina + cloruro de trospio (KarXT)	Agonista muscarínico M1/M4, antagonista muscarínico periférico	Placebo	5	2	NCT03697252	C	Superior en PANSS total
Xanomelina + cloruro de trospio (KarXT)		Placebo	5	3	NCT04738123	R	No hay resultados disponibles
Xanomelina + cloruro de trospio (KarXT)		Placebo	5	3	NCT04659161	C	Superior en PANSS total
Xanomelina + cloruro de trospio (KarXT)		Placebo	6	3	NCT05145413	R	No hay resultados disponibles

Número NCT/EudraCT: número en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) o [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu); R: reclutando; O: en curso; C: completado; ANR: activo, no reclutando; TAAR-1: receptor-1 asociado a aminas traza; PANSS: Escala de Síndrome Positivo y Negativo; CGI-S: Impresión Clínica Global - Severidad; NSA-16: Evaluación de Síntomas Negativos-16. Los resultados sin información sobre la significación estadística se clasifican entre “resultados no disponibles”.

mentación que demuestre su eficacia en los síntomas totales y positivos.

En cuanto a la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, un programa de ensayo clínico de fase 3 es la continuación de un exitoso estudio de fase 2 con BI 425809 (NCT02832037), un inhibidor del transportador-1 de glicina, que superó al placebo en la semana 12 en la Batería Cognitiva de Consenso MATRICS<sup>68</sup>, pero no en la Escala de Valoración de la Cognición en la Esquizofrenia (Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS), que mide el impacto funcional de la mejora cognitiva, un resultado co-primario necesario para la aprobación regulatoria de fármacos dirigidos a la disfunción cognitiva en la esquizofrenia.

Con respecto a la gestión de los efectos adversos de los antipsicóticos ya aprobados en la esquizofrenia, el glicopirrolato (un antagonista del receptor muscarínico) mejoró la sialorrea más que el placebo en un ensayo de fase 2 (EU2012-002299-15)<sup>69</sup>.

Aunque se están llevando a cabo o se han concluido varios ensayos dirigidos a mecanismos de acción múltiples sin resultados disponibles (ver información complementaria), los objetivos más prometedores actualmente para la esquizofrenia parecen ser el agonismo del receptor muscarínico M1/M4, el agonismo alostérico positivo muscarínico M4, el agonismo TAAR-1 y el agonismo parcial de la dopamina-serotonina/antagonismo de la serotonina. Debido a los resultados mixtos/no concluyentes,

sigue habiendo dudas sobre el agonismo/antagonismo inverso de 5-HT<sub>2A</sub> para los síntomas psicóticos negativos y residuales, y el antagonismo de 5-HT<sub>2A</sub>/sigma-2 para los síntomas negativos, así como sobre la inhibición del transportador-1 de glicina para mejorar la disfunción cognitiva, que se requiere para mejorar también significativamente la funcionalidad para obtener la aprobación regulatoria.

### Trastorno bipolar

Los fármacos en desarrollo para el tratamiento del trastorno bipolar se dirigen directa o indirectamente, entre otros, a los sistemas colinérgico, dopaminérgico, GABA, glutamatérgico, inflamatorio, inmunitario, de canales iónicos, de la melatonina, neurotrófico, de la noradrenalina y serotonina (ver Tabla 2 e información complementaria). En los 38 ensayos identificados, solo seis moléculas probadas en 11 ensayos superaron al placebo en los resultados primarios de seis ensayos positivos (ver Tabla 2).

Para la depresión bipolar, la N-acetilcisteína (un precursor del glutatión) más ácido acetilsalicílico, añadidos al tratamiento habitual, superaron al placebo con respecto a la respuesta en un ensayo de fase 2 (NCT01797575)<sup>70</sup>. Además, la amisulprida no racémica (SEP-4199) fue superior al placebo a las 6 semanas en la Escala de Valoración de la Depresión de

Montgomery-Asberg (MADRS) en cohortes de EE.UU., la Unión Europea y Japón, a dosis de 200 o 400 mg/día<sup>71,72</sup>. El armodafinilo adyuvante, un enantiómero-R del modafinilo, se asoció a una reducción significativamente mayor de la puntuación total de 30 ítems del Cuestionario de Sintomatología Depresiva, Valorado por el Clínico (IDS-C) en la semana 873 en un ensayo de fase 3 vs. placebo (NCT01072929), pero otros dos ensayos de fase 3 (NCT01072630 y NCT01305408) no confirmaron esta superioridad<sup>74,75</sup>.

La D-cicloserina (un antagonista de NMDA) más lurasidona superó a la lurasidona más placebo tras una fusión inicial con ketamina en la reducción de los síntomas depresivos en pacientes gravemente deprimidos con trastorno bipolar (NCT02974010)<sup>76</sup>. Además, el infliximab adyuvante –un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )– fue superior al placebo con respecto a los síntomas depresivos en un ensayo de fase 2 (NCT02363738), aunque sin diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento<sup>77-79</sup>. Curiosamente, los análisis secundarios sugirieron una mayor eficacia en personas con maltrato infantil. La ketamina superó al placebo en un ensayo de fase 2 dirigido a la ideación suicida (NCT01944293).

No se identificó ningún ensayo controlado aleatorizado (ECA) positivo para el tratamiento de la manía aguda o para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar.

**Tabla 2** Medicamentos para la depresión bipolar con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT/EudraCT	Estado	Resultados
N-acetil cisteína + ácido acetilsalicílico	Precursor del glutatión + AINE	Placebo	16	2	NCT01797575	C	Superior en respuesta
Amisulprida, no racémica	Antagonista dopamina/5-HT7	Placebo	6	2	NCT03543410	C	Superior en síntomas depresivos
Armodafinilo	Simpaticomiméticos	Placebo	8	3	NCT01072630	C	No hay diferencia
Armodafinilo		Placebo	8	3	NCT01072929	C	Superior en síntomas depresivos
Armodafinilo		Placebo	8	3	NCT01305408	C	No hay diferencia
D-closerina + Lurasidona	Antagonista NMDA + antagonista dopaminérgico	Lurasidona + Placebo	6	2	NCT02974010	C	Superior en síntomas depresivos
Infliximab	Inhibidor del TNF- $\alpha$	Placebo	12	2	NCT02363738	C	Superior en síntomas depresivos
Ketamina	Antagonista NMDA	Midazolam	28	3	NCT04939649	R	No hay resultados disponibles
Ketamina		Placebo	2	2	NCT05004896	NYR	No hay resultados disponibles
Ketamina		Midazolam	2	2	EU2016-002068-14	C	No hay resultados disponibles
Ketamina		Midazolam	1 día	2	NCT01944293	C	Superior en ideación suicida

Número NCT/EudraCT: número en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) o [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu); R: reclutando; C: completado; NYR: no reclutando todavía; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; NMDA: N-metil-D-aspartato; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa. Los resultados sin información sobre la significación estadística se clasifican como "resultados no disponibles".

Aunque se están llevando a cabo o se han completado varios ensayos dirigidos a mecanismos de acción múltiples sin resultados disponibles (ver información complementaria), los objetivos más prometedores actualmente para la depresión bipolar son el antagonismo dopaminérgico más el antagonismo de 5-HT7, la acción antiinflamatoria no esteroidea más la actividad precursora del glutatión, el antagonismo del receptor NMDA y la inhibición del TNF- $\alpha$ . En particular, ni la manía bipolar ni el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar son actualmente objetivos relevantes en el desarrollo de fármacos, y los agentes más prometedores para la depresión bipolar proceden de la reutilización de diferentes indicaciones existentes.

### Trastorno depresivo mayor

Los fármacos en desarrollo para el tratamiento del trastorno depresivo mayor se dirigen directa o indirectamente, entre otros, a los sistemas cannabinoide, colinérgico, dopaminérgico, estrogénico, GABA, glutamatérgico, inflamatorio, inmunitario, de canales iónicos, neurotrófico, de la noradrenalina, opioide, de receptores activados por proliferadores de peroxisomas, de la serotonina, sigma, TAAR y sistemas

de sustancia P (ver Tabla 3 e información complementaria). En los 177 ensayos identificados, 19 moléculas que se evaluaron en 43 ensayos superaron al placebo en los resultados primarios en 19 ensayos positivos (ver Tabla 3).

La cariprazina, un agonista parcial de la dopamina D3/D2 de preferencia D3 con actividad antagonista en los receptores 5-HT2B y 5-HT2A, se encuentra actualmente bajo revisión de la FDA como refuerzo en el trastorno depresivo mayor, tras un ensayo de fase 3 positivo (NCT03738215) y un ensayo de fase 2 parcialmente positivo (a 2-4,5 mg/día, pero no a 1-2 mg/día) (NCT01469377)<sup>80</sup>, junto con un ensayo negativo (NCT03739203). La lurasidona, un antagonista de 5-HT2A-D2 con antagonismo de 5-HT7, fue superior al placebo en un ensayo de fase 3 en personas con trastorno depresivo mayor y rasgos mixtos (NCT01421134)<sup>81</sup>.

La formulación de liberación prolongada (ER) de levomilnaciprán, un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina, superó al placebo en un ensayo de fase 3 (NCT01377194)<sup>82</sup>, aunque el cambio a levomilnaciprán ER no fue superior a la quetiapina más antidepresivos en otro ensayo de fase 3 (NCT02720198). La pimavanserina, un antagonista y agonista inverso de 5-HT2A, obtuvo resultados posi-

tivos en un estudio de fase 2 con diseño de comparación paralela secuencial (positivos en las fases 1+2 y 1, pero no en la fase 2) como refuerzo en la depresión mayor (NCT03018340)<sup>83</sup>, seguido de un estudio estándar negativo de fase 3 (NCT03968159) en comparación con placebo.

Con la aprobación de la FDA de la esketamina intranasal<sup>84</sup> y el uso generalizado de la ketamina racémica, tanto por vía intravenosa como intranasal, para la depresión resistente<sup>85,86</sup>, el campo de la psicofarmacología ha visto un renovado interés en el desarrollo de terapias antidepresivas que modulen el sistema glutamatérgico.

Uno de esos agentes es AXS-05, combinación de dextrometorfano con dosis bajas de bupropión, cuyas acciones farmacológicas son antagonismo no competitivo del receptor NMDA, agonismo del receptor sigma-1, antagonismo del receptor nicotínico de acetilcolina e inhibición de los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina. En dos ensayos de fase 2, AXS-05 fue superior a dosis bajas de bupropión<sup>87</sup> (NCT03595579) o al placebo (NCT04019704) en el MADRS en la semana 6, lo que condujo a su aprobación por la FDA para el trastorno depresivo mayor en agosto de 2022. Para la depresión resistente al tratamiento, AXS-05 mostró en un estudio de un año un retraso significativo

**Tabla 3** Medicamentos para el trastorno depresivo mayor con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT	Estado	Resultados
Ayahuasca	Modulador multimodal 5-HT, agonista TAAR-1 y sigma-1	Placebo	1	2	NCT02914769	C	Superior en HAM-D
Complejo de neurotoxina de toxina botulínica tipo A	Inhibidor de la liberación de acetilcolina	Placebo	12	2	NCT01392963	C	Superior en HAM-D
Buprenorfina + samidorfano + antidepresivo	Agonista opioide kappa + antagonista opioide mu	Placebo + antidepresivo	4	2	NCT01500200	C	Superior en HAM-D (solo 2 + 2 mg/día)
Buprenorfina + samidorfano + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	6	3	NCT02218008	C	Superior en MADRS
Buprenorfina + samidorfano + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	6	3	NCT03188185	C	No hay diferencia
Buprenorfina + samidorfano + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	6	3	NCT02158546	C	No hay diferencia
Buprenorfina + samidorfano + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	5	3	NCT02158533	C	No hay diferencia
Dextrometorfano + bupropión (AXS-05)	Antagonista NMDA, agonista sigma-1, antagonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina, inhibidor de la recaptación de 5-HT/noradrenalina/ dopamina	Bupropión SR	6	2	NCT04971291	R	No hay resultados disponibles
Dextrometorfano + bupropión (AXS-05)		Bupropión	12	3	NCT02741791	C	No hay superioridad en la depresión resistente al tratamiento
Dextrometorfano + bupropión (AXS-05)		Placebo	52	2	NCT04608396	C	Retrasa la recaída
Cariprazina + antidepresivo	Agonista parcial D3/D2 de la dopamina, antagonista de la serotonina	Placebo + antidepresivo	8	2	NCT01469377	C	Superior en MADRS en la semana 8 (solo 2-4,5 mg/día)
Cariprazina + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	6	3	NCT03738215	C	Superior en la semana 6
Cariprazina + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	6	3	NCT03739203	C	No hay diferencia
Esmetadona + antidepresivo	Antagonista NMDA	Placebo + antidepresivo	3	2	NCT03051256	C	Superior en MADRS en la semana 2
Esmetadona + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	4	3	NCT04855747	R	No hay resultados disponibles
Esmetadona + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	4	3	NCT05081167	R	No hay resultados disponibles
Esmetadona + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	4	3	NCT04688164	R	No hay resultados disponibles
Estradiol + progesterona	Agonista del receptor de estrógeno, agonista del receptor de progesterona	Placebo	52	2/3	NCT01308814	C	Superior en CES-D
Ezogabina	Apertura de canales neuronales de potasio activados por voltaje	Placebo	5	2	NCT03043560	C	Superior en MADRS
Levomilnaciprán ER	Inhibidor de la recaptación de 5-HT/noradrenalina	Quetiapina + antidepresivo	8	3	NCT02720198	C	No hay diferencia
Levomilnaciprán ER		Placebo	8	3	NCT01377194	C	Superior en MADRS
Lurasidona	Antagonista 5-HT7, 5-HT2A y dopaminérgico	Placebo	6	3	NCT01421134	C	Superior en MADRS
Metformina + fluoxetina	Proteína cinasa activada por AMP	Placebo + fluoxetina	12	1/2	NCT04088448	C	Superior en HAM-D
Naltrexona + antidepresivo	Antagonista de los receptores opiáceos	Placebo + antidepresivo	3	2	NCT01874951	C	Superior en MADRS pero no en HAM-D
Óxido nitroso	Anestesia inhalatoria	Placebo	1	2	NCT03283670	C	Superior en HAM-D
Óxido nitroso		Placebo	1	2	NCT02139540	C	Superior en síntomas depresivos a las 24 horas
Óxido nitroso		Placebo	2	2	NCT03932825	C	No hay resultados disponibles
Óxido nitroso		Placebo	4	2	NCT03869736	NA	No hay resultados disponibles



**Tabla 3 (Cont.)** Medicamentos para el trastorno depresivo mayor con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT	Estado	Resultados
Pimavanserina + antidepresivo	Agonista/antagonista inverso 5-HT <sub>2A</sub>	Placebo + antidepresivo	5	2	NCT03018340	C	Superior en HAM-D (etapa 1 y 1+2, no etapa 2)
Pimavanserina + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	5	3	NCT03968159	C	No hay diferencia
Pioglitazona + citalopram + clordiazepóxido	Agonista PPAR $\gamma$	Placebo + citalopram + clordiazepóxido	6	2/3	NCT01109030	C	Superior en respuesta (HAM-D)
Psilocibina	Agonista 5-HT <sub>1A</sub> /5-HT <sub>2A</sub>	Lista de espera	8	2	NCT03181529	C	Superior en GRID - HAM-D
Psilocibina		Escitalopram	6	2	NCT03429075	C	No hay diferencia
Psilocibina		Placebo	5	2	NCT03715127	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina		Placebo	8	2	NCT04989972	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina		Ketamina	26	2	NCT03380442	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina		Placebo	4	2	NCT04620759	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina		Niacina	1	2	NCT04630964	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina		Niacina	7	2	NCT03866174	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina + terapia psicológica		Placebo + terapia psicológica	3	2	NCT04959253	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina		Placebo	4	2	NCT05259943	O	No hay resultados disponibles
Psilocibina + terapia psicológica	Nicotinamida + terapia psicológica	6	2	NCT04670081	O	No hay resultados disponibles	
Rapastinel + antidepresivo	Agonista parcial NMDA	Placebo + antidepresivo	3	3	NCT02932943	C	No hay diferencia
Rapastinel		Placebo	1 dosis	2	NCT01234558	C	Superior (5-10 mg, no 1 mg)
Rapastinel		Placebo	52	3	NCT02951988	C	No hay diferencia
Rapastinel + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	6	2	NCT01684163	C	No hay resultados disponibles
Rapastinel		Placebo	3	3	NCT02943564	C	No hay diferencia
Rapastinel		Placebo	3	3	NCT02943577	C	No hay diferencia
Zuranolona (30 mg/día)		Modulador alostérico positivo del receptor GABA-A	Placebo	7	3	NCT02978326	C
Zuranolona	Placebo		2	3	NCT04442503	NYR	No hay resultados disponibles para la depresión posparto
Zuranolona (30 mg/día)	Placebo		2	2	NCT03000530	C	Superior para depresión mayor en HAM-D en el día 15
Zuranolona (20 mg/día y 30 mg/día)	Placebo		2	3	NCT03672175	C	No superioridad en HAM-D en el día 15
Zuranolona (50 mg/día)	Placebo		2	3	NCT04442490	C	Superior para depresión mayor en HAM-D en el día 15
Zuranolona (50 mg/día) + antidepresivo		Placebo + antidepresivo	2	3	NCT04476030	C	Superior para la depresión mayor en HAM-D en el día 3 (criterio principal de valoración), pero no en el día 15

Número NCT: número en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); R: reclutando; C: completado; O: en curso; NYR: no reclutando todavía; NA: no disponible; NMDA: N-metil-D-aspartato; PPAR $\gamma$ : receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas; TAAR-1: receptor-1 asociado a amina traza; HAM-D: Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton; MADRS: Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Åsberg; CES-D: Escala de la Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. Los resultados sin información sobre la significación estadística se clasifican como "resultados no disponibles".

del tiempo hasta la recaída (resultado primario) y un descenso de la tasa de recaídas (resultado secundario) (NCT04608396); sin embargo, no se diferenció de bupropión 150 mg/día en un estudio de 12 semanas (NCT02741791).

Un segundo agente antiglutamatérgico es la esmetadona, un antagonista del receptor NMDA con un agonismo muy débil al opioide mu, que se está desarrollando como agente de refuerzo en la depresión resistente al tratamiento, tras un ensayo positivo de fase 2 (NCT03051256)<sup>88</sup>. El programa de fase 3 está en curso, con tres estudios controlados con placebo de 4 semanas (NCT04855747, NCT05081167, NCT04688164). Una dosis única de rapastinel, un agonista parcial de NMDA, fue superior al placebo, cuando se administró a 5 o 10 mg, pero no a 1 mg, en un ensayo de fase 2 (NCT01234558)<sup>89</sup>, pero tres ensayos de fase 3 fueron negativos (NCT02951988, NCT02943564, NCT02943577).

La modulación GABAérgica también ha despertado un gran interés en el tratamiento de la depresión. Tras la aprobación por la FDA del modulador alostérico positivo del receptor GABA-A intravenoso brexanolona en la depresión posparto<sup>90,91</sup>, se está desarrollando la zuranolona administrada por vía oral, que también es un esteroide neuroactivo que se une a los receptores GABA-A, tanto para la depresión posparto como para el trastorno depresivo mayor. La zuranolona tuvo un estudio de fase 2 positivo en la depresión posparto grave, a pesar de una gran respuesta al placebo (NCT02978326)<sup>92</sup>. Un segundo ensayo para la depresión posparto está a la espera de resultados (NCT04442503).

En pacientes con trastorno depresivo mayor, un estudio de 30 mg/día de zuranolona (NCT0300530) alcanzó el objetivo primario en la Escala de Evaluación de la Depresión de Hamilton (HAM-D) el día 15<sup>93</sup>. Otro estudio de monoterapia del fármaco a 50 mg/día (NCT04442490) también alcanzó el criterio de valoración primario de superioridad frente a placebo en la HAM-D en el día 15. Sin embargo, la elevada respuesta al placebo dio lugar a un estudio negativo en el día 15 para zuranolona a dosis de 20 mg/día y 30 mg/día, a pesar de la superioridad frente a placebo en la HAM-D en el brazo de 30 mg/día en los días 3, 8 y 12 (NCT03672175). En un ensayo de fase 3 (NCT04476030), la zuranolona en dosis de 50 mg/día, co-iniciada con un antidepresivo estándar fue superior al placebo en la puntuación total de HAM-D en el día 3 (criterio de valoración primario),

y durante el período de tratamiento de 2 semanas (criterio de valoración secundario clave), pero no en el día 15, lo que confirma un efecto en la aceleración de la eficacia.

También se están investigando otros mecanismos de acción. Por ejemplo, la pioglitazona, un agonista del receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas, más citalopram más clordiazepóxido fue superior al placebo en un estudio de fase 2/3 (NCT01109030) en cuanto a la respuesta al tratamiento basada en las puntuaciones de la HAM-D<sup>94</sup>. La naltrexona, un antagonista de los receptores opiáceos, más antidepresivos fue superior al placebo más antidepresivos en un ensayo de fase 2 para prevenir la recaída o recidiva de los síntomas en la MADRS, pero no en la HAM-D (NCT01874951)<sup>95</sup>.

En dos ensayos (fase 2: NCT01500200; fase 3: NCT02218008), la combinación de buprenorfina, un agonista opiáceo kappa, con samidorfano, un antagonista opioide mu, como tratamiento adyuvante en el trastorno depresivo mayor fue superior al placebo<sup>96</sup>, pero no en otros tres ensayos de fase 3 (NCT03188185, NCT02158546, NCT02158533)<sup>96,97</sup>, sin separación significativa entre buprenorfina sola y placebo en un metaanálisis<sup>98</sup>.

La ezogabina, que induce la apertura de los canales de potasio activados por voltaje neuronal, fue superior al placebo en la MADRS en un ensayo de fase 2 (NCT03043560)<sup>99</sup>. El complejo de neurotoxina de toxina botulínica tipo A, un inhibidor de la liberación de acetilcolina, fue superior al placebo en un ensayo de fase 2 (NCT01392963)<sup>100</sup>. El anestésico óxido nítrico fue superior al placebo a las 24 horas en un estudio de fase 2 (NCT02139540), y a las 2 horas, 24 horas y 1 semana en otro ensayo de fase 2 (NCT03283670)<sup>101</sup>.

También se están investigando cada vez más los psicodélicos, con resultados positivos en ensayos de fase 2 de ayahuasca (agonismo parcial de 5-HT<sub>2A</sub>, afinidad por otros múltiples receptores 5-HT, agonismo de TAAR-1, agonismo de sigma-1) (NCT02914769)<sup>102</sup> y psilocibina (agonismo de 5-HT<sub>2A</sub>) (NCT03181529)<sup>103</sup>. También se observó que la psilocibina no era inferior al escitalopram en un ensayo de fase 2 (NCT03429075)<sup>104</sup>.

La combinación de metformina (hipoglucemiante, insulino-sensibilizante) y fluoxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) fue superior al placebo más fluoxetina en la HAM-D en un ensayo de fase 1/2 (NCT04088448)<sup>105</sup>. Por último, el estradiol transdérmico más progesterona

micronizada intermitente (NCT01308814) fue más eficaz que el placebo para prevenir la aparición de síntomas depresivos clínicamente significativos inicialmente en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas precoces eutímicas en un estudio de fase 2/3<sup>106</sup>.

Aunque se están llevando a cabo o se han completado varios ensayos dirigidos a múltiples mecanismos de acción sin resultados disponibles (ver información complementaria), los objetivos más prometedores actualmente para el trastorno depresivo mayor parecen ser el agonismo parcial D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> con antagonismo 5-HT<sub>2A</sub>/B, antagonismo D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub>/5-HT<sub>7</sub>, antagonismo/agonismo inverso 5-HT<sub>2A</sub>, antagonismo y agonismo parcial del receptor NMDA, agonismo del receptor sigma-1, antagonismo del receptor nicotínico de la acetilcolina, modulación alostérica positiva del receptor GABA-A, agonismo del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, apertura de los canales de potasio activados por voltaje neuronal, inhibición de la liberación de acetilcolina y agonismo 5-HT<sub>2A</sub>.

## Trastornos relacionados con la ansiedad y el trauma

Los agentes en desarrollo para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados con el trauma se dirigen directa o indirectamente, entre otros, a los sistemas cannabinoide, colinérgico, dopaminérgico, GABA, glucocorticoide, glutamatérgico, de la melatonina, noradrenalina, oxitocina, serotonina y sustancia P (ver Tabla 4 e información complementaria). En 98 ensayos identificados, solo nueve moléculas que se probaron en 31 ensayos superaron al placebo en los resultados primarios en 18 ensayos (ver Tabla 4).

En el TEPT, la oxitocina intranasal fue más eficaz que el placebo en la conectividad de la amígdala en un ensayo de fase 2 (EU2012-001288-58), y la psicoterapia asistida con 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) (mediante la liberación de serotonina y noradrenalina) fue superior al placebo en los síntomas característicos en cuatro ensayos de fase 2 (NCT00090064, NCT01211405, NCT01793610, NCT00353938) y un ensayo de fase 3 (NCT03537014)<sup>107-114</sup>, aunque en un ensayo (NCT01793610) no se observó superioridad en el análisis por intención de tratar.

En el trastorno de pánico, la d-cicloserina (co-agonista de NMDA) como refuerzo de la terapia de exposición superó al pla-

**Tabla 4** Medicamentos para la ansiedad y los trastornos relacionados con el trauma con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración	Fase	Número NCT/ EudraCT	Estado	Resultados
<b>Trastorno de estrés postraumático (TEPT)</b>							
Oxitocina intranasal	Agonista del receptor de oxitocina	Placebo	12	2	NCT04523922	R	Resultados no disponibles
Oxitocina intranasal		Placebo	10	2	NCT04228289	R	Resultados no disponibles
Oxitocina intranasal		Placebo	6	2	EU2012-003072-39	R	Resultados no disponibles
Oxitocina intranasal		Placebo	1 dosis	2	EU2012-001288-58	C	Efecto superior en la conectividad de la amígdala
MDMA	Liberador de 5-HT, dopamina y noradrenalina	Placebo	8	2	NCT00090064	C	Superior en síntomas y respuesta al TEPT
MDMA		Placebo	4	2	NCT01211405	C	Superior en síntomas de TEPT
MDMA		Placebo	4	2	NCT01793610	C	Superior en síntomas de TEPT por protocolo, no significativo en intención de tratar
MDMA		Placebo	3	2	NCT00353938	C	Superior en síntomas de TEPT
MDMA		Placebo	18	3	NCT03537014	C	Superior en síntomas de TEPT
MDMA		Placebo	18	3	NCT04077437	R	Resultados no disponibles
MDMA		Placebo	18	3	NCT04077437	R	Resultados no disponibles
<b>Trastorno de pánico</b>							
D-cicloserina	Agonista del receptor NMDA	Placebo	1 dosis	2	NCT01680107	C	Efecto superior tanto en el sesgo de amenaza como en la respuesta de la amígdala
D-cicloserina		Placebo	NA	2	EU2010-021198-35	C	Resultados no disponibles
D-cicloserina		Placebo	56	2	EU2011-001398-19	C	Resultados no disponibles
<b>Trastorno de ansiedad social</b>							
D-cicloserina	Agonista del receptor NMDA	Placebo	12	3	NCT02066792	C	Superior en síntomas de ansiedad
D-cicloserina		Placebo	13	3	NCT00633984	C	No hay diferencia
D-cicloserina		Placebo	12	2	NCT00515879	C	Resultados no disponibles
D-cicloserina		Placebo	12	2	NCT00128401	C	No hay diferencia
<b>Trastorno de ansiedad generalizada</b>							
ABIO 08/01	Inhibición de los canales de cloruro activados por GABA y glutamato	Placebo	8	3	EU2006-003643-23	C	Superior en CGI
Agomelatina		Placebo	26	3	EU2006-005674-47	C	Superior en tasa de recaída
Agomelatina		Placebo	12	3	EU2004-002577-23	C	Superior en síntomas de ansiedad
Agomelatina		Citalopram	12	2	EU2012-003699-37	C	No inferior en síntomas de ansiedad
Agomelatina		Placebo	12	3	EU2009-013789-17	C	Superior en síntomas de ansiedad
Pregabalina	Inhibidor de los canales de calcio controlados por voltaje	Placebo	8	3	EU2006-006339-31	C	Superior en síntomas de ansiedad
Pregabalina		Placebo	8	3	EU2004-001500-13	C	Superior al placebo en síntomas de ansiedad
Fumarato de quetiapina	Agente multimodal histamina, dopamina, 5-HT, noradrenalina	Placebo	8	3	EU2005-005054-46	C	Superior en síntomas de ansiedad
Fumarato de quetiapina		Placebo	52	3	EU2005-005055-18	C	Superior en tasa de recaída
SR58611A	Agonista noradrenérgico	Placebo	10	3	NCT00252343	C	Resultados no disponibles
SR58611A		Placebo	8	3	NCT00266747 EU2005-003181-41	C	Superior en síntomas de ansiedad
Vortioxetina	Agente multimodal 5-HT	Placebo	24	3	EU2008-001673-15	C	Superior en tasa de recaída

Número NCT/EudraCT: número en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) o [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu); R: reclutando; C: completado; NA: no disponible; MDMA: 3,4-metilen-dioxi-metanfetamina; NMDA: N-metil-D-aspartato; CGI: Impresión Clínica Global. Los resultados sin información sobre la significación estadística se clasifican como "resultados no disponibles".

cebo en el procesamiento neurocognitivo en un ensayo de fase 2 (NCT01680107)<sup>115</sup>. En el trastorno de ansiedad social, un ensayo de fase 2 mostró que la d-cicloserina como refuerzo de la terapia cognitivo-conductual (TCC) superó al placebo (NCT02066792)<sup>116-119</sup>, aunque otros dos estudios fueron negativos (NCT00633984, NCT00128401)<sup>120-122</sup>.

En el trastorno de ansiedad generalizada, ABIO 08/01 (un inhibidor selectivo de los canales de cloruro activados por GABA y glutamato) superó al placebo en el CGI en un ensayo de fase 3 (EU2006-003643-23). La agomelatina (agonista del receptor de melatonina) fue superior al placebo en la tasa de recaída en un ensayo de fase 3 (EU2006-005674-47), y en los síntomas de ansiedad en dos ensayos de fase 3 (EU2004-002577-23, EU2009-013789-17). La pregabalina (modulador de los canales de calcio dependientes de voltaje) fue más eficaz que el placebo para los síntomas de ansiedad en dos ensayos de fase 3 (EU2006-006339-31, EU2004-001500-13).

La quetiapina de liberación prolongada (antagonista de la histamina, antagonista alfa-2, inhibidor de la recaptación de noradrenalina) fue superior al placebo en dos ensayos de fase 3 sobre los síntomas de ansiedad (EU2005-005054-46) y la tasa de recaída (EU2005-005055-18). Por último, SR58611A (agonista selectivo del receptor adrenérgico beta-3) redujo los síntomas de ansiedad más que el placebo en un ensayo de fase 3 (NCT00266747), y la vortioxetina (modulador serotoninérgico multimodal) previno la recaída en un ensayo de fase 3 (EU2008-001673-15).

En particular, no se identificó ningún tratamiento prometedor para el TOC.

Si bien se están llevando a cabo o se han completado varios ensayos dirigidos a mecanismos de acción múltiples sin resultados disponibles (ver información complementaria), los objetivos más prometedores actualmente para la ansiedad y trastornos relacionados con el trauma parecen ser la liberación de serotonina (MDMA) para el TEPT y el agonismo del glutamato para el trastorno de pánico y ansiedad social. Para el trastorno de ansiedad generalizada, se han identificado varios mecanismos elegibles, como la inhibición de los canales de cloruro activados por GABA y glutamato, el agonismo del receptor de melatonina, la modulación de los canales de calcio dependientes de voltaje, el antagonismo de la histamina, el antagonismo alfa-2, la inhibición de la recaptación de noradrenalina, el agonismo selectivo de los adreno-

ceptores beta-3 y la modulación serotoninérgica multimodal. Esta promesa refleja la capacidad de al menos algunos de estos mecanismos para influir en los procesos relacionados con la extinción.

### Trastornos por consumo de sustancias

Los fármacos en desarrollo para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias se dirigen directa o indirectamente, entre otros, a los sistemas cannabinoides, colinérgico, dopaminérgico, GABA, de glucocorticoide, glutamatérgico, histaminérgico, inflamatorio, de insulina, canal iónico, melatonina, neuroquinina, noradrenalina, opioide, orexina, oxitocina, fosfodiesterasa, receptores activados por proliferadores de peroxisomas, serotonina y vasopresina (ver Tabla 5 e información complementaria). En 185 ensayos identificados, diez moléculas que se probaron en 17 ensayos superaron a la condición de control en los resultados primarios de 12 ensayos positivos (ver Tabla 5).

Muchos fármacos que superan al placebo en los ensayos clínicos de fase 2/3 son medicamentos reutilizados ya aprobados para otra indicación. Para el trastorno por consumo de alcohol, está el baclofeno (agonista GABA), con un ensayo positivo de fase 3 (NCT01711125)<sup>123</sup> sobre el tiempo transcurrido hasta la caída y la recaída y el porcentaje de participantes abstemios; gabapentina (modulador de los canales de calcio activados por voltaje) en un ensayo de fase 2 (NCT02349477)<sup>124</sup> sobre la “proporción con consumo excesivo de alcohol”; ibudilast (inhibidor de la fosfodiesterasa 4 y antagonista del receptor-4 tipo Toll, utilizado en el tratamiento del asma) en un ensayo de fase 2 (NCT03489850)<sup>125</sup> nuevamente sobre la “proporción con consumo excesivo de alcohol”; y ketamina (antagonista NMDA) en un ensayo de fase 2 (NCT0264931)<sup>126</sup> respecto a los días de abstinencia.

Para el trastorno por consumo de metanfetamina, entre los fármacos con ensayos positivos de fase 2 controlados con placebo se encuentran la mirtazapina (antagonista alfa-2-adrenérgico, histamina-1, 5-HT<sub>2A/C</sub> y 5-HT<sub>3</sub>) (NCT01888835)<sup>127</sup>, y la combinación de naltrexona (antagonista opioide) y bupropión de liberación prolongada (inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina, antagonista del receptor nicotínico, inhibidor no selectivo de la recaptación de serotonina y agonista del receptor sigma-1) (NCT03078075)<sup>128</sup>,

ambos sobre el número de muestras de orina positivas a sustancias.

En el trastorno por consumo de anfetaminas, el metilfenidato de liberación sostenida (inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina) redujo el número de muestras de orina positivas a sustancias vs. placebo en personas dependientes con trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido en un ensayo de fase 2.

Para el trastorno por consumo de cocaína, los fármacos que superan a los controles son AFQ056 (antagonista del receptor de glutamato metabotrópico) sobre la proporción de días de consumo de cocaína en un ensayo de fase 2 (NCT03242928); ketamina (antagonista NMDA) sobre la motivación para dejar la cocaína y sobre el deseo inducido por señales en un ensayo de fase 2 (NCT01790490)<sup>129</sup>; y zonisamida (bloqueante de los canales de sodio sensibles al voltaje y agonista del receptor GABA alostérico) en el Cuestionario Visual Analógico en un ensayo de fase 1/2 (NCT01137890).

Para el trastorno por consumo de nicotina, la combinación de zonisamida más vareniclina fue superior en cuanto al tabaquismo autodeclarado y la abstinencia de nicotina, pero no en cuanto al tabaquismo verificado bioquímicamente, en un ensayo de fase 1/2 (NCT01685996)<sup>130</sup>. Para el trastorno por consumo de opioides, se dispone de resultados positivos para el cortisol sobre el ansia de consumo en consumidores con una ingesta diaria de heroína baja, pero no media o alta, en un ensayo de fase 2 (NCT01718964)<sup>131</sup>.

Aunque se están llevando a cabo o se han completado sin resultados disponibles varios ensayos dirigidos a mecanismos de acción múltiples (ver información complementaria), los objetivos más prometedores en la actualidad para los trastornos por consumo de sustancias parecen ser la modulación de los canales de calcio, el agonismo GABA, la inhibición de la fosfodiesterasa 4, el antagonismo del receptor 4 de tipo Toll y el antagonismo del glutamato para el trastorno por consumo de alcohol; antagonismo opioide, modulación adrenérgica y serotoninérgica multimodal e inhibición de la recaptación de noradrenalina/dopamina para el trastorno por consumo de anfetamina/metanfetamina; antagonismo del glutamato y bloqueo del canal de sodio para el trastorno por consumo de cocaína; bloqueo del canal de sodio para el trastorno por consumo de nicotina; y agonismo del receptor de glucocorticoides para el trastorno por consumo de opioides. Sin embargo, los resultados positivos se

**Tabla 5** Medicamentos para trastornos por consumo de sustancias con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT/ EudraCT	Estado	Resultados
<i>Trastorno por consumo de alcohol</i>							
Baclofeno	Agonista GABA	Diazepam	1	3	NCT03293017	R	Resultados no disponibles
Baclofeno		Placebo	12	3	NCT01711125	C	Superior en tiempo hasta la recaída y porcentaje de abstinencia
Gabapentina	Modulador de los canales de calcio controlados por voltaje	Placebo	24	2	NCT02349477	C	Superior en proporción al consumo excesivo de alcohol
Gabapentina		Placebo	9	2	NCT03205423	ANR	Resultados no disponibles
Gabapentina XR		Placebo	25	2	NCT02252536	C	Resultados no disponibles
Ibudilast	Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 y antagonista del receptor-4 de tipo toll	Placebo	2	2	NCT03489850	C	Superior en proporción al consumo excesivo de alcohol
Ibudilast		Placebo	12	2	NCT03594435	R	Resultados no disponibles
Ketamina	Antagonista NMDA	Placebo	24	2	NCT02649231	C	Superior en días de abstinencia
<i>Trastorno por consumo de anfetaminas/metanfetaminas</i>							
Mirtazapina	Alfa-2 adrenérgico, histamina-1, 5-HT <sub>2A/C</sub> y antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Placebo	24	2	NCT01888835	C	Superior en muestras de orina positivas a sustancias
Mirtazapina		Placebo	18	3	NCT02541526	NA	Resultados no disponibles
Naltrexona + bupropión ER	Antagonista del receptor opiáceo + inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina	Placebo	12	3	NCT03078075	C	Superior en muestras de orina positivas a sustancias
Metilfenidato de liberación prolongada	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina/dopamina	Placebo	24	2	EU2006-002249-35	C	Superior en muestras de orina positivas a sustancias
<i>Trastorno por consumo de cocaína</i>							
AFQ056	Antagonista del receptor metabotrópico del glutamato	Placebo	14	2	NCT03242928	C	Superior (proporción de días de consumo de cocaína)
Ketamina	Antagonista NMDA	Lorazepam	1 día	2	NCT01790490	C	Superior en la motivación para dejar la cocaína y en el deseo inducido por señales
Zonisamida	Bloqueo del canal de sodio controlado por voltaje, agonismo alostérico del receptor GABA	Placebo	5	1/2	NCT01137890	C	Superior en el Cuestionario Analógico Visual
<i>Trastorno por consumo de nicotina</i>							
Zonisamida + vareniclina	Bloqueo del canal de sodio controlado por voltaje, agonismo alostérico del receptor GABA	Placebo	10	1/2	NCT01685996	C	Superior en tabaquismo autodeclarado, abstinencia de nicotina, pero no en tabaquismo verificado bioquímicamente.
<i>Trastorno por consumo de opiáceos</i>							
Cortisol	Agonista del receptor de glucocorticoides	Placebo	1	2	NCT01718964	C	Superior en el deseo en usuarios con baja ingesta diaria de heroína

Número NCT/EudraCT: número en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) o [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu); R: reclutando; C: completado; ANR: activo, no reclutando; NA: no disponible; NMDA: N-metil-D-aspartato. Los resultados sin información sobre la significación estadística se clasifican como "resultados no disponibles".

han relacionado principalmente con medicamentos ya comercializados para otros trastornos, mientras que los nuevos mecanismos de acción han arrojado resultados mucho menos positivos, a pesar de los grandes esfuerzos que se están realizando.

## Demencia

Los fármacos en desarrollo para el tratamiento de trastornos del espectro de la demencia se dirigen directa o indirectamente, entre otros, a los sistemas colin-

nérgico, dopaminérgico, GABA, glucocorticoide, glutamatérgico, histaminérgico, inmunológico, inflamatorio, insulínico, de canal iónico, de neuroprotección, de la fosfodiesterasa, de receptores activados por proliferadores de peroxisomas, de la sero-

**Tabla 6** Medicamentos para la demencia con resultados positivos en ensayos controlados aleatorizados de fase 2 o 3

Medicamento	Mecanismos de acción	Control	Duración (semanas)	Fase	Número NCT	Estado	Resultados
Acitretina	Agonista del receptor X retinoide	Placebo	4	2	NCT01078168	C	Superior en la concentración de proteína precursora de enzima degradadora de amiloide alfa soluble en líquido cefalorraquídeo
Glulisina insulina	Agonista del receptor de insulina	Salino	0,14	2	NCT01436045	C	Superior en rendimiento cognitivo
Neflamapimod	Inhibidor de la cinasa MAP	Dosis bajas	12	2	NCT02423122	C	Resultados no disponibles
Neflamapimod		Dosis bajas	12	2	NCT02423200	C	Resultados no disponibles
Neflamapimod		Placebo	24	2	NCT03402659	C	Resultados no disponibles
Neflamapimod		Placebo	13	2	NCT03435861	R	Resultados no disponibles
Neflamapimod		Placebo	16	2	NCT04001517	C	Superior en síntomas neuropsicológicos
ORM-12741	Antagonista adrenoceptor alfa-2C	Placebo	12	2	NCT01324518	C	Superior en cognición
ORM-12741		Placebo	12	2	NCT02471196	C	Resultados no disponibles
Rasagilina	Inhibidor MAO-B	Placebo	24	2	NCT02359552	C	Superior en medidas de FDG-PET y calidad de vida
Sargramostim	Factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos	Placebo	20	2	NCT01409915	C	Superior en MMSE
Sargramostim		Salino	30	2	NCT04902703	NYR	Resultados no disponibles
AVP-786	Antagonista NMDA, agonista del receptor sigma-1	Placebo	12	3	NCT02442778	C	No es superior en agitación
AVP-786		Placebo	12	3	NCT02442765	C	Superior en agitación
AVP-786		Placebo	12	3	NCT03393520	O	Resultados no disponibles
Dextrometorfano + bupropión (AXS-05)	Antagonista NMDA, agonista sigma-1, antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina, inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina/dopamina	Bupropión + placebo	5	2/3	NCT03226522	C	Superior en agitación
Dextrometorfano + bupropión (AXS-05)		Placebo	26	3	NCT04797715	O	Resultados no disponibles
Brexpiprazol	Agonista parcial dopamina	Placebo	12	3	NCT01922258	C	No hay diferencia
Brexpiprazol		Placebo	12	3	NCT01862640	C	Superior en mejorar la agitación
Dextrometorfano/quinidina	Antagonista NMDA, agonista del receptor sigma-1	Placebo	6	3	NCT03854019	R	Resultados no disponibles
Dextrometorfano/quinidina		Placebo	10	2	NCT01584440	C	Superior en agresividad y agitación
Lemborexant	Antagonista del receptor de orexina	Placebo	4	2	NCT03001557	C	Superior en inquietud
Nabilona	Agonista parcial del receptor cannabinoide	Placebo	14	2/3	NCT02351882	C	Superior en agitación
Nabilona		Placebo	8	3	NCT04516057	R	Resultados no disponibles
Pimavanserina	Antagonista/agonista inverso 5-HT	Placebo	6	2	NCT02035553	C	Superior en síntomas psicóticos
Pimavanserina	Antagonista del receptor de la orexina	Placebo	26	3	NCT04797715	C	Superior en recaída de psicosis
Suvorexant		Placebo	4	3	NCT02750306	C	Superior en tiempo total de sueño

Número NCT: número en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); R: reclutando; C: completado; O: en curso; NYR: no reclutando todavía; NMDA: N-metil-D-aspartato; MAO: monoamino oxidasa; FDG-PET: tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa; MMSE: Mini Examen del Estado Mental. Los resultados sin información sobre la significación estadística se clasifican como "resultados no disponibles".

tonina y sigma; e incluyen además vacunas contra la proteína beta-amiloide o tau, células madre mesenquimales y anticuerpos (ver Tabla 6 e información complementaria). En 265 ensayos identificados, solo 14

moléculas probadas en 27 ensayos superaron al placebo en los resultados primarios de 15 ensayos (ver Tabla 6).

Entre los ensayos dirigidos a marcadores cognitivos o modificadores de

la enfermedad, los ensayos positivos de fase 2 incluyeron aquellos que investigaron la acitretina (agonista del receptor de retinoides X) (NCT01078168), insulina glulisina (inhibidor de la señalización

de la insulina) (NCT01436045), neflamapimod (inhibidor de la cinasa MAP) (NCT04001517), ORM12741 (antagonista selectivo de los adrenoreceptores alfa-2C) (NCT01324518)<sup>132</sup>, sargramostim (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) (NCT01409915)<sup>133</sup>, y rasagilina (inhibidor de la monoaminoxidasa-B) (NCT02359552)<sup>134</sup>.

Entre los ensayos destinados a mejorar el comportamiento y los síntomas psiquiátricos en personas con demencia, brexpiprazol, un agonista parcial de la dopamina (NCT01862640, fase 3)<sup>135</sup>; dextrometorfano/quinidina, un agonista sigma-1/antagonista NMDA/agente multimodal (NCT01584440, fase 2)<sup>136</sup>; y el agonista parcial CB1/2 nabilona (NCT02351882, fase 2/3)<sup>137</sup> mejoraron la agitación. Además, el AVP-786 (forma deuterada de dextrometorfano/quinidina) mejoró la agitación en un ensayo de fase 3 (NCT02442765), pero no en otro (NCT02442778)<sup>138</sup>. Asimismo, dos antagonistas de los receptores 1 y 2 de la orexina –lemborexant (NCT03001557, fase 2)<sup>139</sup> y suvorexant (NCT02750306, fase 3)<sup>140</sup>– mejoraron la inquietud y el sueño, respectivamente.

AXS-05, la combinación de dextromorfano con dosis bajas de bupropión –cuyas acciones farmacológicas son el antagonismo no competitivo del receptor NMDA, el agonismo del receptor sigma-1, el antagonismo del receptor nicotínico de acetilcolina y la inhibición de los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina– resultó superior al placebo para la agitación en un estudio de fase 2/3 (NCT03226522)<sup>141</sup>, y hay otro ensayo en curso (NCT04797715).

La pimavanserina, un antagonista/agonista inverso del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, con menor actividad como antagonista/agonista inverso del 5-HT<sub>2C</sub>, superó al placebo en la recaída de la psicosis relacionada con demencia en un ensayo de fase 2 (NCT02035553)<sup>142,143</sup> y otro de fase 3 (NCT03325556)<sup>144</sup>.

Aunque se están llevando a cabo o se han completado varios ensayos dirigidos a mecanismos de acción múltiples sin resultados disponibles (ver información complementaria), los objetivos más prometedores en la actualidad para la demencia al parecer son el antagonismo del receptor de retinoides X, la inhibición de la señalización de la insulina, la inhibición de la MAP cinasa, el antagonismo selectivo de los adrenoreceptores alfa-2C y la estimulación de la colonia de macrófagos-granulocitos. El agonismo parcial de la dopamina,

el agonismo de sigma-1/antagonismo de NMDA y el agonismo parcial de CB1/2 parecen ser mecanismos prometedores para mejorar la agitación, y la inhibición del receptor de orexina para mejorar la inquietud y el sueño. Para la psicosis relacionada con la demencia, el agonismo/antagonismo inverso de 5-HT<sub>2A</sub> ha mostrado resultados prometedores.

Sin embargo, es difícil predecir cuáles son los objetivos farmacológicos más prometedores para el tratamiento de las características principales de demencia, y, en particular, de la enfermedad de Alzheimer. Aunque en una proporción sustancial de los ensayos en curso se evalúan tratamientos anti-amiloide y, más recientemente, anti-tau, todos los ensayos de fase 2 y 3 en este ámbito no han mostrado significación estadística en sus resultados primarios, excepto un ensayo de fase 3, aunque solo en subanálisis, que condujo a la controvertida aprobación de aducanumab<sup>145</sup>. Por lo tanto, hay poca evidencia disponible para sugerir que los ensayos en curso de tratamientos anti-amiloide y anti-tau vayan a tener éxito. Los objetivos antiinflamatorios, metabólicos, neuroprotectores y colinérgicos son todos viables, pero no han sido investigados sustancialmente.

## TENDENCIAS DIRIGIDAS A REDUCIR EL RIESGO DE LOS PROGRAMAS DE PRUEBA DE NUEVOS FÁRMACOS

El resumen anterior de los ensayos clínicos de fase 2 y 3 actualmente activos sobre nuevas farmacoterapias para los principales trastornos mentales indica que se está probando un gran número de entidades químicas y mecanismos de acción potencialmente útiles. Esta gran actividad e inversión están motivadas y justificadas por la frecuencia e impacto de las enfermedades mentales objetivo.

Sin embargo, muchos de estos programas, si no la mayoría, no darán lugar a una medicación aprobada que pueda utilizarse en la atención clínica. ¿A qué se debe esto? ¿Qué debemos aprender y tener en cuenta, y qué se puede hacer para minimizar la tasa de fracaso? A continuación, se presenta un debate crítico sobre los principios básicos, retos, oportunidades y posibles soluciones en relación con la metodología, realización e interpretación de los ensayos clínicos. Este análisis debería aportar información para la futura investigación psicofarmacológica con el objetivo de reducir el riesgo de los programas de prueba de nuevos fár-

macos o de fármacos conocidos para nuevas indicaciones psiquiátricas, aumentando sus posibilidades de éxito.

## Validez y potencia de los ensayos clínicos

En los últimos 70 años, los ensayos psicofarmacológicos han evolucionado considerablemente<sup>146</sup>. El ECA se ha convertido en la piedra angular de la investigación clínica destinada a obtener la aprobación regulatoria de agentes farmacológicos. Su objetivo es proporcionar a los consumidores (clínicos, responsables políticos, pacientes, familias y otros investigadores) una evaluación precisa de la eficacia/efectividad y seguridad de un tratamiento en una población de pacientes con un trastorno o en riesgo de padecerlo.

Dado que una respuesta engañosa puede causar daños, la consideración primordial en los ECA es la validez, es decir, minimizar la probabilidad de una aprobación engañosa de un tratamiento ineficaz o inseguro. El criterio habitual es que la aprobación de un tratamiento debe ser cierta “más allá de toda duda razonable”, con menos de un 5% de probabilidades de ser errónea. Sin embargo, los consumidores también tienen un gran interés en la rápida identificación de tratamientos seguros y eficaces, al igual que los investigadores que llevan a cabo los ECA y sus financiadores. Por tanto, también es importante la potencia, es decir, la probabilidad de respaldar si el tratamiento es realmente efectivo y lo suficientemente seguro en esa población como para justificar su uso clínico.

La base sobre la que se asienta todo ECA se basa en una exploración *a priori*. Este proceso incluye una revisión de la bibliografía de investigación sobre el trastorno o síntoma diana de interés, las personas susceptibles a ese trastorno, los tratamientos ya disponibles y su eficacia y seguridad. Incluye resultados relevantes de estudios en animales, estudios pre-post o de casos y controles en pacientes, y la exploración post-hoc de ECA relevantes realizados previamente. Por último, pueden realizarse estudios piloto para evaluar la factibilidad o viabilidad de las estrategias consideradas para el ECA propuesto. La información importante que se obtiene de los estudios piloto incluye la participación del objetivo (si se hipotetiza un efecto biológico a través de mecanismos específicos), la selección de pacientes y posiblemente el enriquecimiento del paciente para el mecanismo

estudiado o el aumento del efecto del tratamiento, la duración óptima del ensayo, las dosis de tratamiento, la necesidad de ajustar las dosis, la selección de valoraciones con la máxima precisión y sensibilidad al cambio, y la estratificación potencialmente necesaria de factores que pueden afectar a la eficacia o seguridad del tratamiento y que deben equilibrarse entre los grupos de tratamiento. Cuanto más sólida sea la justificación del ECA, menos riesgo tendrá el ensayo.

Este proceso secuencial es necesario por tres motivos. En primer lugar, permite la formulación de la hipótesis *a priori*, es decir, la declaración de lo que se espera exactamente que demuestre el ECA (documentado en el registro del ECA), que, de ser cierto, daría lugar a la aprobación regulatoria del fármaco y a la toma anticipada de decisiones clínicas. En segundo lugar, no es ético aleatorizar pacientes a menos que los investigadores del ECA se encuentren en una situación de “equilibrio clínico”, es decir, debe existir un fundamento y una justificación empírica para pensar que la hipótesis puede ser verdadera e importante, pero también una duda razonable sobre si es cierta o no. Las cuestiones éticas surgen principalmente de la preocupación por imponer a los pacientes la carga de participar en un ECA con pocas esperanzas de mejorar los conocimientos clínicos, ya sea porque es poco probable que la hipótesis sea cierta o porque ya se ha demostrado que lo es sin ninguna duda razonable. Otra de las razones del equívoco clínico es de naturaleza metodológica. Hay decenas de decisiones que los investigadores deben tomar en la realización de un ECA. Si ya “conocen” la respuesta “correcta”, es probable que (consciente o inconscientemente) sigan las decisiones en la dirección de su respuesta “correcta”, aumentando el riesgo de un ECA inválido. En tercer lugar, la mejor opción para cada una de esas decenas de decisiones depende de lo que se sabe a partir de la exploración *a priori*. Cuanto más gué el diseño del ECA la información procedente de una exploración cuidadosa, mayor será la validez y la potencia de ese ECA.

### Diseños de ensayos adaptativos

Varios aspectos del diseño del ensayo pueden afectar las posibilidades de encontrar diferencias significativas entre el brazo activo y el de control. Los diseños tradicionales de ensayos no adaptativos que no tienen en cuenta la evidencia generada en las fases iniciales del ensayo y aplican un enfo-

que de diseño único para todas las fases del ensayo, pierden la oportunidad de adaptar la aleatorización y los planes analíticos en función de la acumulación de datos generados por el propio ensayo<sup>147</sup>. Por el contrario, los ensayos deben ser “adaptativos por diseño” en lugar de caracterizarse por desviaciones *post-hoc* del protocolo<sup>147,148</sup>. Los ensayos en fases tempranas de aprendizaje (p. ej., dosis mínimamente efectivas o de toxicidad) suelen ser necesarios antes de los ensayos confirmatorios, que en cambio son necesarios para la aprobación del fármaco por parte de las agencias reguladoras. Los primeros ensayos necesitan un control más estricto de los errores tipo II (falsos negativos) y menos de los errores tipo I (falsos positivos), que en cambio son cruciales en los ensayos de fase 2 y 3.

Un aspecto que puede adaptarse en términos de diseño es la dosis del fármaco. Normalmente, la dosis del fármaco se establece *a priori* y se prueba en diferentes brazos, con muchos pacientes expuestos a dosis del fármaco que no son eficaces y no necesariamente seguras. Es importante poder identificar la dosis óptima de un fármaco lo antes posible en un ECA, porque podría minimizar la exposición a dosis de fármacos que no son eficaces ni potencialmente seguras, reducir la duración del ECA y disminuir los costes. El método de reevaluación continua es un enfoque bayesiano que aprovecha las curvas de dosis-respuesta para identificar la dosis máxima tolerada (DMT), lo que permite ajustar la dosis en torno a la DMT durante las primeras fases del ensayo. El diseño de la DMT se utiliza con frecuencia en oncología y neurología (en particular en estudios sobre el ictus), pero puede adaptarse a las necesidades de cualquier campo<sup>149,150</sup>. La necesidad de identificar la DMT, en lugar de estimarla *a priori*, tiene la ventaja adicional de evitar ensayos caros y a menudo poco potentes con múltiples brazos con dosis diferentes. Sin embargo, existen desafíos adicionales cuando los diseños adaptativos basados en la dosis-respuesta se implementan en ensayos de eficacia y de aprobación, dado que con frecuencia un rango de dosis, en lugar de una dosis única, satisface más adecuadamente las necesidades de los pacientes en el mundo real.

Un segundo aspecto que puede adaptarse es la aleatorización. Si bien la aleatorización cuenta para el sesgo de asignación con un tamaño de muestra grande, no garantiza el equilibrio en la asignación de brazos a través de diferentes niveles de variables que potencialmente influyen en la

seguridad o eficacia. Por lo tanto, la posible distribución desequilibrada de moderadores/mediadores del resultado de interés puede afectar al éxito del ensayo en su conjunto. Para superar esta limitación, puede aplicarse la aleatorización adaptativa covariable, que aleatoriza la asignación dentro de niveles coincidentes de factores pronósticos putativos<sup>151,152</sup>. Existen otros diseños de aleatorización adaptativa, como el diseño de aleatorización adaptativa de respuesta o la aleatorización adaptativa bayesiana, que, sin embargo, son más propensos al error de tipo I<sup>152,153</sup>.

Otro elemento clave del ensayo potencialmente adaptativo es el tamaño de la muestra<sup>154</sup>. El tamaño de la muestra debe ser lo más grande posible para garantizar una potencia estadística suficiente para evitar el error de tipo II, y debe tener en cuenta las tasas de abandono, pero también debe considerar los costes y duración asociados, que aumentan linealmente con el número de personas a reclutar. Aunque existe un riesgo de error de tipo I cuando se utiliza la información del brazo asignado a tratamiento para recalcular el tamaño de la muestra, en los ensayos de fase 2 y 3 puede utilizarse un método piloto interno enmascarado (o no enmascarado) que solo utilice los parámetros molestos de la primera etapa.

Un cuarto aspecto del ensayo que puede adaptarse mediante el diseño es el estrechamiento de las características de la población, para identificar subgrupos de pacientes que probablemente se beneficien de un tratamiento. Aunque la inclusión de participantes seleccionados en función de características específicas y no necesariamente frecuentes va en dirección contraria a la inclusividad y representatividad de la población del ensayo, este denominado diseño de “enriquecimiento” tiene un gran valor en las últimas etapas de aprendizaje, consistente con el concepto de medicina de precisión. El principal inconveniente del diseño de enriquecimiento es que produce resultados poco generalizables, y también hay dudas sobre su replicabilidad en ensayos pragmáticos confirmatorios en condiciones reales, con el riesgo de error de tipo I<sup>155</sup>. Los ensayos ya tienden a seleccionar muestras parcialmente representativas<sup>156</sup>, sobre las que luego se operaría una “súper selección”. De ahí que los diseños de ensayos de enriquecimiento tiendan a restringirse a estudios farmacogenéticos<sup>157</sup>.

Sin embargo, la selección de muestras enriquecidas también puede ser útil para estudios de prueba de concepto y ensayos rápidos, en los que los datos se utilizan para



tomar una decisión sobre si se debe continuar con el proceso de desarrollo de una molécula determinada y cómo o en quién. Entre las aplicaciones exitosas de este enfoque se incluye la prueba del agonista TAAR-1 ulotaront en pacientes  $\leq 40$  años de edad y con no más de dos hospitalizaciones por exacerbación de la esquizofrenia, es decir, pacientes con menos alteraciones del sistema dopaminérgico por tratamientos previos y/o la enfermedad subyacente (ver el resumen anterior de ensayos clínicos sobre esquizofrenia).

Sin embargo, no está claro hasta qué punto los cálculos de la magnitud del efecto y del tamaño de la muestra deben ajustarse cuando se amplía la población para que sea más inclusiva y menos enriquecida. Los análisis *post hoc* de un ensayo de fase 2 controlado con placebo sobre la psicosis asociada a la demencia de Alzheimer (ver el resumen anterior de ensayos clínicos sobre demencia) revelaron que la respuesta a la pimavanserina era mayor en pacientes con mayor nivel basal de psicosis asociada a la demencia de Alzheimer<sup>143</sup>. Por otro lado, en el caso de la psicosis relacionada con la enfermedad de Parkinson, la respuesta a la pimavanserina fue mayor en los pacientes con mayor deterioro cognitivo<sup>158</sup>. Del mismo modo, los análisis *post hoc* de los ensayos de fase 2 de BI 425809, un inhibidor del transportador de glicina que se está investigando para la disfunción cognitiva en la esquizofrenia, indicaron mayor respuesta al fármaco en pacientes que no recibían más de un antipsicótico concurrente, con más síntomas negativos y que no recibían benzodiazepinas concurrentes, y con la dosis de 10 mg en mujeres y en pacientes de 38 años o menos, una duración de la esquizofrenia de 5-10 años y peor cognición inicial<sup>68</sup>. Estos datos crean puntos de decisión sobre si un programa de ensayo debe dirigirse siempre a toda la población con una enfermedad determinada, donde la magnitud del efecto puede diluirse, o si no sería más seguro, y en última instancia más rentable, obtener la aprobación para una submuestra más restringida con mayor probabilidad de éxito. Si los datos indican la viabilidad del tratamiento para toda la población o para una muestra más amplia de pacientes, estos ensayos podrían realizarse posteriormente.

Además, los diseños de enriquecimiento pueden basar su aleatorización en la respuesta previa, como ocurre en los ensayos realizados en pacientes estabilizados que son aleatorizados para la continuación del fármaco del estudio o cambio a placebo. La duración y el grado de estabilidad, así

como las tasas de recaída relacionadas con el placebo, son consideraciones importantes a la hora de diseñar estos ensayos. La duración y el grado de estabilidad y las tasas de recaída relacionadas con el placebo son consideraciones importantes a la hora de diseñar estos ensayos, ya que una duración más corta y una remisión menos completa aumentan la probabilidad de recaída, especialmente en el brazo del placebo. Sin embargo, también hay que tener cuidado con las recaídas falsas debidas a los fenómenos de rebote y abstinencia tras la interrupción brusca del fármaco<sup>159</sup>, que se producen con menos facilidad cuanto más larga es la vida media de un fármaco determinado<sup>160</sup>. Además, en el trastorno bipolar, la polaridad de la enfermedad en la fase de preestabilización de la misma predice en gran medida la polaridad del siguiente episodio<sup>161</sup>, lo que debe tenerse en cuenta al diseñar ensayos de prevención de recaídas. Aunque este enriquecimiento ha sido criticado como una limitación<sup>162</sup>, se ajusta y aporta información para la atención clínica continuando con el tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes que han respondido a la medicación y la toleran.

Además de la aleatorización adaptativa antes descrita, una estrategia adicional para la aleatorización de los pacientes consiste en realizar una fase inicial con placebo a simple ciego, medicación abierta o placebo a doble ciego, basando la aleatorización en la respuesta durante esta fase inicial. En la etapa de preinclusión con placebo, los pacientes son tratados con placebo y, a continuación, solo los que no responden al placebo son aleatorizados a placebo o tratamiento activo. Este diseño se ha implementado en estudios de aumento de antidepressivos con antipsicóticos de segunda generación para pacientes con depresión mayor y respuesta subóptima a los antidepressivos<sup>163</sup>, en los que se excluyó de la aleatorización a aquellos que mejoraron mucho durante la fase de optimización de dosis a simple ciego.

Si bien un gran número de ensayos adoptaron el período de preinclusión con placebo a simple ciego como una forma de enriquecimiento total del ensayo en pacientes que no responden al placebo, este enriquecimiento no ha mostrado beneficios, como sugiere un metaanálisis de 101 ensayos de antidepressivos<sup>164</sup> y se ha replicado recientemente en un metaanálisis de 347 ensayos de antidepressivos, de los cuales 174 utilizaron un período de preinclusión con placebo a simple ciego<sup>165</sup>. Las fases introductorias de placebo a simple ciego

y de medicación abierta son inferiores a otros diseños de estudios de enriquecimiento, como el diseño paralelo secuencial<sup>166</sup>, y tienen una duración más larga y costes más elevados. Teniendo en cuenta costes, tamaño de la muestra y duración de los ensayos, el diseño paralelo secuencial puede ser más efectivo para los ensayos de fase 3 con vistas a la aprobación regulatoria<sup>166</sup>.

Como hemos visto en el resumen anterior de ensayos clínicos sobre el trastorno depresivo mayor, la comparación paralela secuencial es un diseño de estudio que intenta superar las limitaciones de las etapas introductorias con placebo<sup>167-171</sup>. Los ensayos se estructuran en dos etapas, y pueden realizarse con una aleatorización, si el ensayo tiene dos brazos, o dos aleatorizaciones si se utilizan tres brazos (uno activo, dos con placebo). En primer lugar, los participantes son aleatorizados al placebo (etapa 1). Después, los que no responden al placebo se vuelven a aleatorizar a las dos opciones de tratamiento (etapa 2), en el caso de ensayos con dos brazos. Si se trata de un ensayo de tres brazos (un brazo activo y dos brazos con placebo), los pacientes de los dos grupos que reciben placebo y que no responden al placebo se asignan al tratamiento activo o al placebo. Se analizan los datos de la primera aleatorización, así como los de la segunda aleatorización<sup>172</sup>, y se agrupan en el mismo análisis generando un valor de *p*. Se ha estimado que con este diseño es posible mantener el mismo nivel de potencia realizando ensayos con entre un 20% y un 50% menos de individuos<sup>173</sup>.

Por último, los “diseños adaptativos sin fisuras” son diseños de ensayos que intentan realizar un ensayo multifásico, en lugar de múltiples ensayos de aprendizaje y confirmación separados. Este diseño puede reducir el tiempo desde los ensayos de fase 1 a los de fase 3 que tienen como objetivo la aprobación regulatoria, implementando un reclutamiento continuo, con monitoreo intenso y análisis de datos que pueden aportar información para la dosis adaptativa, la aleatorización y el tamaño de la muestra. Sin embargo, existen preocupaciones con respecto al riesgo de error tipo I en este tipo de diseño<sup>174</sup>.

A pesar de los diseños adaptativos, los ensayos suelen fracasar. En el peor de los casos, que no es raro, se recluta un gran número de participantes, p. ej. 500 pacientes, se les expone a medicamentos experimentales, con potenciales problemas de seguridad y costes importantes, pero en última instancia no se observan diferencias

significativas entre medicación y placebo. La “interrupción por futilidad” es un diseño importante que puede poner fin a los ensayos de forma prematura en cuanto haya evidencia de que las intervenciones no tienen efectos significativos frente al control<sup>175</sup>. Se han propuesto varios métodos para definir *a priori* los umbrales óptimos de futilidad, que pueden aplicarse a diferentes diseños de estudio, incluidos los ensayos secuenciales con uno o más criterios de valoración<sup>176,177</sup>. La interrupción de los ensayos por futilidad basada en problemas con el fármaco, las dosis seleccionadas, la población diana o las valoraciones, permite poner fin anticipadamente a ensayos que están destinados al fracaso, protegiendo a muchos pacientes de los posibles efectos adversos de la medicación experimental, y ahorrando costes y tiempo en caso de que el ensayo fallido sirva de base para mejorar el diseño y/o la realización del ensayo<sup>178</sup>.

Se ha presentado a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) un estudio reciente que investiga el potencial de ensayos de diseño adaptativo. De los 59 ensayos de diseño adaptativo, 30 se iniciaron realmente, 23 fueron concluidos, 9 tuvieron un efecto significativo sobre el tratamiento y 4 condujeron a una autorización de comercialización<sup>175</sup>. Es importante destacar que solo 18 ensayos aplicaron realmente los elementos adaptativos, lo que podría sugerir dificultades en la aplicación de estos elementos. Por otra parte, de estos 18 ensayos, 11 se concluyeron y 6 tuvieron resultados significativos, lo que apunta al potencial de los diseños adaptativos<sup>175</sup>. Los elementos que se adaptaron con más frecuencia fueron la selección de dosis, la reevaluación del tamaño de la muestra y la interrupción del ensayo por futilidad<sup>175</sup>.

### Respuesta al placebo y diferencia fármaco-placebo

Aunque los componentes que impulsan el efecto placebo pueden estudiarse y tienen el potencial de identificar elementos terapéuticos seguros que se pueden exportar a la atención clínica<sup>35</sup>, la elevada respuesta placebo es una plaga que afecta a los ECA en diferentes trastornos mentales<sup>32,38,39</sup>. De hecho, se ha sugerido que algunas de las principales compañías farmacéuticas han reducido su inversión en el desarrollo de medicamentos para trastornos mentales debido a las dificultades en la detección de señales a causa de unas respuestas al placebo más altas de lo esperado.

Muchos organismos reguladores (como la FDA y la EMA), así como investigadores, han adoptado la postura de que evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento para muchos trastornos mentales no es posible sin un diseño controlado con placebo. Huelga decir que esta guía ha tenido un enorme impacto en el desarrollo de fármacos. En psicotrópico, todos los medicamentos psicotrópicos que han sido aprobados para el tratamiento de un trastorno mental en EE.UU. o Europa en los últimos 30 años se han evaluado en ensayos clínicos controlados con placebo.

Esta práctica se ha visto cuestionada por la creciente renuencia de médicos<sup>179</sup> y pacientes<sup>180,181</sup> a participar en dichos estudios. Además, los comités éticos de muchos países están dificultando cada vez más la realización de ensayos clínicos controlados con placebo. Por supuesto, cuando se permiten estos estudios, deben aplicarse procedimientos de minimización de riesgos. Al mismo tiempo, los estudios realizados en los últimos años han revelado grandes tasas de abandono en los ensayos que utilizan controles con placebo<sup>182</sup>, así como una disminución de la diferencia entre placebo y fármaco<sup>183-186</sup>, debido en gran parte al aumento de los efectos del placebo sin un aumento similar de los efectos del fármaco.

La respuesta al placebo ha aumentado durante un período de muchos años en afecciones como la depresión, no así la respuesta farmacológica<sup>187</sup>. En un análisis que incluyó 167 ECA a doble ciego con 28.102 participantes (principalmente crónicos), se observó que, de los predictores de respuesta analizados, 16 características del ensayo cambiaron en el transcurso de las décadas<sup>188</sup>. Sin embargo, en una metarregresión multivariable, solo el patrocinio de la industria y el aumento de la respuesta al placebo fueron moderadores significativos de las magnitudes del efecto. La respuesta al fármaco se mantuvo estable en el curso del tiempo.

La magnitud del efecto placebo es mayor en ensayos sobre el trastorno depresivo, depresión bipolar y manía, y menor en ensayos sobre la esquizofrenia<sup>38,39</sup>. No obstante, el efecto placebo ha ido en aumento no solo en la depresión<sup>38</sup> sino también en la esquizofrenia en los últimos 24 años<sup>189</sup>, y es un obstáculo importante para el desarrollo de nuevos medicamentos<sup>32</sup>. De hecho, la respuesta al placebo es particularmente elevada en los ensayos patrocinados por la industria<sup>38</sup>. Por ejemplo, los análisis de los ensayos sobre esquizofrenia indicaron un aumento de la mejoría psicopatológica

total en el transcurso de 45 años de 12,3 puntos para el placebo, mientras que el aumento fue de apenas 1,2 puntos para los antipsicóticos<sup>188</sup>. La FDA ha informado de aumentos igualmente preocupantes en la respuesta al placebo en ensayos regulatorios sobre esquizofrenia, indicando que las tasas de abandono también aumentaron en paralelo, con mayores tasas de abandono en los estudios realizados en EE.UU.<sup>190</sup>.

Una gran respuesta al placebo reduce fatalmente las posibilidades de encontrar diferencias significativas con el brazo experimental. En ensayos clínicos farmacológicos sobre depresión, se ha demostrado que las tasas críticas de respuesta al placebo son del 30% y el 40% para la monoterapia y el tratamiento combinado, respectivamente<sup>191</sup>. Por encima de estos umbrales, las probabilidades de ensayos positivos empeoran drásticamente<sup>191</sup>.

Se han estudiado ampliamente las características del diseño del ensayo, tratamiento, población y características del comportamiento del estudio que se relacionan con los efectos del placebo, y se han identificado algunas variables que se asocian consistentemente con una mayor diferencia entre fármaco y placebo en diferentes trastornos mentales. Estos factores deben ser considerados cuidadosamente cuando se diseñen ensayos con el objetivo de aumentar la probabilidad de éxito, es decir, la separación del placebo. Por ejemplo, una fase introductoria de etiqueta abierta antes de la aleatorización a doble ciego aumenta el efecto placebo<sup>38</sup>. Un segundo factor es un reclutamiento deficiente con una evaluación inicial y una determinación de la casuística no válidas. Por otra parte, los síntomas más graves al inicio del estudio se asocian con menor respuesta al placebo y mayor diferencia entre fármaco y placebo en los ensayos que prueban antidepressivos para los trastornos depresivos<sup>192</sup>, así como en los ensayos de esquizofrenia, independientemente del año del estudio<sup>32</sup>. Sin embargo, cuando se busca una gravedad inicial de los síntomas adecuadamente alta, hay que tener en cuenta la inflación artificial de la gravedad de los síntomas iniciales debida a fenómenos de lavado o rebote, o al sesgo del evaluador con el objetivo de incluir pacientes por encima de una cierta gravedad mínima de la enfermedad<sup>189,193,194</sup>.

Una mayor mejoría *versus* placebo en los casos agudamente exacerbados y más graves puede lograrse más rápidamente, lo que permite realizar ensayos más cortos para separarse del placebo<sup>195,196</sup>. Por otro lado, la separación del placebo en relación

con los síntomas negativos, la remisión de los síntomas o la recuperación funcional puede requerir diseños de ensayos más largos. En consecuencia, el resultado previsto debe tenerse en cuenta al establecer los parámetros de gravedad de los síntomas y duración de los ensayos.

Dado que algunos factores que aumentan la respuesta al placebo también pueden aumentar la respuesta al brazo experimental, sin tener en última instancia ningún efecto neto sobre las posibilidades de éxito de un ensayo, o incluso pudiendo aumentar la respuesta al fármaco en mayor grado, es más importante evaluar los factores desde el punto de vista de la disminución o aumento de la diferencia entre fármaco y placebo. La mayor síntesis de evidencia hasta la fecha ha demostrado que los factores que moderan las mayores diferencias entre fármaco y placebo en los ensayos de esquizofrenia fueron el menor tamaño de la muestra, menor número de centros de estudio, brazos de estudio menos activos, mayor número de pacientes aleatorizados a placebo, uso de la Escala Breve de Valoración Psiquiátrica (BPRS) en lugar de la PANSS introducida posteriormente, mayor período de lavado, mayor duración del estudio, menor duración de la enfermedad y menor edad<sup>188,197</sup>. En los análisis de metarregresión multivariable, los únicos predictores restantes de una mayor diferencia placebo-fármaco fueron una menor respuesta al placebo y el patrocinio no farmacéutico, que se asocia con menor probabilidad de tener características de diseño del ensayo que se han asociado con mayores efectos placebo<sup>197</sup>. El hecho de que la respuesta al placebo se infle cuando se aleatoriza a más pacientes al brazo activo y menos al brazo placebo, como se muestra en la depresión<sup>198</sup> y la esquizofrenia<sup>193</sup>, probablemente se deba a las expectativas de mejora<sup>172</sup>.

## **Población, reclutamiento**

Los resultados de cada ensayo clínico se aplican a la población representada por la muestra, no más allá. Por ejemplo, los resultados de un ECA realizado en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase inicial no se aplican necesariamente a la prevención de esa enfermedad en individuos en riesgo o con un deterioro cognitivo mínimo, ni a los que se encuentran en fases medias o avanzadas de la enfermedad. Por motivos éticos, no se puede incluir a quienes no están dispuestos a dar su consentimiento para participar, ni a pacientes que

puedan resultar perjudicados por la participación. Por lo demás, la población a la que los investigadores del ECA pretenden que se apliquen sus conclusiones determina los criterios de inclusión/exclusión, claramente establecidos y aplicados de forma consistente.

Además, los resultados de cualquier ECA no se aplican necesariamente a todos los subgrupos de la población muestreada. Si un tratamiento se muestra muy eficaz en la población muestreada, puede haber un subgrupo minoritario en el que el tratamiento sea ineficaz o tóxico. Si un ECA detecta una diferencia escasa o nula entre el tratamiento y el control, la población puede dividirse en dos subgrupos, en uno de los cuales el tratamiento es más efectivo y seguro, mientras que en el otro el control es más eficaz y seguro, pudiendo compensarse mutuamente en la población total<sup>200</sup>.

Los pacientes incluidos en los ensayos de esquizofrenia no suelen ser representativos de la población real que se observa en la práctica clínica diaria. Además, las características de los ensayos y de la población han cambiado con el tiempo<sup>188</sup>. Por ejemplo, los pacientes con esquizofrenia que suelen ser elegibles en los ensayos tienen menos comorbilidades físicas, menos comorbilidades psiquiátricas y menos conductas suicidas<sup>156</sup>. En general, solo uno de cada cinco pacientes con esquizofrenia en el mundo real sería elegible para participar en un ensayo controlado aleatorizado<sup>156</sup>.

Esta representatividad limitada de los ensayos de fase 2 y 3 controlados con placebo en el campo de la esquizofrenia se aplica también a otras enfermedades, incluidos los trastornos del estado de ánimo<sup>201</sup> y los trastornos por consumo de sustancias, debido a criterios de inclusión igualmente restringidos y también al hecho de que los pacientes deben ser capaces de dar su consentimiento informado. Esta representatividad limitada subraya la importancia de los estudios de fase 4 bien diseñados, cuyo objetivo no es comprobar si un medicamento es eficaz, sino en quién y bajo qué circunstancias funciona un medicamento. Sería útil que la aprobación de un nuevo medicamento fuera acompañada de ciertas normas y requisitos reglamentarios mínimos para los estudios de fase 4. Mientras que los requisitos actuales posteriores a la aprobación se limitan generalmente a indicaciones adicionales (p. ej., ensayos de prevención de recaídas, ensayos pediátricos) o evaluaciones de seguridad y medidas de mitigación de riesgos, sería conveniente y bienvenido que se desarrollara y aplicara

un conjunto de normas estándar para los ensayos de fase 4 con el objetivo de probar si sus resultados son generalizables o útiles en determinados subgrupos de pacientes.

Otro problema relevante es la inflación de los síntomas al inicio del estudio. Esto puede deberse a varios factores. En primer lugar, los síntomas varían durante la evolución natural de una enfermedad y pueden reaccionar a estímulos estresantes, como la interrupción de la rutina o la anticipación de situaciones nuevas. La participación en un ensayo clínico puede ciertamente conllevar estrés, por lo que en la evaluación inicial una persona puede mostrar síntomas exagerados, que luego pueden volver a la media una vez que el entorno del ensayo y las consultas se han convertido en la nueva “normalidad”. Otra explicación puede ser la necesidad de los centros de reclutar pacientes, que puede producir, incluso de forma no deliberada, valoraciones más elevadas de los síntomas al inicio del ensayo.

Pueden aplicarse varias estrategias para optimizar la representatividad de los pacientes y reducir la inflación de síntomas al inicio del estudio. En primer lugar, para reducir el riesgo de incluir participantes “profesionales” en ensayos, pacientes crónicamente inestables en lugar de agudamente exacerbados, o aquellos con un diagnóstico e historial de tratamiento poco claros, puede ser aconsejable exigir registros médicos que documenten al menos el pasado reciente en aquellos que no hayan sido reclutados en entornos de atención clínica habituales. En segundo lugar, flexibilizar hasta cierto punto los criterios de inclusión, sin aumentar el riesgo para los participantes en el estudio ni la integridad del mismo, permitiendo la participación de personas con un determinado conjunto de comorbilidades físicas o psiquiátricas, facilitaría el reclutamiento y haría que el ensayo fuera más pragmático y clínicamente útil, disminuiría potencialmente la respuesta al placebo y permitiría un mejor cumplimiento de los principios de equidad, diversidad e inclusión<sup>202-205</sup>.

La retención también forma parte del reclutamiento, es decir, el “reclutamiento” continuo de pacientes para que permanezcan en el estudio. La retención es crucial para minimizar la pérdida de datos, que en realidad pueden faltar de forma no aleatoria, y para retener la suficiente potencia estadística necesaria para probar la hipótesis. Cabe destacar que las estrategias de salida y las fases del ensayo alineadas pueden afectar a la retención frente al abandono del ensayo. Por ejemplo, si las estrategias de salida son

demasiado laxas o tienen demasiado atractivo (p. ej., un estudio de extensión abierto con tratamiento gratuito), es posible que abandonen más pacientes de los necesarios. Si, por el contrario, las estrategias de salida son demasiado estrictas, los pacientes pueden permanecer en el estudio más tiempo del debido. Así pues, es importante equilibrar el deseo de un escaso abandono con la necesidad de seguridad de los pacientes permitiendo más estrategias de rescate dentro del estudio que sean transitorias y/o no comprometan el resultado. Sin embargo, es posible que se desee limitar las opciones gratificantes de abandono y transferencia a las fases siguientes o adicionales de estudio.

## Centros

Por lo general, los ensayos se llevan a cabo en múltiples centros, para permitir el reclutamiento oportuno de muestras suficientemente grandes. Sin embargo, tener un gran número de centros no está exento de inconvenientes. En primer lugar, los centros suelen estar incentivados y presionados para reclutar, lo que puede llevar a la inclusión de pacientes inadecuados en cuanto al diagnóstico, duración de la exacerbación o gravedad inicial. Cuantos más centros participen en un ensayo, mayor será la heterogeneidad, mayor la probabilidad de que la calidad del cumplimiento de los procedimientos del ensayo sea deficiente, incluida la aleatorización, el enmascaramiento y las valoraciones, y más difícil será el control de calidad.

Descartar en fase temprana centros con escaso reclutamiento, así como aquellos sitios que muestran respuesta anormal al placebo, puede mitigar el impacto de esta heterogeneidad. En segundo lugar, los centros deben ser certificados, recertificados y estrictamente supervisados, ofreciéndose una nueva formación a los evaluadores o prescindiendo de ellos en caso de indicios de calificaciones inconsistentes. En tercer lugar, dado que el número de centros modera una mayor respuesta al placebo, es preferible tener menos centros muy eficientes y de alta calidad en lugar de muchos centros poco eficientes. Además, en situaciones en las que se realizan múltiples ensayos con múltiples moléculas en tiempos similares, la competencia por los pacientes elegibles puede ser un problema. En tales situaciones, es posible que los pacientes requeridos para los ensayos con criterios más restrictivos en cuanto a duración o gravedad de la enfermedad,

comorbilidades o comedificaciones se orienten preferentemente hacia esos ensayos, de modo que algunos de esos pacientes quedan excluidos de los otros ensayos.

A falta de pruebas objetivas de “laboratorio” y biomarcadores, dependemos del informe subjetivo del participante y de la formación de los evaluadores, así como de su fiabilidad con otros evaluadores del mismo ensayo. Dado el número de centros que suelen participar en estos ensayos, ¿hasta qué punto es realista esperar que se establezca y mantenga una verdadera fiabilidad entre evaluadores? Sin embargo, la fiabilidad entre evaluadores contribuye a la potencia estadística.

La formación en fiabilidad casi siempre se basa únicamente en las valoraciones de las entrevistas realizadas por un experto a un paciente modelo, creando así una situación ideal que permite una formación de los evaluadores eficiente en el tiempo. Se omite la habilidad para obtener la información que se va a calificar, lo que puede crear serios problemas con la obtención real de datos válidos. Por lo tanto, los calificadores también deben recibir formación y ser evaluados en la obtención de datos, no solo en los procedimientos de calificación. Además, dado que los evaluadores pueden desviarse con el tiempo, la formación debe repetirse en el transcurso de programas de ensayo a menudo prolongados.

Se introdujeron calificadores centralizados con el objetivo de abordar estas cuestiones, utilizando vídeos bidireccionales en vivo para reducir enormemente el número de evaluadores necesarios y permitir la calibración continua de la fiabilidad<sup>206,207</sup>. Además, la evaluación externa y la adjudicación de la elegibilidad del paciente tienen como objetivo ayudar a reducir los incentivos desalineados a la hora de determinar la elegibilidad del paciente y el fenómeno de la inflación basal<sup>208</sup>. Aunque estos métodos pueden ofrecer ventajas, también tienen limitaciones, como la falta de información recogida en un encuentro directo.

La introducción de nuevas tecnologías es muy prometedora para hacer que estos procesos sean más fiables, continuos, aplicables en el mundo real y rentables. Por ejemplo, el procesamiento del lenguaje y el análisis del habla<sup>209,210</sup> y los análisis de la expresión facial<sup>211</sup> podrían ser muy informativos en afecciones como la esquizofrenia, la manía y la depresión, o incluso en ámbitos como la agitación y los síntomas negativos. Al mismo tiempo, la evaluación ecológica momentánea puede proporcionar un muestreo repetido de los

comportamientos y experiencias actuales de los participantes en tiempo real, en su entorno natural<sup>212,213</sup>. Esta estrategia puede minimizar el sesgo de recuerdo y maximizar la validez ecológica. El uso de teléfonos inteligentes y dispositivos portátiles puede proporcionar información objetiva sobre la geolocalización, niveles de actividad, frecuencia y momento de las interacciones sociales, sueño y otras medidas de interés para los investigadores clínicos<sup>214</sup>, incluyendo el supuesto de la medicación<sup>215,216</sup>.

La integración del fenotipado digital, así como la vigilancia de la eficacia para los síntomas y de la tolerancia mediante datos recogidos de forma pasiva, no se han explotado lo suficiente tanto en la selección de pacientes adecuados como en la evaluación continua de los resultados en el transcurso de los ensayos clínicos y descubrimiento y desarrollo de fármacos en psiquiatría. Estas tecnologías modernas ofrecen oportunidades sin precedentes y necesitan ser exploradas como resultados de apoyo, secundarios clave o incluso primarios para los programas de ensayos de aprobación regulatoria. Además, a medida que los resultados notificados por los pacientes y los criterios de valoración funcionales ganan adeptos, las evaluaciones digitales van a proporcionar datos más continuos, fiables y reales que pueden utilizarse para evaluar la utilidad de un nuevo tratamiento frente a la condición de control adecuada.

## Evaluación y resultados

Los evaluadores deben administrar escalas y medidas que sean clínicamente relevantes, que sean significativas para el paciente, que no requieran demasiado tiempo y que se utilicen ampliamente en el campo (también para permitir los esfuerzos de síntesis de la evidencia). Debe prestarse especial atención al momento de la evaluación, en particular –pero no solo– de los síntomas cognitivos, debido a la variación diurna del rendimiento<sup>217</sup>.

Lo ideal sería repetir la evaluación a lo largo del tiempo, para enriquecer los análisis con más datos. Por ejemplo, para comparar el tratamiento vs. control en el cambio de gravedad en el curso de ocho semanas, se podría medir solo el punto final, o el cambio de gravedad entre el inicio y el punto final, o la pendiente de gravedad en el transcurso de las ocho semanas, o se podría dicotomizar cualquiera de estas posibilidades, siendo todas opciones válidas. Utilizar el punto final o el cambio pre-post no suele ser

la mejor opción, ya que, con el abandono, el final del estudio es el punto temporal que más probablemente falte. En cambio, la pendiente (digamos, en las semanas 0, 1, 4, 8) es mejor opción, ya que se trata de una combinación lineal de las medidas de gravedad repetidas, lo que aumenta la fiabilidad de la medida de resultado (y, por tanto, la potencia). La disponibilidad de medidas repetidas en el curso del tiempo también mejora la imputación, protegiendo mejor la validez. Sin embargo, exigir mediciones, digamos, diariamente durante ocho semanas, en lugar de solo en cuatro momentos, puede anular estas ventajas al fomentar el abandono y la falta de datos. Siempre debe tenerse en cuenta el equilibrio entre la carga para los pacientes y las necesidades de la investigación y adaptarse a la cuestión investigada.

Es deseable más de un resultado en un ensayo, ya que un solo resultado difícilmente puede proporcionar un cuadro clínico completo, pero es necesario ajustar las comparaciones múltiples en los análisis estadísticos en caso de que se evalúe más de un resultado primario o en caso de que se deseen realizar pruebas estadísticas inferenciales incluso de resultados secundarios clave. Para los resultados secundarios y exploratorios que generan hipótesis y los que requieren muchos datos multidimensionales, para el funcionamiento, las herramientas modernas, como el fenotipado digital y la evaluación ecológica momentánea, pueden ser de gran valor y deben introducirse progresivamente en la evaluación de los ensayos<sup>218-228</sup>.

El fenotipado digital y las evaluaciones ecológicas momentáneas pueden repetirse varias veces, e incluso pueden ser continuas en caso de seguimiento pasivo. Todavía no está claro hasta qué punto el fenotipado digital interactivo puede afectar la respuesta al placebo, y habrá que ver si un parámetro de resultado digital puede convertirse en un resultado primario que conduzca a la aprobación de un medicamento, pero no está fuera del alcance de la viabilidad y validez. Además, el seguimiento de parámetros fisiológicos es una herramienta candidata potencial para facilitar la medición de la respuesta objetiva, los biomarcadores de subgrupos con mejor respuesta o el compromiso con el objetivo. Más allá de los resultados secundarios y exploratorios, que pueden ser múltiples pero que deben evaluarse con un tiempo y una carga mínimos para el paciente, el problema más destacado, sin embargo, es la multiplicidad para las medidas de resul-

tado primario en un ECA. El objetivo de un ECA es *recomendar un tratamiento* sobre otro en la población muestreada: una decisión. Tener múltiples medidas de resultado primario que dan respuestas contradictorias socava el propósito del ECA. Con un resultado primario, la probabilidad de un falso positivo con los enfoques habituales es inferior al 5%. Con dos resultados primarios independientes, la probabilidad de uno o más falsos positivos es del 10%; con tres es del 14%, lo que aumenta la probabilidad de una conclusión errónea. Si se realizan ajustes para pruebas múltiples, utilizando un nivel de significación lo suficientemente bajo para cada resultado, de modo que la probabilidad global de un resultado falso positivo sea inferior al 5%, se produce una pérdida de potencia, un mayor riesgo de ECA fallido y, aun así, resultados contradictorios en las pruebas múltiples.

Un ECA debe tener *una y solo una* medida de resultado primario, pero puede ser una medida compuesta. Idealmente, con esa medida presentada para dos pacientes de la población, los clínicos deberían ser capaces de reconocer inequívocamente cuál (si alguno) tuvo el mejor resultado clínico. Por ejemplo, la disminución de los síntomas durante el tratamiento podría ser una medida de resultado aceptable. Sin embargo, si los pacientes desarrollan problemas de salud graves debidos al tratamiento o al control, no se trata de una medida de resultado primario suficiente. Lo ideal sería que la medida de resultado adecuada reflejara un equilibrio entre beneficio y daño. Si hay varios beneficios independientes y varios perjuicios independientes que preocupan, el resultado del tratamiento es el efecto acumulado en el paciente de cualesquiera que sean los beneficios y perjuicios experimentados<sup>229</sup>. Lo ideal sería que los beneficios y los daños se consideraran de alguna manera conjuntamente, y que el efecto del tratamiento se indicara por el efecto total sobre el paciente, no por los efectos separados sobre múltiples medidas de resultado<sup>230</sup>. Del mismo modo, si la gravedad de los síntomas se mide semanalmente en el transcurso de, digamos, ocho semanas de tratamiento, el impacto del tratamiento no debería evaluarse por separado cada semana, sino que debería utilizarse alguna medida compuesta (p. ej., la tendencia de la gravedad a lo largo del tiempo).

Por último, la dicotomización de un resultado ordinal es siempre una mala elección. Por ejemplo, si el “éxito” se definiera por una disminución de  $\geq 50\%$  de los síntomas en el curso de ocho semanas,

un paciente con una disminución del 51% de los síntomas tendría el mismo resultado que otro con una disminución del 100%, mientras que un paciente con una disminución del 49% se consideraría igual que otro con una disminución o un aumento del 0%. Además, dos pacientes, uno con una disminución del 49% y otro con una disminución del 51%, se consideran tan diferentes entre sí como uno con una disminución del 0% y otro con una disminución del 100%. En consecuencia, existe un riesgo significativo de clasificación errónea y una gran pérdida de potencia con la dicotomización<sup>231</sup>; es posible que haya que duplicar o triplicar el tamaño de las muestras para tener la misma potencia que con el resultado ordinal o continuo. Para colmo, las diferentes opciones de punto de corte pueden cambiar las conclusiones. Los “costos de la dicotomización” han sido reconocidos desde hace mucho tiempo<sup>232</sup>, pero a menudo se ignoran. Sin embargo, es posible convertir un resultado dicotomizado, como la respuesta o la recaída, en un resultado escalado, estimando el tiempo transcurrido hasta un evento. Aunque este enfoque aumenta la potencia estadística; sin embargo, se mantiene la decisión sobre la definición específica y los puntos de corte implicados en la definición del resultado categórico.

## Análisis estadístico

El éxito de un ensayo y la aprobación de un medicamento para tratar una enfermedad determinada también dependen en gran medida de los resultados de los análisis estadísticos. Estos análisis, si son erróneos, aun con un diseño sólido, pueden poner en peligro una gran cantidad de trabajo e inversiones. De ahí que sea primordial adoptar enfoques estadísticos adecuados que minimicen las posibilidades de error de tipo I y II.

Uno de los aspectos de los análisis estadísticos es cómo se ajustan para las pruebas múltiples. Uno de los métodos más utilizados es la corrección más conservadora de Bonferroni, que divide el  $\alpha=0,05$  por el número de pruebas estadísticas. Sin embargo, existen varios métodos relacionados y diferentes que deben tenerse en cuenta<sup>233</sup>. Estos métodos también incluyen pruebas jerárquicas en caso de que se sometan múltiples resultados secundarios a estadística inferencial, en la que los resultados se ordenan en función de la importancia o probabilidad de éxito y, a continuación,

cada uno de ellos se prueba a  $p < 0,05$ , deteniendo todas las pruebas posteriores una vez que el siguiente resultado seleccionado *a priori* no alcance ese umbral estadístico.

Otro aspecto importante en los análisis estadísticos es cómo se manejan las covariables. Los factores de base que identifican subgrupos en los que los efectos del tratamiento son diferentes son “moderadores del resultado del tratamiento” en esa población<sup>234</sup>. Lo que demuestran los resultados de un ECA es lo que pasaría si todas las personas de la población muestreada recibieran el tratamiento en lugar del control. Si hay moderadores conocidos *a priori*, eso afecta a las decisiones de muestreo. Por ejemplo, si ya se sabe por investigaciones anteriores que un tratamiento solo es eficaz en mujeres y no en hombres, las investigaciones posteriores sobre ese tratamiento se centrarían en mujeres. Si solo hay evidencia sugestiva de que el género puede moderar el resultado del tratamiento, el ECA podría estratificarse por género, con una representación adecuada de hombres y mujeres, para probar *a priori* la hipótesis de que el género modera el resultado del tratamiento y estimar magnitudes del efecto separadas para mujeres y hombres.

Algunos investigadores incluirían el género como una covariable en un modelo lineal “por si acaso”. Si el género es irrelevante para el resultado, el efecto del tratamiento probado y estimado es exactamente el mismo que cuando no se incluye la covariable, pero con una pérdida de potencia y precisión. Por el contrario, si el género modera el resultado del tratamiento y se omite el término de interacción (como ocurre a menudo), no se puede interpretar la magnitud del efecto evaluado y estimado. Solo si se sabe *a priori* que el efecto del tratamiento frente al control es el mismo para hombres y mujeres, que la magnitud del efecto del tratamiento es significativa, ya que representa la magnitud del efecto común para hombres y mujeres en esa población.

La situación empeora cuando se introducen múltiples covariables en un modelo lineal “por si acaso”, que están correlacionadas entre sí (colineales), y se asume incorrectamente que las interacciones de cada covariable con el tratamiento o entre sí son cero, o se asume incorrectamente que cada una tiene un efecto lineal sobre el resultado. Si cualquiera de estos supuestos es incorrecto, la validez y potencia del ECA se verán afectadas. Sin embargo, muchos ECA publicados introducen múltiples covariables en sus modelos sin razón o justificación,

bajo la errónea creencia de que “controlar” los factores añadiendo covariables “por si acaso” mejora los resultados del ECA. Por el contrario, cada covariable que vaya a utilizarse en el análisis de un ECA debe mencionarse explícitamente en la hipótesis *a priori* y en el registro, y la razón y justificación de cada una deben presentarse tanto en la propuesta como en el documento resultante. Debe especificarse cómo se incluirán las covariables y justificarse en el plan de análisis, y aumentarse el tamaño de la muestra para compensar la consiguiente pérdida de potencia.

Otro aspecto importante de los análisis estadísticos es la imputación. La imputación es necesaria para llevar a cabo análisis por intención de tratar o análisis por intención de tratar modificados, en los que se incluyen pacientes expuestos al tratamiento y con al menos una evaluación posterior al inicio. Los análisis por intención de tratar son más representativos de la relación eficacia/aceptabilidad global de un tratamiento experimental, a diferencia de los análisis “más completos” que se realizan en pacientes “ideales” seleccionados que probablemente se beneficiaron más de esa medicación. De hecho, los análisis más completos violan el principio de aleatorización y deben evitarse.

Existen varios métodos de imputación para el manejo de los datos que faltan. El método más sencillo es el de la última observación realizada. Sin embargo, este método asume que no habrá más cambios tras el abandono y perjudica al grupo en el que se produce una interrupción más temprana y mayor en términos de eficacia, pero también reduce el tiempo de efectos adversos acumulativos en ese brazo del estudio. Una alternativa utilizada frecuentemente en la actualidad es el modelo mixto para medidas repetidas (MMRM), una opción popular para los ensayos aleatorizados con resultados continuos longitudinales. En los análisis MMRM, los resultados de los pacientes que permanecen más tiempo en el estudio se utilizan para modelar el cambio estimado tras la interrupción del estudio basándose en las trayectorias de pacientes con un cambio similar de los síntomas iniciales. Sin embargo, como los pacientes que completan los ensayos con placebo pueden ser sistemáticamente diferentes de los que no lo hacen, especialmente si abandonan por ineficacia, los modelos MMRM pueden sobrestimar los efectos del placebo, lo que puede ser otro motivo del aumento de los efectos del placebo en los últimos años, cuando los análisis MMRM se han

convertido en el método de datos estándar en los ECA.

Otra cuestión potencialmente importante es si la suposición de que los datos se pierden al azar, en la que se basan todas las técnicas estándar de análisis de datos, es cierta. Dado que las diferencias de eficacia y tolerancia entre los brazos del estudio pueden afectar significativamente a la falta de datos, especialmente en los estudios a más largo plazo con mayores tasas de abandono, la ausencia no aleatoria puede afectar significativamente a los resultados. Por lo tanto, es importante verificar si realmente faltan datos al azar y emplear diferentes técnicas de análisis de datos si se viola este supuesto, como modelos de selección o modelos de mezcla de patrones<sup>235-237</sup>, algo que rara vez se hace, pero que puede afectar a los resultados y a la interpretación del estudio.

## DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos son la piedra angular de la actual medicina basada en la evidencia. El campo ha evolucionado y se han desarrollado diseños de ensayos clínicos cada vez más complejos, así como simplificados. Los diseños van desde ensayos de eficacia con máxima validez interna, pero con escasa posibilidad de generalización externa, hasta grandes ensayos simples que maximizan la validez externa, pero tienen una precisión reducida. En el caso de ensayos no aleatorizados, los estudios de grandes bases de datos a nivel nacional pueden ayudar a generar hipótesis, pero son insuficientes para permitir hacer inferencias causales. Los análisis de datos también han evolucionado y ahora son muy sofisticados, por lo que cada vez es más importante elegir el plan de análisis estadístico más adecuado para un determinado diseño de ensayo, una pregunta de investigación y un intento de minimizar los errores de tipo I y/o tipo II.

En el desarrollo de fármacos y para la aprobación regulatoria de tratamientos, los ensayos aleatorizados, controlados con placebo y de diseño paralelo son el vehículo principal. Incluyen ensayos controlados con placebo para la aprobación de tratamientos agudos, así como ensayos de sustitución con placebo para la aprobación de tratamientos de mantenimiento. Cada vez se incluye más un brazo de control activo (no de comparación) para probar la integridad del estudio, lo que permite distinguir entre ensayos negativos (el medicamento establecido se separa del placebo, mientras que el

fármaco experimental no lo hace) y ensayos fallidos (ni el medicamento experimental ni el establecido se separan del placebo). Además, la comparación con un “comparador común” establecido, ya sea como parte del programa de ensayo de fase 3 controlado con placebo o de estudios de fase 4, ganará impulso para ir más allá de los síntomas comunes y los resultados de efectos adversos para incluir también criterios de valoración de calidad de vida y/o funcionales, en los que el nuevo medicamento puede demostrar ventajas estadística y clínicamente relevantes. De hecho, el bienestar subjetivo y la calidad de vida referidos por el paciente, los informes del cuidador/observador y los resultados funcionales, que pueden captarse de forma más objetiva y completa en el entorno del mundo vivo a través de evaluaciones digitales, son cada vez más relevantes.

Sin embargo, en el ámbito de la salud mental, los mecanismos de acción psicofarmacológicos novedosos que tratan de forma eficaz y segura trastornos mentales comunes y, a menudo, gravemente incapacitantes, han seguido siendo extremadamente escasos, y muchos programas de ensayos que al principio se veían prometedores han acabado fracasando. Los ensayos clínicos en trastornos psiquiátricos se han visto dificultados por problemas relacionados con el reclutamiento de una muestra de pacientes suficientemente amplia y representativa, en un plazo de tiempo razonable, que cumpliera unos criterios de inclusión estrictos para responder a una pregunta determinada. Sin embargo, el tamaño de las muestras ha aumentado, especialmente en los ensayos de fase 3, debido a un incremento desproporcionado de la respuesta al placebo y a un aumento relativamente pequeño de la respuesta al fármaco en las últimas décadas.

Cuando se persiguen resultados más allá de los síntomas, incluida la calidad de vida y la funcionalidad en múltiples ámbitos relevantes – cuidado personal, interacciones sociales, actividades de ocio, y rendimiento escolar/laboral– en la mayoría de los casos, los medicamentos “solo” preparan los cerebros de personas con trastornos mentales para que tengan el potencial de funcionar mejor, sin poner en acción su “capacidad” aumentada o restituida. Para traducir la mejora del estado sintomático en acción y mejorar también el “rendimiento” medible, es posible que haya que considerar más los diseños que combinan fármacos con intervenciones psicosociales, sobre todo cuando se enfocan a resultados cognitivos, conductuales y funcionales complejos. De hecho,

cuando se solicita la aprobación para el tratamiento farmacológico de la cognición en la esquizofrenia, se requiere un resultado funcional co-primario que demuestre que la mejora estadísticamente significativa del rendimiento cognitivo tiene un impacto real en el comportamiento y el funcionamiento.

La rápida evolución de la tecnología digital ampliamente disponible y escalable encierra la promesa de mejorar la precisión y el detalle, así como la cobertura temporal de la evaluación de los síntomas y el comportamiento de las personas antes y durante el tratamiento con una entidad farmacológica probada o su control. Este fenotipado digital puede ser útil para medir los síntomas de forma más exhaustiva y con más precisión y validez ecológica, incluida su variabilidad a lo largo del tiempo y en relación con contextos internos y externos. Además, las herramientas digitales pueden proporcionar evaluaciones más fiables y objetivas del funcionamiento cognitivo, académico, conductual y social. En la medida en que se aplique una monitorización digital pasiva en lugar de interactiva, debería disminuir las preocupaciones sobre el aumento de los efectos placebo a través del compromiso digital.

La descripción general de los ensayos de fase 2 y 3 en curso que presentamos en este artículo tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque hemos intentado ser inclusivos en la identificación de agentes farmacológicos con mecanismos de acción novedosos, o agentes ya conocidos dirigidos a una enfermedad mental no aprobada actualmente, es posible que hayamos pasado por alto algunos agentes. La exclusión de agentes elegibles puede deberse a que restringimos la búsqueda a los registros de ensayos clínicos de EE.UU. y Europa, por lo que pueden haberse pasado por alto agentes y programas de ensayos aún no registrados. Además, es posible que existan programas de ensayos y agentes en registros de prueba distintos a los de EE.UU. y Europa que no hayamos investigado. Asimismo, algunos agentes que podrían haber sido aprobados para otra enfermedad o grupo de edad pueden haber sido clasificados como ensayos de fase 4 y haberse omitido. Además, como el campo de la psicofarmacología es muy dinámico y evolutivo, es posible que se hayan identificado nuevos agentes y objetivos desde la fecha de nuestra última búsqueda. En segundo lugar, es posible que hayamos incluido en la lista fármacos y objetivos que ya no se utilizan y programas de ensayos que se hayan interrumpido. Sin embargo, como los registros

de ensayos clínicos se actualizan de forma voluntaria, es posible que esta información no esté disponible. Sería deseable que los patrocinadores actualizaran los registros puntualmente. En tercer lugar, aunque intentamos clasificar los mecanismos de acción de los agentes psicofarmacológicos emergentes y recientemente probados, para algunos de ellos no se disponía de información suficiente, por lo que es posible que no se hayan podido clasificar o que incluso se hayan clasificado (parcialmente) de forma incorrecta. Por lo tanto, a medida que surja más información sobre los mecanismos de acción específicos de los tratamientos farmacológicos individuales, es posible que sea necesario actualizar o corregir nuestras clasificaciones.

En conclusión, el desarrollo y el proceso de aprobación de nuevos fármacos dirigidos a enfermedades son complejos, y esta complejidad y los riesgos de fracaso que conllevan pueden incluso aumentar en el caso de los trastornos mentales. La información contenida en este artículo tiene como objetivo proporcionar conocimientos prácticos sobre cuestiones relacionadas con la metodología de los ensayos clínicos y la implementación que deben ser considerados y sopesados, con sus pros y sus contras relativos, sirviendo como una hoja de ruta que apunta al éxito de la aprobación de nuevos agentes para el tratamiento de los trastornos mentales.

Además, al hacer balance de los objetivos actuales de desarrollo de fármacos y de los mecanismos de acción relacionados con el tratamiento de los principales trastornos mentales en adultos, pretendemos ofrecer una visión general de las moléculas más prometedoras que el sector debería observar, de las que debería aprender y, posiblemente, a las que debería seguir dedicándose, en caso de que agentes específicos en desarrollo avancen con éxito a través de sus programas de fase 2 y 3, en última instancia, conduzcan a la aprobación regulatoria.

Se espera que, dentro de diez años, se disponga de múltiples objetivos farmacológicos nuevos, idealmente para cada uno de los principales trastornos mentales revisados, lo que permitirá a los clínicos mejorar los resultados de muchos pacientes que en la actualidad solo se tratan de manera subóptima con los fármacos actualmente disponibles, de modo que no solo aumenten el impacto sobre los síntomas y la tolerancia, sino que también puedan mejorar más y de forma sostenible el bienestar subjetivo, la calidad de vida y el funcionamiento social.

## AGRADECIMIENTOS

C.U. Correll, M. Solmi y S. Cortese han contribuido en partes iguales a este trabajo. La información complementaria sobre el estudio está disponible en [https://osf.io/ys9pr/?view\\_only=ed9fae2fffc44daeaff5f56a5f3e1ff](https://osf.io/ys9pr/?view_only=ed9fae2fffc44daeaff5f56a5f3e1ff).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dragioti E, Radua J, Solmi M et al. Global population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for mental disorders: a meta-umbrella systematic review. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01586-8.
2. Fusar-Poli P, Correll C, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
3. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Solmi M et al. Universal and selective interventions to prevent poor mental health outcomes in young people: systematic review and meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry* 2021;29:196-215.
4. Solmi M, Dragioti E, Arango C et al. Risk and protective factors for mental disorders with onset in childhood/adolescence: an umbrella review of published meta-analyses of observational longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;120: 565-73.
5. 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.
6. 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.
7. McIntyre R, Alda M, Baldessarini R et al. The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2022;21:364-87.
8. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
9. Krueger RF, Hobbs KA, Conway CC et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. *World Psychiatry* 2021;20:171-93.
10. Watson D, Levin-Aspenson HF, Waszczuk MA et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): III. Emotional dysfunction superspectrum. *World Psychiatry* 2022;21:26-54.
11. Zohar J, Allgulander C. Antipsychotics in anxiety disorders: an oxymoron or a reflection of non-adequate nomenclature? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:427-8.
12. Huhn M, Tardy M, Spinelli LM et al. Efficacy of pharmacotherapy and psychotherapy for adult psychiatric disorders: a systematic overview of meta-analyses. *JAMA Psychiatry* 2014;71:706-15.
13. Correll CU, Cortese S, Croatto G et al. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry* 2021;20:244-75.
14. John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. In: Comparative effectiveness review summary guides for clinicians. Rockville: US Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
15. Williams T, Stein DJ, Ipser J. A systematic review of network meta-analyses for pharmacological treatment of common mental disorders. *Evid Based Ment Health* 2018;21:7-11.
16. Locher C, Koechlin H, Zion SR et al. Efficacy and safety of SSRIs, SNRIs, and placebo in common psychiatric disorders: a comprehensive meta-analysis in children and adolescents. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1011-20.
17. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:2303-12.
18. Boaden K, Tomlinson A, Cortese S et al. Antidepressants in children and adolescents: meta-review of efficacy, tolerability and suicidality in acute treatment. *Front Psychiatry* 2020;11:717.
19. Kaminski JA, Bschor T. Antidepressants and suicidality: a re-analysis of the re-analysis. *J Affect Disord* 2020;266:95-9.
20. Zohar J, Levy DM. Neuroscience-based nomenclature of psychotropics: progress report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;57:36-8.
21. Zohar J, Stahl S, Moller HJ et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:2318-25.
22. Zohar J, Kasper S. Neuroscience-based Nomenclature (NbN): a call for action. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:318-20.
23. Sultan RS, Correll CU, Zohar J et al. What's in a name? Moving to neuroscience-based nomenclature in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018;57:719-21.
24. Downing AM, Kinon BJ, Millen BA et al. A double-blind, placebo-controlled comparator study of LY2140023 monohydrate in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2014;14:351.
25. Stauffer VL, Millen BA, Andersen S et al. Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res* 2013;150:434-41.
26. Recio-Barbero M, Segarra R, Zabala A et al. Cognitive enhancers in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonists for cognitive deficits and negative symptoms. *Front Psychiatry* 2021;12:631589.
27. Lewis AS, van Schalkwyk GI, Bloch MH. Alpha-7 nicotinic agonists for cognitive deficits in neuropsychiatric disorders: a translational meta-analysis of rodent and human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;75:45-53.
28. Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C et al. Bitopertin in negative symptoms of schizophrenia—results from the phase III FlashLyte and DayLyte studies. *Biol Psychiatry* 2017;82:8-16.
29. Hirayasu Y, Sato S-I, Shuto N et al. Efficacy and safety of bitopertin in patients with schizophrenia and predominant negative symptoms: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized phase 2 trial. *Psychiatry Investig* 2017;14:63-73.
30. Bugarski-Kirola D, Iwata N, Sameljak S et al. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, studies in the SearchLyte clinical trial programme. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1115-28.
31. Verma A, Kumar Waiker D, Bhardwaj B et al. The molecular mechanism, targets, and novel molecules in the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg Chem* 2022;119:105562.
32. Gopalakrishnan M, Zhu H, Farchione TR et al. The trend of increasing placebo response and decreasing treatment effect in schizophrenia trials continues: an update from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19r12960.
33. Parker G, Ricciardi T, Hadzi-Pavlovic D. Placebo response rates in trials of antidepressant drugs in adults with clinical depression: increasing, decreasing, constant or all of the above? *J Affect Disord* 2020;271:139-44.
34. Sifias S, Çiray O, Schneider-Thoma J et al. Placebo response in pharmacological and dietary supplement trials of autism spectrum disorder (ASD): systematic review and meta-regression analysis. *Mol Autism* 2020;11:66.
35. Faraone SV, Newcorn JH, Cipriani A et al. Placebo and nocebo responses in randomised, controlled trials of medications for ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2022;27:212-9.
36. Scherrer B, Guiraud J, Addolorato G et al. Baseline severity and the prediction of placebo response in clinical trials for alcohol dependence: a meta-regression analysis to develop an enrichment strategy. *Alcohol Clin Exp Res* 2021;45:1722-34.
37. Nasir M, Li F, Courley S et al. Meta-analysis: pediatric placebo response in depression trials does not replicate in anxiety and obsessive-compulsive disorder trials. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2021;31:670-84.
38. Jones BDM, Razza LB, Weissman CR et al. Magnitude of the placebo response across treatment modalities used for treatment-resistant depression in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2125531.
39. Cao B, Liu YS, Selvitella A et al. Differential power of placebo across major psychiatric disorders: a preliminary meta-analysis and machine learning study. *Sci Rep* 2021;11:21301.
40. Ahmadzad-Asl M, Davoudi F, Mohamadi S et al. Systematic review and meta-analysis of the placebo effect in panic disorder: implications for research and clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:1130-41.
41. 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.
42. Xue T, Wu X, Chen S et al. The efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists in primary insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;61: 101573.
43. Zheng W, Cai D-B, Zheng W et al. Brexanolone for postpartum depression: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychiatry Res* 2019;279:83-9.



44. Walkery A, Leader LD, Cooke E et al. Review of allopregnanolone agonist therapy for the treatment of depressive disorders. *Drug Des Devel Ther* 2021;15:3017-26.
45. Correll CU, Newcomer JW, Silverman B et al. Effects of olanzapine combined with samidorphan on weight gain in schizophrenia: a 24-week phase 3 study. *Am J Psychiatry* 2020; 177:1168-78.
46. Martin WF, Correll CU, Weiden PJ et al. Mitigation of olanzapine-induced weight gain with samidorphan, an opioid antagonist: a randomized double-blind phase 2 study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2019;176:457-67.
47. Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F et al. The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21:841-52.
48. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21:853-66.
49. Solmi M, Pigato G, Kane JM et al. Treatment of tardive dyskinesia with VMAT-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1215-38.
50. Mansuri Z, Reddy A, Vadukapuram R et al. Pimavanserin in the treatment of Parkinson's disease psychosis: meta-analysis and meta-regression of randomized clinical trials. *Innov Clin Neurosci* 2022;19:46-51.
51. Strickland JC, Johnson MW. Human behavioral pharmacology of psychedelics. *Adv Pharmacol* 2022;93:105-32.
52. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ et al. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: a systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatr Scand* 2021;143:101-18.
53. Rucker JH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* 2018;142:200-18.
54. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ et al. A meta-analysis of placebo-controlled trials of psychedelic-assisted therapy. *J Psychoactive Drugs* 2020;52:289-99.
55. Romeo B, Karila L, Martelli C et al. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: a meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2020;34:1079-85.
56. 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.
57. Targum SD, Murphy C, Breier A et al. Site-independent confirmation of primary site-based PANSS ratings in a schizophrenia trial. *J Psychiatr Res* 2021;144:241-6.
58. Koblansky KS, Kent J, Hopkins SC et al. A non-D2-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. *N Engl J Med* 2020;382:1497-506.
59. Cantillon M, Prakash A, Alexander A et al. Dopamine serotonin stabilizer RP5063: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of safety and efficacy in exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2017;189:126-33.
60. Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J et al. Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a 24-week double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Schizophr Bull* 2016;42:309-17.
61. Weiser M, Levi L, Burshtein S et al. Raloxifene plus antipsychotics versus placebo plus antipsychotics in severely ill decompensated postmenopausal women with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e758-65.
62. Modabbernia A, Heidari P, Soleimani R et al. Melatonin for prevention of metabolic side-effects of olanzapine in patients with first-episode schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2014;53:133-40.
63. McGuire P, Robson P, Cubala WJ et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:225-31.
64. Weiser M, Levi L, Zamora D et al. Effect of adjunctive estradiol on schizophrenia among women of childbearing age: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1009-17.
65. Bugarski-Kirolova D, Arango C, Fava M et al. Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe. *Lancet Psychiatry* 2022;9:46-58.
66. Davidson M, Saoud J, Staner C et al. Efficacy and safety of MIN-101: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a new drug in development for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174:1195-202.
67. Davidson M, Saoud J, Staner C et al. Efficacy and safety of roluperidone for the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2022;48:609-19.
68. Fleischhacker WW, Podhorna J, Gröschl M et al. Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:191-201.
69. Man WH, Coleen-de Koning J, Schulte P et al. Clozapine-induced hypersalivation: the association between quantification, perceived burden and treatment satisfaction reported by patients. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017;7:209-10.
70. Bauer IE, Green C, Colpo GD et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of aspirin and N-acetylcysteine as adjunctive treatments for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2018;80:18m12200.
71. Loebel A, Koblansky KS, Tsai J et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept trial to evaluate the efficacy and safety of non-racemic amisulpride (SEP-4199) for the treatment of bipolar I depression. *J Affect Disord* 2022;296:549-58.
72. Hopkins SC, Wilkinson S, Corriveau TJ et al. Discovery of nonracemic amisulpride to maximize benefit/risk of 5-HT7 and D2 receptor antagonism for the treatment of mood disorders. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110:808-15.
73. Calabrese JR, Frye MA, Yang R et al. Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:1054-61.
74. Ketter TA, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2015;181:87-91.
75. Frye MA, Amchin J, Bauer M et al. Randomized, placebo-controlled, adjunctive study of armodafinil for bipolar I depression: implications of novel drug design and heterogeneity of concurrent bipolar maintenance treatments. *Int J Bipolar Disord* 2015;3:34.
76. Henter ID, Park LT, Zarate CA Jr. Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status. *CNS Drugs* 2021;35:527-43.
77. McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y et al. Efficacy of adjunctive infliximab vs placebo in the treatment of adults with bipolar I/II depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019;76:783-90.
78. Lee Y, Mansur RB, Brietzke E et al. Efficacy of adjunctive infliximab vs. placebo in the treatment of anhedonia in bipolar I/II depression. *Brain Behav Immun* 2020;88:631-9.
79. Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E et al. Anticytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:337-48.
80. Durgam S, Earley W, Guo H et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:371-8.
81. Clayton AH, Tsai J, Mao Y et al. Effect of lurasidone on sexual function in major depressive disorder patients with subthreshold hypomanic symptoms (mixed features): results from a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2018;79:18m12132.
82. Bakish D, Bose A, Gommoll C et al. Levomilnacipran ER 40 mg and 80 mg in patients with major depressive disorder: a phase III, randomized, double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study. *J Psychiatry Neurosci* 2014;39:40-9.
83. Fava M, Dirks B, Freeman MP et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjunctive pimavanserin in patients with major depressive disorder and an inadequate response to therapy (CLARITY). *J Clin Psychiatry* 2019;80:19m12928.
84. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS et al. Efficacy of esketamine augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19r12889.
85. McIntyre RS, Carvalho J, Lui LMW et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;276:576-84.
86. Fava M, Freeman MP, Flynn M et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020;25:1592-603.
87. Tabuteau H, Jones A, Anderson A et al. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:490-9.
88. Fava M, Stahl S, Pani L et al. REL-1017 (esmethadone) as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: a phase 2a randomized double-blind trial. *Am J Psychiatry* 2021;179:122-31.
89. Preskorn S, Macaluso M, Mehra V et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an N-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J Psychiatr Pract* 2015;21:140-9.
90. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R et al. Brexanolone injection in post-partum

- depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392:1058-70.
91. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:480-9.
  92. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H et al. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021;78:951-9.
  93. Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I et al. Trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder. *N Engl J Med* 2019;381:903-11.
  94. Sepanjnia K, Modabbernia A, Ashrafi M et al. Pioglitazone adjunctive therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2093-100.
  95. Mischoulon D, Hylek L, Yeung AS et al. Randomized, proof-of-concept trial of low dose naltrexone for patients with breakthrough symptoms of major depressive disorder on antidepressants. *J Affect Disord* 2017;208:6-14.
  96. Fava M, Thase ME, Trivedi MH et al. Opioid system modulation with buprenorphine/samidorphan combination for major depressive disorder: two randomized controlled studies. *Mol Psychiatry* 2020;25:1580-91.
  97. Zajecka JM, Stanford AD, Memisoglu A et al. Buprenorphine/samidorphan combination for the adjunctive treatment of major depressive disorder: results of a phase III clinical trial (FORWARD-3). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:795-808.
  98. Dinoff A, Lynch ST, Sekhri N et al. A meta-analysis of the potential antidepressant effects of buprenorphine versus placebo as an adjunctive pharmacotherapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2020; 271:91-9.
  99. Costi S, Morris LS, Kirkwood KA et al. Impact of the KCNQ2/3 channel opener ezogabine on reward circuit activity and clinical symptoms in depression: results from a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2021;178:437-46.
  100. Magid M, Reichenberg JS, Poth PE et al. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75:837-44.
  101. Nagele P, Palanca BJ, Gott B et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. *Sci Transl Med* 2021;13:eabe1376.
  102. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H et al. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2019;49:655-63.
  103. Davis AK, Barrett FS, May DG et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021;78:481-9.
  104. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med* 2021;384:1402-11.
  105. Abdallah MS, Mosalam EM, Zidan AAA et al. The antidiabetic metformin as an adjunct to antidepressants in patients with major depressive disorder: a proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurotherapeutics* 2020;17:1897-906.
  106. Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149-57.
  107. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 2021;27:1025-33.
  108. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology* 2019;236:2735-45.
  109. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology* 2020;237:2485-97.
  110. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B et al. Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Front Psychiatry* 2019;10:650.
  111. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA et al. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:486-97.
  112. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT et al. The safety and efficacy of (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant post-traumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011;25:439-52.
  113. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2013;27:28-39.
  114. Oehen P, Traber R, Widmer V et al. A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4-methyl-enedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 2012;27:40-52.
  115. Reinecke A, Nickless A, Browning M et al. Neurocognitive processes in d-cycloserine augmented single-session exposure therapy for anxiety: a randomized placebo-controlled trial. *Behav Res Ther* 2020;129:103607.
  116. Smits JAJ, Pollack MH, Rosenfield D et al. Dose timing of d-cycloserine to augment exposure therapy for social anxiety disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e206777.
  117. Dutcher CD, Dowd SM, Zalta AK et al. Sleep quality and outcome of exposure therapy in adults with social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2021;38:1182-90.
  118. Hofmann SG, Papini S, Carpenter JK et al. Effect of d-cycloserine on fear extinction training in adults with social anxiety disorder. *PLoS One* 2019;14:e0223729.
  119. Hofmann SG, Carpenter JK, Otto MW et al. Dose timing of D-cycloserine to augment cognitive behavioral therapy for social anxiety: study design and rationale. *Contemp Clin Trials* 2015;43:223-30.
  120. Smits JAJ, Rosenfield D, Otto MW et al. D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder depends on the success of exposure sessions. *J Psychiatr Res* 2013;47:1455-61.
  121. Hofmann SG, Smits JAJ, Rosenfield D et al. D-cycloserine as an augmentation strategy with cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2013;170:751-8.
  122. Zalta AK, Dowd S, Rosenfield D et al. Sleep quality predicts treatment outcome in CBT for social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2013;30:1114-20.
  123. Morley KC, Baillie A, Fraser I et al. Baclofen in the treatment of alcohol dependence with or without liver disease: multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018;212:362-9.
  124. Anton RF, Latham P, Voronin K et al. Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:728-36.
  125. Burnette EM, Ray LA, Irwin MR et al. Ibudilast attenuates alcohol cue-elicited frontostriatal functional connectivity in alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2021;45:2017-28.
  126. Grabski M, McAndrew A, Lawn W et al. Adjunctive ketamine with relapse prevention-based psychological therapy in the treatment of alcohol use disorder. *Am J Psychiatry* 2022;179:152-62.
  127. Coffin PO, Santos G-M, Hern J et al. Effects of mirtazapine for methamphetamine use disorder among cisgender men and transgender women who have sex with men: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:246-55.
  128. Trivedi MH, Walker R, Ling W et al. Bupropion and naltrexone in methamphetamine use disorder. *N Engl J Med* 2021;384:140-53.
  129. Dakwar E, Levin F, Foltin RW et al. The effects of subanesthetic ketamine infusions on motivation to quit and cue-induced craving in cocaine-dependent research volunteers. *Biol Psychiatry* 2014;76:40-6.
  130. Dunn KE, Marcus TF, Pharm CK et al. Zonisamide reduces withdrawal symptoms but does not enhance varenicline-induced smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1171-9.
  131. Walter M, Bentz D, Schicklitz N et al. Effects of cortisol administration on craving in heroin addicts. *Transl Psychiatry* 2015;5:e610.
  132. Rinne JO, Wesnes K, Cummings JL et al. Tolerability of ORM-12741 and effects on episodic memory in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2016;3:1-9.
  133. Potter H, Woodcock JH, Boyd TD et al. Safety and efficacy of sargramostim (GM-CSF) in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2021;7:e12158.
  134. Matthews DC, Ritter A, Thomas RG et al. Rasagiline effects on glucose metabolism, cognition, and tau in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement* 2021;7:e12106.
  135. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:383-400.
  136. Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER et al. Effect of dextromethorphan-quinidine on agitation in patients with Alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:1242-54.
  137. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D et al. Randomized placebo-controlled trial of nabilone for agitation in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27:1161-73.

138. Khoury R, Marx C, Mirgati S et al. AVP-786 as a promising treatment option for Alzheimer's disease including agitation. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:783-95.
139. Moline M, Thein S, Bsharat M et al. Safety and efficacy of lemborexant in patients with irregular sleep-wake rhythm disorder and Alzheimer's disease dementia: results from a phase 2 randomized clinical trial. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:7-18.
140. Herring WJ, Ceesay P, Snyder E et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimers Dement* 2020;16:541-51.
141. O'Gorman C, Jones A, Cummings JL et al. Efficacy and safety of AXS-05, a novel, oral, NMDA-receptor antagonist with multimodal activity, in agitation associated with Alzheimer's disease: results from ADVANCE-1, a phase 2/3, double-blind, active and placebo-controlled trial. *Alzheimers Dement* 2020;16:e047684.
142. Ballard C, Banister C, Khan Z et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of pimavanserin versus placebo in patients with Alzheimer's disease psychosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Neurol* 2018;17:213-22.
143. Ballard C, Youakim JM, Coate B et al. Pimavanserin in Alzheimer's disease psychosis: efficacy in patients with more pronounced psychotic symptoms. *J Prev Alzheimers Dis* 2019;6:27-33.
144. Tariot PN, Cummings JL, Soto-Martin ME et al. Trial of pimavanserin in dementia-related psychosis. *N Engl J Med* 2021;385:309-19.
145. Dunn B, Stein P, Cavazzoni P. Approval of aducanumab for Alzheimer disease – the FDA's perspective. *JAMA Intern Med* 2021;181:1276-8.
146. Leon AC. Evolution of psychopharmacology trial design and analysis: six decades in the making. *J Clin Psychiatry* 2011;72:331-40.
147. Kairalla JA, Coffey CS, Thomann MA et al. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. *Trials* 2012;13:145.
148. Vandemeulebroecke M. Group sequential and adaptive designs – a review of basic concepts and points of discussion. *Biom J* 2008;50:541-57.
149. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:708-20.
150. Cheung K, Kaufmann P. Efficiency perspectives on adaptive designs in stroke clinical trials. *Stroke* 2011;42:2990-4.
151. Jensen RK, Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N et al. Rest versus exercise as treatment for patients with low back pain and Modic changes. a randomized controlled clinical trial. *BMC Med* 2012;10:22.
152. Rosenberger WF, Sverdlov O, Hu F. Adaptive randomization for clinical trials. *J Biopharm Stat* 2012;22:719-36.
153. Thall PF, Fox P, Wathen J. Statistical controversies in clinical research: scientific and ethical problems with adaptive randomization in comparative clinical trials. *Ann Oncol* 2015;26:1621-8.
154. Proschan MA. Sample size re-estimation in clinical trials. *Biom J* 2009;51:348-57.
155. Wong ICK, Banaschewski T, Buitelaar J et al. Emerging challenges in pharmacotherapy research on attention-deficit hyperactivity disorder—outcome measures beyond symptom control and clinical trials. *Lancet Psychiatry* 2019;6:528-37.
156. Taipale H, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J et al. Representation and outcomes of individuals with schizophrenia seen in everyday practice who are ineligible for randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2022;79:210-8.
157. Van Der Baan FH, Knol MJ, Klungel OH et al. Potential of adaptive clinical trial designs in pharmacogenetic research. *Pharmacogenomics* 2012;13:571-8.
158. Espay AJ, Guskey MT, Norton JC et al. Pimavanserin for Parkinson's Disease psychosis: effects stratified by baseline cognition and use of cognitive-enhancing medications. *Mov Disord* 2018;33:1769-76.
159. Horowitz MA, Macaulay A, Taylor D. Limitations in research on maintenance treatment for individuals with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2022;79:83-5.
160. Correll CU, Jain R, Meyer JM et al. Relationship between the timing of relapse and plasma drug levels following discontinuation of cariprazine treatment in patients with schizophrenia: indirect comparison with other second-generation antipsychotics after treatment discontinuation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:2537-50.
161. Carvalho AF, Quevedo J, McIntyre RS et al. Treatment implications of predominant polarity and the polarity index: a comprehensive review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;18:pyu079.
162. Nestsiarovich A, Gaudiot CES, Baldessarini RJ et al. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;54:75-89.
163. Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S et al. Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722000745.
164. Trivedi MH, Rush J. Does a placebo run-in or a placebo treatment cell affect the efficacy of antidepressant medications? *Neuropsychopharmacology* 1994;11:33-43.
165. Scott AJ, Sharpe L, Quinn V et al. Association of single-blind placebo run-in periods with the placebo response in randomized clinical trials of antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:42-9.
166. Salloum NC, Fava M, Ball S et al. Success and efficiency of phase 2/3 adjunctive trials for MDD funded by industry: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2020;25:1967-74.
167. Papakostas GI, Vitolo OV, Ishak WW et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential parallel comparison trial of ziprasidone as monotherapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1541-7.
168. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 2012;169:1267-74.
169. Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom* 2012;81:87-97.
170. Fava M, Evins AE, Dorer DJ et al. The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychother Psychosom* 2003;72:115-27.
171. Fava M. Implications of a biosignature study of the placebo response in major depressive disorder. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1073-4.
172. Baer L, Ivanova A. When should the sequential parallel comparison design be used in clinical trials? *Clin Investig* 2013;3:823-33.
173. Ivanova A, Qaqish B, Schoenfeld DA. Optimality, sample size, and power calculations for the sequential parallel comparison design. *Stat Med* 2011;30:2793-803.
174. Stallard N, Todd S. Seamless phase II/III designs. *Stat Methods Med Res* 2011;20:623-34.
175. Collignon O, Koenig F, Koch A et al. Adaptive designs in clinical trials: from scientific advice to marketing authorisation to the European Medicine Agency. *Trials* 2018;19:642.
176. Schüler S, Kieser M, Rauch G. Choice of futility boundaries for group sequential designs with two endpoints. *BMC Med Res Methodol* 2017;17:119.
177. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR. Interim evaluation of efficacy or futility in group-sequential trials with multiple co-primary endpoints. *Biom J* 2017;59:703-31.
178. Shen J, Preskorn S, Dragalin V et al. How adaptive trial designs can increase efficiency in psychiatric drug development: a case study. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:26-34.
179. Fleischhacker WW, Burns T, European Group For Research In Schizophrenia. Feasibility of placebo-controlled clinical trials of antipsychotic compounds in Europe. *Psychopharmacology* 2002;162:82-4.
180. Hummer M, Holzmeister R, Kemmler G et al. Attitudes of patients with schizophrenia toward placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2003;64:277-81.
181. Roberts LW. The ethical basis of psychiatric research: conceptual issues and empirical findings. *Compr Psychiatry* 1998;39:99-110.
182. Kemmler G, Hummer M, Widschwendter C et al. Dropout rates in placebo-controlled and active-control clinical trials of antipsychotic drugs: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1305-12.
183. Calabrese JR, Pikalov A, Streicher C et al. Lurasidone in combination with lithium or valproate for the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017;27:865-76.
184. Keck PE Jr, Welge JA, Strakowski SM et al. Placebo effect in randomized, controlled maintenance studies of patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:756-61.
185. Kemp AS, Schooler NR, Kalali AH et al. What is causing the reduced drug-placebo difference in recent schizophrenia clinical trials and what can be done about it? *Schizophr Bull* 2010;36:504-9.
186. Loebel A, Cucchiari J, Siu C et al. Signal detection in clinical trials: a post-study survey of schizophrenia trial sites. Presented at the Autumn Conference of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology, Baltimore, October 2010.
187. Fava M. The role of regulators, investigators, and patient participants in the rise of the placebo response in major depressive disorder. *World Psychiatry* 2015;14:307-8.
188. Leucht S, Leucht C, Huhn M et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017;174:927-42.

189. Rutherford BR, Pott E, Tandler JM et al. Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2014;71:1409-21.
190. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
191. Iovieno N, Papakostas GI. Correlation between different levels of placebo response rate and clinical trial outcome in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1300-6.
192. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
193. Agid O, Siu CO, Potkin SG et al. Meta-regression analysis of placebo response in antipsychotic trials, 1970-2010. *Am J Psychiatry* 2013;170:1335-44.
194. Taiminen T, Syvälahti E, Saarijärvi S et al. Prediction of positive placebo response among chronic schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:109-13.
195. Tedeschini E, Fava M, Papakostas GI. Placebo-controlled, antidepressant clinical trials cannot be shortened to less than 4 weeks' duration: a pooled analysis of randomized clinical trials employing a diagnostic odds ratio-based approach. *J Clin Psychiatry* 2011;72:98-103.
196. Younis IR, Gopalakrishnan M, Mathis M et al. Association of end point definition and randomized clinical trial duration in clinical trials of schizophrenia medications. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1064-71.
197. Leucht S, Chaimani A, Mavridis D et al. Disconnection of drug-response and placebo-response in acute-phase antipsychotic drug trials on schizophrenia? Meta-regression analysis. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:1955-66.
198. Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2:246-57.
199. Leucht S, Crippa A, Sifias S et al. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2019;177:342-53.
200. Wallace ML, Frank E, Kraemer HC. A novel approach for developing and interpreting treatment moderator profiles in randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1241-7.
201. Zimmerman M, Clark HL, Multach MD et al. Have treatment studies of depression become even less generalizable? A review of the inclusion and exclusion criteria used in placebo-controlled antidepressant efficacy trials published during the past 20 years. *Mayo Clin Proc* 2015;90:1180-6.
202. Nazha B, Mishra M, Pentz R et al. Enrollment of racial minorities in clinical trials: old problem assumes new urgency in the age of immunotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ B* 2019;39:3-10.
203. McGuire TG, Miranda J. New evidence regarding racial and ethnic disparities in mental health: policy implications. *Health Aff* 2008;27:393-403.
204. Clark LT, Watkins L, Piña IL et al. Increasing diversity in clinical trials: overcoming critical barriers. *Curr Probl Cardiol* 2019;44:148-72.
205. Coakley M, Fadiran EO, Parrish LJ et al. Dialogues on diversifying clinical trials: successful strategies for engaging women and minorities in clinical trials. *J Womens Health* 2012;21:713-6.
206. Shen J, Kobak KA, Zhao Y et al. Use of remote centralized raters via live 2-way video in a multi-center clinical trial for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:691-3.
207. Sharp IR, Kobak KA, Osman DA. The use of video-conferencing with patients with psychosis: a review of the literature. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10:14.
208. Freeman MP, Pooley J, Flynn MJ et al. Guarding the gate: remote structured assessments to enhance enrollment precision in depression trials. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:176-81.
209. Corcoran CM, Cecchi GA. Using language processing and speech analysis for the identification of psychosis and other disorders. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:770-9.
210. Parola A, Simonsen A, Bliksted V et al. Voice patterns in schizophrenia: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *Schizophr Res* 2020;216:24-40.
211. Liu D, Cheng D, Houle TT et al. Machine learning methods for automatic pain assessment using facial expression information: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97:e13421.
212. McIntyre RS, Lee Y, Rong C et al. Ecological momentary assessment of depressive symptoms using the mind.me application: convergence with the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). *J Psychiatr Res* 2021;135:311-7.
213. Yim SJ, Lui LMW, Lee Y et al. The utility of smartphone-based, ecological momentary assessment for depressive symptoms. *J Affect Disord* 2020;274:602-9.
214. He-Yueya J, Buck B, Campbell A et al. Assessing the relationship between routine and schizophrenia symptoms with passively sensed measures of behavioral stability. *NPJ Schizophr* 2020;6:35.
215. Kane JM, Perlis RH, DiCarlo LA et al. First experience with a wireless system incorporating physiologic assessments and direct confirmation of digital tablet ingestions in ambulatory patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2013;74:e533-40.
216. Bain EE, Shafner L, Walling DP et al. Use of a novel artificial intelligence platform on mobile devices to assess dosing compliance in a phase 2 clinical trial in subjects with schizophrenia. *JMIR mHealth uHealth* 2017;5:e18.
217. Hufford MR, Davis VG, Hilt D et al. Circadian rhythms in cognitive functioning among patients with schizophrenia: impact on signal detection in clinical trials of potential procognitive therapies. *Schizophr Res* 2014;159:205-10.
218. 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.
219. Montag C, Elhai JD, Dagus P. On blurry boundaries when defining digital biomarkers: how much biology needs to be in a digital biomarker? *Front Psychiatry* 2021;12:740292.
220. Marsch LA, Chen C-H, Adams SR et al. The feasibility and utility of harnessing digital health to understand clinical trajectories in medication treatment for opioid use disorder: D-TECT study design and methodological considerations. *Front Psychiatry* 2022;13:871916.
221. Abdul Rashid NA, Martanto W, Yang Z et al. Evaluating the utility of digital phenotyping to predict health outcomes in schizophrenia: protocol for the HOPE-S observational study. *BMJ Open* 2021;11:e046552.
222. Narkhede SM, Luther L, Raugh IM et al. Machine learning identifies digital phenotyping measures most relevant to negative symptoms in psychotic disorders: implications for clinical trials. *Schizophr Bull* 2022;48:425-36.
223. Jacobson NC, Bhattacharya S. Digital biomarkers of anxiety disorder symptom changes: personalized deep learning models using smartphone sensors accurately predict anxiety symptoms from ecological momentary assessments. *Behav Res Ther* 2022;149:104013.
224. Tseng Y-C, Lin EC, Wu CH et al. Associations among smartphone app-based measurements of mood, sleep and activity in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2022;310:114425.
225. Carlson S, Kim H, Devanand DP et al. Novel approaches to measuring neurocognitive functions in Alzheimer's disease clinical trials. *Curr Opin Neurol* 2022;35:240-8.
226. Ranjan T, Melcher J, Keshavan M et al. Longitudinal symptom changes and association with home time in people with schizophrenia: an observational digital phenotyping study. *Schizophr Res* 2022;243:64-9.
227. Cowan T, Cohen AS, Raugh IM et al. Ambulatory audio and video recording for digital phenotyping in schizophrenia: adherence & data usability. *Psychiatry Res* 2022;311:114485.
228. Kamath J, Leon Barriera R, Jain N et al. Digital phenotyping in depression diagnostics: integrating psychiatric and engineering perspectives. *World J Psychiatry* 2022;12:393-409.
229. Kraemer HC, Frank E. Evaluation of comparative treatment trials: assessing clinical benefits and risks for patients, rather than statistical effects on measures. *JAMA* 2010;304:683-4.
230. Kraemer HC, Frank E, Kupfer DJ. How to assess the clinical impact of treatments on patients, rather than the statistical impact of treatments on measures. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:63-72.
231. Kraemer HC, Blasey C. How many subjects?: Statistical power analysis in research, 2nd ed. London: Sage Publications, 2016.
232. Senn S. Disappointing dichotomies. *Pharm Stat* 2003;2:239-40.
233. Neuhäuser M. How to deal with multiple endpoints in clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20:515-23.
234. Kraemer HC. Messages for clinicians: moderators and mediators of treatment outcome in randomized clinical trials. *Am J Psychiatry* 2016;173:672-9.
235. Heckman JJ. Sample selection bias as a specification error. *Econometrica* 1979;47:153-61.
236. Little RJA. Pattern-mixture models for multivariate incomplete data. *J Am Stat Assoc* 1993;88:125-34.
237. Vonesh EF, Greene T, Schluchter MD. Shared parameter models for the joint analysis of longitudinal data and event times. *Stat Med* 2006;25:143-63.

DOI:10.1002/wps.21056

## Todos los niveles del espectro traslacional deben tener como objetivo avanzar en la psicofarmacología y mejorar los resultados de los pacientes

Correll et al<sup>1</sup> afirman correctamente que muchos trastornos psiquiátricos siguen siendo insuficientemente tratados a pesar de los avances en psicofarmacología, y lo atribuyen al conocimiento limitado de la fisiopatología de estos trastornos, la falta de marcadores biológicos que permitan una selección del tratamiento a la medida, los pocos objetivos mecanicistas para el desarrollo del tratamiento y los retos del diseño y realización de ensayos clínicos. Aquí me refiero a los abismos que existen en los distintos niveles del espectro traslacional y que deberían abordarse mediante innovaciones para avanzar en la psicofarmacología y mejorar los resultados de los pacientes.

El descubrimiento de fármacos en psiquiatría ha estado impulsado principalmente por la industria farmacéutica. El descubrimiento de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de los antipsicóticos de segunda generación marcó el comienzo de una “nueva era” de la psicofarmacología en las décadas de 1980 y 1990. Sin embargo, estos fármacos y sus modificaciones, aunque afirmaban proporcionar mayor seguridad y tolerancia, se dirigían principalmente a los sistemas monoaminérgicos, de forma similar a los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos de primera generación. Los intentos de desarrollar nuevos fármacos con nuevas dianas, como los receptores metabotrópicos de glutamato, los receptores CRF1 y los receptores de taquicinina NK1, fracasaron.

A medida que se agotaban las posibilidades de desarrollo de fármacos en psiquiatría, muchas de las principales compañías farmacéuticas anunciaron el cese de inversiones en esta área, alegando “una probabilidad muy baja y un coste desproporcionadamente alto para alcanzar el éxito”<sup>2</sup>. De hecho, se tarda casi nueve años en sacar un medicamento psicotrópico al mercado, y la probabilidad de aprobación de un fármaco en psiquiatría –que incluye el éxito en todas las fases de desarrollo que conducen a la aprobación regulatoria– es solo del 6,2%, la más baja entre enfermedades no oncológicas<sup>3</sup>. Así pues, se necesitan urgentemente nuevas estrategias para mejorar el éxito del descubrimiento de fármacos en psiquiatría.

Los ensayos preclínicos –como la prueba de natación forzada y el estrés crónico leve, así como la actividad locomotora inducida por estimulantes y la reducción de la inhibición prepulso– se han utilizado para cribar fármacos con el fin de predecir antidepresivos y antipsicóticos, junto con estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en humanos para estimar la ocupación de receptores y determinar la dosis adecuada para la eficacia terapéutica. Estas estrategias han funcionado bien en general con los fármacos dirigidos a los sistemas monoaminérgicos. Sin embargo, los fármacos que actúan sobre nuevas dianas (como los receptores NK1, los receptores CRF1 y el sistema glutamatérgico), si bien han demostrado actividad en algunos ensayos preclínicos, no han tenido éxito en los ensayos clínicos de fase 3. El consenso general es que se necesitan urgentemente nuevas pruebas preclínicas con mayor validez predictiva y de constructo.

Los intentos de mejorar la validez de constructo mediante el desarrollo de modelos de ratón sometidos a supresión de genes implicados en la esquizofrenia no han demostrado utilidad para detectar de forma consistente fármacos con actividad antipsicótica<sup>4</sup>. Queda por ver si la edición de genes basada en CRISPR para crear modelos animales de supresión génica podría ser más útil. Del mismo modo, se están utilizando células madre pluripotenciales inducidas humanas y organoides cerebrales para evaluar los efectos de los fármacos en células relevantes para la enfermedad, pero aún no se ha documentado todo su potencial.

El cribado fenotípico ha tenido más éxito que los enfoques basados en objetivos en el desarrollo de fármacos para trastornos del sistema nervioso central. Con este fin, PsychoGenics ha desarrollado una plataforma fenotípica de descubrimiento de fármacos llamada SmartCube, que utiliza un enfoque agnóstico del objetivo para cribar compuestos. Esta plataforma de prueba automatizada, mediante su hardware personalizado, presenta una secuencia de estímulos a un ratón, recopila cantidades masivas de puntos de datos, y utiliza algoritmos de aprendizaje automático patentados para detectar el potencial de eficacia de los compuestos. El SEP-363856 (ulotaront) se

desarrolló con esta plataforma; tiene propiedades agonistas del receptor 1 asociado a trazas de aminas (TAAR-1) y del receptor de serotonina 5-HT1A, y ha demostrado su eficacia en un ensayo clínico de fase 2 para la esquizofrenia<sup>5</sup>. Los resultados de los ensayos de fase 3 de este fármaco, así como la eficacia de otros compuestos identificados con esta plataforma para otras indicaciones, indicarán si se trata de un avance con respecto a los modelos anteriores.

La tasa de éxito en los ensayos de fase 2 de fármacos probados para trastornos psiquiátricos es solo del 24%, la más baja entre 14 tipos de enfermedades<sup>3</sup>. Además, muchos psicofármacos que tienen éxito en la fase 2 fracasan en los ensayos de fase 3. Correll et al<sup>1</sup> esbozan varias razones para tales resultados y sugieren el uso de diseños de ensayos adaptativos y estrategias para minimizar la respuesta al placebo con el fin de reducir el riesgo de fracaso.

Dado que una elevada respuesta al placebo contribuye en gran medida al fracaso de los ensayos, podría valer la pena considerar la posibilidad de establecer *a priori* un umbral para excluir a todos los pacientes de centros con una respuesta al placebo improbable. Además, el mundo académico debe trabajar en estrecha colaboración con la industria para desarrollar innovaciones en el diseño de los ensayos y realizar análisis en profundidad para extraer enseñanzas de los ensayos fallidos que sirvan de base para el desarrollo de nuevos fármacos. Por ejemplo, el primer ensayo con cariprazina para la depresión bipolar<sup>6</sup> fracasó debido a una elevada tasa de respuesta al placebo del 60%. Los conocimientos adquiridos en este y otros ensayos se utilizaron para diseñar estudios posteriores de fase 2/3, que fueron todos positivos, conduciendo a la aprobación de la cariprazina por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU.<sup>7</sup>. A pesar de los indicios de eficacia en los análisis *post hoc*, no se siguió una estrategia similar con la agomelatina, que también obtuvo un 60% de respuesta al placebo en un ensayo sobre depresión bipolar<sup>8</sup>. Esto ilustra el impacto de las decisiones comerciales de la industria sobre el desarrollo de fármacos en psiquiatría.

Si bien el desarrollo de nuevos fármacos con mecanismos de acción novedosos sería

una aportación bienvenida al arsenal terapéutico, existen limitaciones para la generalización de los datos procedentes de ensayos controlados aleatorizados con placebo. Para comprender la efectividad de los tratamientos y adaptarlos a las necesidades de cada individuo, es necesario recopilar datos reales procedentes de diversas fuentes. La mayoría de tratamientos aprobados en la actualidad para diversas indicaciones psiquiátricas funciona en aproximadamente el 50% de pacientes, pero hay poca información para orientar a los médicos sobre qué tratamiento tiene más probabilidades de funcionar en cada paciente y, si el primer tratamiento es ineficaz, cuál es la siguiente intervención más adecuada.

Por lo tanto, existe una necesidad urgente de incorporar tratamientos aprobados en protocolos y algoritmos de práctica clínica del mundo real, similares a los protocolos de tratamiento del cáncer, para generar evidencia y avanzar en el campo hacia la psiquiatría de precisión. Estos esfuerzos podrían reforzarse aún más mediante el uso de sistemas de aprendizaje de atención sanitaria en entornos de práctica clínica y la recopilación de datos que podrían analizarse para descubrir biomarcadores que predigan la respuesta a cada tratamiento.

Avanzando a lo largo del espectro traslacional, los pacientes necesitan acceder a la atención y que los clínicos utilicen de forma adecuada los tratamientos basados en la evidencia. Si bien existen varias opciones de tratamiento basadas en la evidencia para algunos trastornos psiquiátricos, como el trastorno depresivo mayor, lamentablemente solo entre el 8% y el 33% de pacientes con este trastorno recurren a los servicios de salud mental, y solo entre el 3% y el 23% reciben un tratamiento mínimamente adecuado<sup>9</sup>. Además, incluso en países desarrollados como el Reino Unido, la adherencia a las vías de atención basadas en la evidencia para el tratamiento de la depresión es pobre, y muchos pacientes no reciben una atención acorde con las guías. Para hacer frente a este abismo traslacional, los gobiernos deben invertir fondos para reforzar los servicios de salud mental y apoyar la educación dirigida a abordar el estigma. Además, las organizaciones sanitarias deben hacer todo lo posible para establecer una infraestructura que promueva y apoye las prácticas basadas en la evidencia para optimizar los resultados.

En conclusión, es necesario que se produzcan innovaciones en todos los niveles del espectro traslacional para hacer avanzar

la psicofarmacología y mejorar los resultados de los pacientes.

#### Lakshmi N. Yatham

University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Miller G. *Science* 2010;329:502-4.
3. Thomas DW, Burns J, Audette J et al. Clinical development success rates 2006-2015. [www.amplion.com](http://www.amplion.com).
4. Pratt J, Winchester C, Dawson N et al. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:560-79.
5. Koblansky KS, Kent J, Hopkins SC et al. *N Engl J Med* 2020;382:1497-506.
6. Ahuja S, Bose A, Lu K et al. A multicenter, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of cariprazine in bipolar depression. Presented at the Conference of the International Society for CNS Clinical Trials and Methodology, Amelia Island, October 2011.
7. Durgam S, Earley W, Lipschitz A et al. *Am J Psychiatry* 2016;173:271-81.
8. Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM et al. *Br J Psychiatry* 2016;208:78-86.
9. Moitra M, Santomauro D, Collins PY et al. *PLoS Med* 2022;19:e1003901.

DOI:10.1002/wps.21060

*(Yatham LN. All levels of the translational spectrum must be targeted to advance psychopharmacology and improve patient outcomes. World Psychiatry 2023;22:75-76)*

## Consideraciones clave para los ensayos clínicos en psicofarmacología

La concienzuda revisión de Correll et al<sup>1</sup> explora el estado de fármacos para los trastornos mentales con nuevos mecanismos de acción actualmente en fase de prueba, y detalla los obstáculos para el desarrollo de dichos medicamentos. Los autores examinaron los registros clínicos establecidos e identificaron ensayos clínicos en curso sobre los compuestos farmacológicos más prometedores «según se desprende de la superioridad documentada sobre el placebo, la magnitud de los efectos observados y la demostración de los requisitos de seguridad y tolerancia». En conjunto, la lista de agentes farmacológicos es bastante alentadora. El documento, sin embargo, no cubre los ensayos negativos, aunque el campo puede aprender mucho de ensayos bien realizados sobre fármacos que no se distinguieron del placebo; tales estudios pueden descartar un objetivo específico, eliminando así potencialmente la búsqueda innecesaria de una vía que probablemente no sea fructífera.

La parte más útil del documento es la discusión por parte de este grupo de reconocidos investigadores de los avances en curso en metodología, diseño y realización de ensayos clínicos que deberían ser cuidadosamente considerados al desarrollar

y evaluar agentes farmacológicos para el tratamiento de trastornos mentales. Estas recomendaciones, que podrían utilizarse para reducir el riesgo de los programas de ensayo de agentes nuevos o reorientados, son vanguardistas y, en la medida de lo posible, deberían incorporarse en futuros ensayos clínicos planificados. Aunque todas estas sugerencias son muy reflexivas, me gustaría extenderme especialmente en dos de ellas: la importancia de los primeros estudios de prueba de concepto de fase 2 y la de identificar el mecanismo de acción preciso de un tratamiento.

Un tema clave y en gran medida no abordado en los ensayos clínicos es el aumento constante de las tasas de respuesta al placebo y la consiguiente disminución de las diferencias de eficacia entre fármaco y placebo con el tiempo. Como señalan Correll et al, soluciones como aumentar el tamaño de la muestra y añadir más centros de estudio no han mejorado nuestra capacidad para discernir la eficacia del fármaco *versus* placebo, aunque sí han aumentado el coste de realización de dichos estudios.

En este contexto, aunque los estudios de fase 2 y 3 adecuadamente potenciados son ciertamente necesarios en algún momento,

no debe minimizarse la importancia de los estudios de fase 2A más pequeños, bien controlados y bien dirigidos. Dichos estudios tienen el potencial de identificar un indicio de eficacia importante que permitiría posteriormente a los investigadores avanzar con mayor confianza en estudios de fase 2 más amplios y costosos. Como ejemplo clave, uno de los estudios fundamentales para la aprobación del valproato para la manía por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. incluyó 36 participantes (N=17 valproato, N=19 placebo)<sup>2</sup>. Un ejemplo más reciente se refiere a la aprobación de la brexanolona para la depresión posparto: uno de los primeros informes fue una serie de casos de solo cuatro mujeres<sup>3</sup>, y un pequeño ensayo aleatorizado posterior contó con solo 21 participantes con depresión posparto (N=10 brexanolona, N=11 placebo)<sup>4</sup>. La ketamina proporciona otro ejemplo clave: el estudio inicial que investigó los efectos antidepresivos de la ketamina racémica fue un pequeño ensayo controlado de 7 participantes con depresión mayor, seguido de un segundo estudio de 17 participantes con depresión resistente al tratamiento<sup>5,6</sup>. A pesar de su pequeño tamaño, estos dos estudios influyeron en el desarrollo y aprobación

final por parte de la FDA de la esketamina para la depresión resistente al tratamiento.

Estos ejemplos subrayan cómo la observación clínica sagaz y los estudios de prueba de concepto pequeños y bien diseñados constituyen una estrategia útil para reducir el riesgo en el camino hacia la aprobación de cualquier agente farmacológico nuevo. Los hallazgos de los primeros ensayos a pequeña escala pueden servir de base para tomar decisiones sobre la conveniencia de realizar, o no, estudios de fase 2 más amplios y potentes, con magnitudes de efecto lo bastante grandes como para sobrevivir a las elevadas tasas de placebo asociadas al paso de entornos experimentales a estudios en el mundo real. Este enfoque tiene considerable interés para una industria de neurociencia clínica que busca reducir el riesgo de fracasos durante las fases 2 y 3<sup>7</sup>. Además, los primeros estudios preliminares de prueba de concepto ayudan a identificar problemas críticos de viabilidad, tolerancia y diseño antes de pasar a estudios de fase 2 y 3 más amplios y costosos.

Correll et al identifican correctamente la considerable discrepancia entre la nomenclatura basada en las indicaciones y el uso clínico de psicotrópicos. Además, señalan que la nomenclatura farmacológica es arcaica y no está totalmente relacionada con los mecanismos de acción. Recientes esfuerzos importantes han llevado a la creación de una nomenclatura basada en la neurociencia para los psicotrópicos<sup>8</sup>. Numerosas sociedades y organizaciones científicas internacionales se han sumado a estos esfuerzos. Asimismo, revistas, editoriales de libros y programas académicos han empezado a referirse a los medicamentos psicotrópicos en función de sus supuestos mecanismos de acción. Es probable que estos importantes esfuerzos faciliten la comunicación científica e impulsen el desarrollo de fármacos. Sin embargo, nuestro conocimiento de los mecanismos de acción de los fármacos está todavía en pañales y es probable que la nomenclatura cambie con nuevos conocimientos o hallazgos. En otras palabras, el presunto mecanismo de acción de cualquier medicamento es un concepto en rápida evolución.

La ketamina es un ejemplo destacado. Específicamente, la ketamina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDAR). Aunque este mecanismo es

relevante para las propiedades anestésicas de la ketamina, el grado en que subyace a sus propiedades antidepressivas es un tema muy debatido, con evidencias en ambos lados. Esta cuestión es decisiva porque, si el antagonismo del NMDAR no subyace a los efectos antidepressivos de la ketamina, entonces el campo –que busca desarrollar una alternativa más segura a la ketamina– debería dejar de perseguir un objetivo que probablemente no sea relevante.

De hecho, múltiples antagonistas del NMDAR no han demostrado eficacia antidepressiva en la depresión resistente al tratamiento<sup>9</sup>, aunque algunos de estos fármacos se siguen comercializando, como el recientemente aprobado AXS-05 (dextrometorfano + bupropión). Aunque su fabricante ha descrito el antagonismo del NMDAR como el principal mecanismo de acción del AXS-05, cabe señalar que este fármaco es también agonista de sigma-1, antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina e inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina/dopamina. Hasta la fecha, ningún estudio significativo ha explorado cuál de estos mecanismos podría ser el más relevante. Dado que AXS-05 es distinto de la mayoría de antidepressivos disponibles en la actualidad, la exploración de sus mecanismos de acción relevantes puede proporcionar nuevos objetivos a perseguir en los ensayos clínicos.

Sin embargo, una limitación importante para el progreso en este campo es que hay pocas formas de identificar biomarcadores más precisos y relevantes desde el punto de vista mecánico, aunque actualmente se están investigando algunos prometedores. Hasta la fecha, muchas de las dianas terapéuticas propuestas se han identificado mediante ensayos no humanos *in vitro* o *in vivo*, por lo que nuestra capacidad para evaluar si un presunto mecanismo de acción es relevante o no sigue siendo limitada. Por ejemplo, aún no se dispone de ligandos de tomografía por emisión de positrones (PET) adecuados para estudiar posibles antagonistas del NMDAR, a pesar de que dos antagonistas del NMDAR, esketamina y AXS-05, están aprobados por la FDA para tratar la depresión.

En conclusión, la revisión de Correll et al aborda cuidadosamente algunos de los escollos asociados a los métodos actuales de desarrollo de tratamientos farmacológi-

cos con un mecanismo de acción novedoso. Es probable que las soluciones que proponen los autores aumenten la disponibilidad de tratamientos novedosos para nuestros pacientes, algunos de los cuales se espera que sean más efectivos que los disponibles. Sin embargo, a pesar de los nuevos objetivos en fase de desarrollo, cabe señalar que, con pocas excepciones clave (ketamina, brexanolona), ningún tratamiento nuevo desarrollado en las últimas décadas para ninguna enfermedad psiquiátrica ha demostrado ser significativamente superior a los tratamientos existentes en el sentido de modificar la enfermedad. En este contexto, la ingeniería inversa de los nuevos tratamientos identificados como únicos en algunos aspectos, como la ketamina –es decir, su utilización como herramientas para comprender mejor los mecanismos celulares y moleculares del trastorno específico estudiado– podría ofrecer la oportunidad de desarrollar tratamientos de última generación más efectivos. De hecho, ese trabajo ya está en marcha.

#### Carlos A. Zarate Jr

National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA

Este trabajo ha sido financiado por el Programa de Investigación Intramuros del Instituto Nacional de Salud mental de EE.UU., Institutos Nacionales de Salud (NIH) (ZIAMH002857). Las opiniones expresadas no reflejan necesariamente las de los NIH, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., o el Gobierno de EE.UU.

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr et al. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
3. Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J et al. *Hum Psychopharmacol* 2017;32:e2576.
4. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H et al. *Lancet* 2017;390:480-9.
5. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-4.
6. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856-64.
7. Hutson PH, Clark JA, Cross AJ. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2017;57:171-87.
8. Zohar J, Levy DM. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;57:36-8.
9. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM et al. *Am J Psychiatry* 2015;172:950-66.

DOI:10.1002/wps.21061

(Zarate CA Jr. Key considerations for clinical trials in psychopharmacology. *World Psychiatry* 2023;22:76-77)

## Los cambios reales pueden mejorar la producción de información sobre nuevos agentes psicofarmacológicos

La excelente revisión de los esfuerzos y problemas actuales en el campo de la psi-

cofarmacología realizada por Correll et al<sup>1</sup> no aportan, lamentablemente, mucho que

pueda convencer a los escépticos responsables de la toma de decisiones de que el

futuro de la psicofarmacología será muy diferente del pasado. Escribo desde la perspectiva de la selección de compuestos y mecanismos para el desarrollo clínico, así como de la puesta en práctica de estudios clínicos de fases 1 a 3, tanto desde el punto de vista de la industria como del Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health*, NIMH) de EE.UU. Como responsable de la toma de decisiones en el pasado y como asesor en la actualidad, me enfocaré en lo que considero más prometedor para el futuro de la psicofarmacología en los próximos cinco a diez años.

Tres áreas temáticas están implícitas en la revisión de Correll et al: a) ¿qué hemos aprendido que sea más útil en términos de diseño e implementación de ensayos clínicos que auguren un futuro mejor?; b) ¿qué deberíamos hacer para eliminar el riesgo tanto en la selección de compuestos como en el establecimiento de dosis para ensayos clínicos que mejoren la productividad en cuanto a conocimientos adquiridos así como en el avance de los compuestos?; c) ¿qué impacto pueden tener las tecnologías emergentes proporcionadas por iniciativas financiadas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU., como la Brain Initiative<sup>2</sup>, y la utilización de tecnologías remotas para monitorizar pasiva y activamente a los participantes en los estudios?

En la revisión, lo que parece ser la base para identificar compuestos prometedores es que haya un estudio de fase 2 positivo. Dado el historial de estudios de fase 2 positivos que no conducen a un desarrollo de fase 3 satisfactorio, la mayoría de los responsables de la toma de decisiones no verían que estos sean más prometedores que los que han fracasado en el pasado. Lo que sería más convincente es la evidencia de lo que hemos aprendido que pueda hacer que los futuros ensayos de fase 2 sean más informativos y predictivos. Por ejemplo, un análisis que muestre que el uso de diseños adaptativos dio lugar a programas de desarrollo de fármacos más eficientes y exitosos, o incluso un análisis post-hoc que muestre algunos fallos comunes en los programas de fase 3 fallidos que permitirían centrarse en una o un número limitado de variables que podrían abordarse mejor.

Un elemento del diseño de un ensayo citado como demostrado que no funciona, basado en metaanálisis de ensayos que se remontan a 1994 y recientemente confirmado, la introducción a simple ciego, proporciona un ejemplo excelente de cómo se pueden hacer avances cuando se comparten los datos. El campo podría alinearse en la

eliminación de otras prácticas derrochadoras si hubiera alguna manera de compartir datos relevantes de tantos ensayos bien potenciados como fuera posible realizados durante la última década, hayan obtenido o no la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. Semejante esfuerzo podría incluir también estudios financiados por los NIH. Un esfuerzo actual para generar apoyo a este tipo de intercambio de datos es un panel sobre este tema programado para una próxima reunión de la Sociedad Internacional de Ensayos Clínicos y Metodología del SNC.

El punto señalado en la revisión de que “cuanto más sólida sea la justificación del ensayo controlado aleatorizado (ECA), más libre de riesgo estará el ensayo”<sup>1</sup> plantea la cuestión de qué constituye una sólida justificación, teniendo en cuenta el historial de justificaciones –como la de enfocarse en el amiloide en la enfermedad de Alzheimer– que hasta ahora no han dado resultado tras inversiones acumuladas de miles de millones de dólares.

Aunque sigue habiendo interrogantes, creo que disponer de información sólida sobre la relación entre la dosis de un nuevo fármaco potencial y el grado en que interactúa con su(s) punto(s) principal(es) de acción en el cerebro, y puede relacionarse con cambios posteriores en la función cerebral, permitirá interpretar mejor los futuros ensayos clínicos. Se reduciría el riesgo de fracaso si se evitaran los compuestos sin datos sólidos sobre su efecto cerebral farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD) traslacional. De hecho, un análisis reciente de las tasas de éxito en la industria de compuestos que contaban con paquetes completos de participación en el objetivo en distintas áreas terapéuticas reveló que 12 de 14 estudios de prueba de concepto resultaron positivos, con 8 de ellos avanzando a la fase 3, versus ninguno de los 12 compuestos para los que la evidencia de compromiso con el objetivo era débil o ausente<sup>3</sup>.

Como corolario, dado que los animales no representan verdaderos modelos de afecciones cerebrales clínicas sindrómicas (excepto quizá la dependencia de fármacos), es probable que en el futuro se utilice la evidencia de los efectos sobre algunos dominios en un ensayo animal que podría trasladarse a humanos, por ejemplo, para un trastorno sindrómico ampliamente definido o un dominio de función, como parte fundamental de la justificación para avanzar en un mecanismo y/o compuesto. Tal es el beneficio potencial de desarrollar el enfoque de los Criterios de Dominio de Investigación<sup>4</sup>.

Como ejemplo, el llamado enfoque Fast-Fail, puesto a prueba por el NIMH<sup>5</sup>, que complementa los enfoques adoptados por la industria para generar razones que justifiquen la persecución de un objetivo, como el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, ha resultado prometedor. Se investigó el potencial de un antagonista específico de los receptores opiáceos kappa, para el que se disponía de datos de ocupación de receptores cerebrales, en el ámbito de la anhedonia. Se demostró que el fármaco afectaba positivamente a una señal de resonancia magnética funcional (RMf) asociada a una tarea de recompensa y que mejoraba específicamente la gravedad de la apatía en un grupo de individuos con trastornos del espectro de la depresión y la ansiedad según el DSM<sup>6</sup>. Se consideró que este hallazgo eliminaba el riesgo en futuros estudios, y condujo a una gran inversión farmacéutica en un ensayo de fase 2 seguido de un programa de fase 3 recién iniciado (NCT03559192 y NCT05518149).

Este enfoque va más allá de los ejemplos de selección de subconjuntos de un grupo diagnosticado según el DSM, como la falta de respuesta a los tratamientos estándar, o la restricción de los sujetos a aquellos por debajo de determinada edad y con menos hospitalizaciones, como se observó para el ensayo positivo de fase 2 de ulotaront en la esquizofrenia. En el caso de nuevos mecanismos, como parte de una estrategia de eliminación de riesgos, primero hay que demostrar si se puede detectar algún efecto en algún ámbito funcional. A continuación, debe decidirse qué trastorno(s) sindrómico(s) podría(n) beneficiarse más del compuesto.

Este enfoque de dominio también podría ayudar a reducir el riesgo de compuestos con tres o más mecanismos farmacológicos que podrían verse afectados en humanos, lo que resulta problemático al tratar de demostrar el compromiso del objetivo en distintos rangos de dosis. Una medida funcional cerebral que se traduzca de animales a humanos, o incluso una con cierto grado de “validez aparente” en humanos, puede aplicarse a cualquier molécula, sea cual sea su combinación de mecanismos conocidos, o incluso inicialmente desconocidos. En el caso de compuestos como el ulotaront, un prometedor antipsicótico descubierto con una batería de ensayos fenotípicos (Smart Cube)<sup>7</sup>, puede utilizarse potencialmente una medida funcional del cerebro para establecer las dosis en humanos antes de identificar los mecanismos moleculares y el desarrollo de herramientas específicas de participación de objetivos. Es probable que la evaluación



de la función cerebral previa a las pruebas clínicas forme parte cada vez más de la psicofarmacología.

Está aún por demostrar la utilidad de métodos emergentes, como la diferenciación de células pluripotenciales de individuos en un tipo neuronal en el que puedan evaluarse los compuestos antes de administrarlos, para ver si algún efecto funcional detectable *in vitro* predice la actividad en humanos. No obstante, si los primeros informes sobre la predicción de aspectos de la respuesta al litio en células de pacientes bipolares<sup>8</sup> se generalizan a las predicciones de respuesta a los fármacos, este enfoque puede convertirse en una importante aportación para el futuro de la psicofarmacología.

Del mismo modo, para entonces se debería tener suficiente experiencia para saber si las medidas a distancia que pueden recogerse pasivamente en un dispositivo o las resultantes de enfoques como las eva-

luaciones momentáneas ecológicas son más sensibles para detectar efectos sistemáticos de los fármacos que los tipos tradicionales de medidas clínicas. Parece probable que al menos algunas de estas evaluaciones revelen efectos de los fármacos sobre una u otra variable que actualmente no captamos con los métodos existentes.

En resumen, más allá de lo recomendado por la revisión de Correll et al, predigo que el futuro próximo de la psicofarmacología incluirá un mayor énfasis en los estudios PK/PD de compromiso con el objetivo que puedan trasladarse de animales a humanos, un enfoque en dominios funcionales como parte esencial de la justificación para avanzar en un mecanismo o un compuesto, y el desarrollo de medios para que todas las partes interesadas tengan acceso a los datos relevantes a fin de decidir sobre los elementos de diseño que influyen en la detección de señales en un ensayo.

**William Z. Potter**

Independent Expert, Philadelphia, PA, USA

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Mott MC, Gordon JA, Koroshetz WJ. *PLoS Biol* 2018;16:e3000066.
3. Morgan P, Van Der Graaf PH, Arrowsmith J et al. *Drug Discov Today* 2012;17:419-24.
4. National Institute of Mental Health. Definitions of the RDoC domains and constructs. <https://www.nimh.nih.gov>.
5. Grabb MC, Cross AJ, Potter WZ et al. *J Clin Psychopharmacol* 2016;36:419-21.
6. Krystal AD, Pizzagalli DA, Smoski M et al. *Nat Med* 2020;26:760-8.
7. Dedic N, Jones PG, Hopkins SC et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;371:1-14.
8. Mishra HK, Ying NM, Luis A et al. *Mol Psychiatry* 2021;26:3383-94.

DOI:10.1002/wps.21062

*(Potter WZ. Real changes can enhance information yield on novel psychopharmacologic agents. World Psychiatry 2023;22:77-79)*

## ¿Abordará la tecnología digital los desafíos del desarrollo de fármacos en psiquiatría?

Es probable que la farmacoterapia siga siendo un tratamiento habitual para muchos trastornos mentales. En los últimos 70 años se ha aprendido mucho sobre los medicamentos psicotrópicos, y la eficacia del tratamiento ha mejorado significativamente. Sin embargo, la farmacoterapia generalmente se limita al alivio sintomático y no cura. Además, solo una cierta proporción de pacientes logra la remisión y/o recuperación, y la desaparición completa de los síntomas sigue siendo un objetivo lejano. Actualmente se necesita asignar con precisión a los pacientes la opción terapéutica más adecuada basándose en un conocimiento más profundo de la fisiopatología, junto con el desarrollo de fármacos con novedosos mecanismos de acción. En otras palabras, necesitamos hacer realidad la “medicina de precisión” dentro de la psiquiatría. Para ello, es importante realizar mejores ensayos clínicos resolviendo los problemas actuales, lo que permitiría una administración más rápida de nuevos fármacos a los pacientes. La extensa revisión de Correll et al<sup>1</sup> proporciona información muy amplia y detallada sobre los temas antes mencionados y explica con detenimiento lo que se necesita para avanzar.

Como mencionan, la falta de representatividad de la muestra en los ensayos clínicos, la fuerte (y cada año mayor) respuesta al placebo, la elevada tasa de abandono y

la fiabilidad variable de las evaluaciones de gravedad son especialmente preocupantes. Los fenotipos digitales derivados de dispositivos digitales personales<sup>2</sup> parecen tener un amplio potencial para abordar estos problemas. Este potencial podría mejorar aún más si se combinaran con éxito nuevas formas de prestar asistencia sanitaria utilizando tecnologías de la comunicación como la telemedicina.

Los ensayos clínicos suelen requerir que los pacientes se desplacen largas distancias y acudan con frecuencia al hospital, lo que puede reducir las probabilidades de éxito del ensayo. La promoción de ensayos clínicos descentralizados, es decir, sistemas que permitan a los pacientes participar en un ensayo sin tener que acudir necesariamente al hospital, facilitaría el reclutamiento de pacientes y evitaría los abandonos. El uso de datos digitales para cuantificar la gravedad de los síntomas de forma objetiva también podría reducir las variaciones en las evaluaciones realizadas en distintos centros clínicos. Las evaluaciones frecuentes representan una gran carga para los pacientes, pero si se utiliza la evaluación instantánea ecológica a través de la monitorización pasiva, un método cada vez más factible<sup>3</sup>, podrían identificarse beneficios terapéuticos que antes eran difíciles de detectar. Dado el potencial de estas tecnologías digitales, parece probable que se

aborden muchas necesidades actualmente insatisfechas. Sin embargo, el tema no es tan sencillo y no se trata de una tarea que pueda completarse de la noche a la mañana.

Una cuestión potencialmente importante en el uso de estas herramientas digitales es si pueden evaluar a un paciente a un nivel similar al de un evaluador cualificado que se reúne con el paciente en persona y se toma el tiempo necesario para evaluar su psicopatología. Hay muchos tipos diferentes de fenotipos digitales, que van desde aquellos en los que el paciente proporciona activamente información sobre su estado (denominados datos activos) hasta los datos pasivos, como los datos de los sensores, que no requieren participación activa del paciente. Estos últimos proporcionan una amplia gama de información, incluidos los datos que pueden recogerse de un teléfono inteligente, como el rango geográfico de actividad, registros de llamadas, entradas de texto y registros de búsqueda; así como los datos que pueden recogerse de un dispositivo portátil, como la aceleración, que puede traducirse en actividad, ritmo del sueño, frecuencia cardíaca (o frecuencia del pulso) y conductancia de la piel. Además, pueden obtenerse datos pasivos a través de altavoces inteligentes, cámaras u otros dispositivos, por ejemplo, el lenguaje del paciente cuantificado mediante el procesamiento del lenguaje natural, velocidad del

habla, acústica del habla, expresión facial, postura y movimiento corporal.

Incluso si estos datos pudieran cuantificar objetivamente el comportamiento de un paciente y/o la actividad del sistema nervioso autónomo, no revelarían los pensamientos o estados de ánimo del paciente y solo podrían servir como marcadores sustitutivos. En muchos estudios se ha informado que era posible distinguir entre pacientes con trastornos mentales y voluntarios sanos<sup>4</sup>, o detectar signos tempranos de recaída<sup>5</sup> con un grado relativamente alto de precisión a partir de estos datos, pero todavía hay un amplio margen de mejora. Incluso cuando se puede identificar un rasgo patológico, a menudo no está claro si se trata de un marcador de estado o de un rasgo<sup>6</sup>.

Muchos de estos modelos predictivos utilizan el aprendizaje automático, pero debe tenerse en cuenta que, aunque esta técnica puede ajustarse a la población específica de la que se obtuvieron los datos, la posibilidad de generalización de los resultados puede no ser siempre alta. Además, es especialmente importante determinar cómo acomodar las diferencias en los estilos de vida de los pacientes: puede resultar difícil identificar los fenotipos digitales comunes a pacientes de distintas culturas.

No obstante, el avance de las tecnologías mencionadas y la acumulación de conocimientos relevantes pueden beneficiar no solo a los ensayos clínicos, sino también a la práctica clínica real. Las evaluaciones estándar oro pueden ser difíciles de realizar en entornos clínicos con limitaciones de tiempo, pero la "psiquiatría basada en la medición" podría llevarse a cabo más fácilmente con esas tecnologías. De hecho, los dispositivos portátiles disponibles en el mercado ya pueden cuantificar el sueño y la actividad, y algunos profesionales pueden estar utilizando estos datos para tratar a sus pacientes. En concreto, la acumulación de datos longitudinales sobre pacientes individuales sería útil para identificar cambios

en el curso del tiempo. Un gran estudio de cohortes que recopilara datos digitales permitiría identificar qué pacientes con qué fenotipos digitales responden a qué tratamientos. En consecuencia, sería posible seleccionar los fármacos con mayor probabilidad de ser eficaces para cada paciente.

También debe tenerse en cuenta la preocupación por el uso de herramientas digitales en la práctica clínica. La cuestión es qué tipo de cambios a largo plazo pueden producirse cuando el tratamiento presencial se sustituye con el uso de la tecnología de información y comunicación y las herramientas digitales. Una cuestión que se debate a menudo es la brecha digital, es decir, el riesgo de que quienes no puedan utilizar con éxito las herramientas digitales queden al margen de la atención sanitaria<sup>7</sup>. Desde la pandemia de COVID-19, en algunos países la atención psiquiátrica se presta casi totalmente a distancia, pero es necesario investigar si esto tiene el mismo efecto terapéutico que la atención presencial. Hay gran cantidad de evidencia ya que demuestra que la telemedicina no es menos eficaz que la atención presencial, pero sigue sin resolverse si esto es cierto incluso para el tratamiento a largo plazo durante varios años<sup>8</sup>. Además, si los efectos del tratamiento se evalúan utilizando fenotipos digitales en lugar de humanos, existe la posibilidad de que la atención se centre en mejorar los resultados derivados de los dispositivos digitales y no en la recuperación real del paciente.

A medida que acumulemos datos fenotípicos digitales en el futuro, será importante estudiar cómo se relacionan estos datos con la fisiopatología. Por ejemplo, serían útiles estudios que exploren la relación entre la conectividad funcional cerebral y los fenotipos digitales. Si se ha identificado un tratamiento que es efectivo para un patrón específico de conectividad funcional, el fenotipado digital puede ser capaz de identificar a los pacientes que sean los mejores candidatos para ese tratamiento.

Aun cuando se superen los obstáculos mencionados y se desarrolle una metodología digital aceptada a nivel normativo, no hay garantías de que dicha metodología sea la mejor forma de cuantificar los síntomas de los trastornos mentales a largo plazo. La tecnología de detección y los métodos analíticos evolucionan constantemente y pueden quedar obsoletos con rapidez. El uso continuado durante muchos años de normas ya establecidas podría anular las ventajas de las tecnologías digitales<sup>9</sup>.

En conclusión, parece haber surgido un gran potencial del uso de las tecnologías digitales para fomentar el progreso de la psicofarmacología. Ahora es necesario llevar a cabo una investigación y un desarrollo interdisciplinarios con el objetivo de mejorar realmente los resultados de las personas con trastornos mentales.

#### Taishiro Kishimoto

Hills Joint Research Laboratory for Future Preventive Medicine and Wellness, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Torous J, Kiang MV, Lorme J et al. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.
3. Yim SJ, Lui LMW, Lee Y et al. *J Affect Disord* 2020;274:602-9.
4. Tazawa Y, Liang KC, Yoshimura M et al. *Heliyon* 2020;6:e03274.
5. Henson P, D'Mello R, Vaidyam A et al. *Transl Psychiatry* 2021;11:28.
6. Schiweck C, Lutin E, De Raedt W et al. *Front Psychiatry* 2021;12:696170.
7. Hilty D, Naslund JA, Ahuja S et al. In: Stein DJ, Fineberg NA, Chamberlain SR (eds). *Mental health in a digital world*. London: Academic Press, 2022: 11-39.
8. Kinoshita S, Cortright K, Crawford A et al. *Psychol Med* 2020; doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291720004584>.
9. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.

DOI:10.1002/wps.21063

*(Kishimoto T. Will digital technology address the challenges of drug development in psychiatry? World Psychiatry 2023;22:79-80)*

## Ensayos de fase 2/3 en curso de fármacos psicotrópicos: ¿llega por fin la ayuda?

En su exhaustiva revisión, Correll et al<sup>1</sup> identifican cuatro importantes áreas problemáticas que han frenado el desarrollo de mejores tratamientos farmacológicos para personas que sufren trastornos mentales graves, como esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar. Estos

impedimentos incluyen el escaso conocimiento de la fisiopatología de estos trastornos; la falta de marcadores biológicos para estratificar los grupos de pacientes e individualizar la selección del tratamiento; un número restringido de mecanismos de acción potencialmente relevantes para el

desarrollo de nuevos fármacos; y una serie de problemas metodológicos que dificultan la detección de señales en ensayos controlados aleatorizados (ECA).

La revisión se divide en dos segmentos: uno resume la investigación actual sobre fármacos prometedores que se están estu-

diando en ensayos de fase 2 o 3, y el otro revisa los refinamientos metodológicos que podrían mejorar la validez y eficiencia de la investigación clínica. En este artículo, me enfocaré en gran medida en las áreas que conozco mejor, aunque la revisión que hacen los autores de los últimos avances en el tratamiento de la demencia ofrece un resumen aleccionador de lo mucho que queda por hacer.

Para el tratamiento agudo de la esquizofrenia y trastornos relacionados, los autores identificaron 176 ensayos de un grupo diverso de compuestos, en su mayoría dirigidos a mecanismos no dopaminérgicos. Descubrieron que solo alrededor de una cuarta parte de estos ECA habían comunicado resultados y, entre estos, solo alrededor de una cuarta parte demostró eficacia en la medida dependiente primaria. Además, determinaron que solo unos pocos de estos fármacos habían pasado a la fase 3.

Dos de los fármacos más interesantes que han pasado a la fase 3 son KarXT, que es una combinación fija de xanomelina –un agonista muscarínico M1/M4– y el anticolinérgico de acción periférica cloruro de trospio<sup>2</sup>, y ulotaront, el primer agonista del receptor 1 asociado a trazas de amina (TAAR-1) que ha mostrado eficacia en un ensayo controlado con placebo<sup>3</sup>. A pesar de sus diferencias sustanciales, ambos fármacos destacan particularmente por la ausencia de efectos secundarios extrapiramidales y metabólicos. Si la eficacia y la seguridad se confirman en la siguiente fase de estudios a mayor escala, estos compuestos podrían contribuir en gran medida a abordar necesidades críticas no cubiertas, en virtud de sus novedosos mecanismos de acción y perfiles de tolerancia más favorables. Por desgracia, la revisión también documenta que otra importante necesidad no satisfecha en este ámbito terapéutico, el tratamiento de los síntomas negativos, no ha dado lugar a muchos avances realmente novedosos y prometedores.

No hace mucho tiempo que el proceso de descubrimiento de fármacos realmente novedosos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor parecía un ejercicio inútil, ya que un fármaco tras otro con mecanismos de acción teóricamente relevantes no conseguían efectos clínicos significativos<sup>4</sup>. ¡Qué diferencia puede haber en una década! Los autores identificaron cerca de 180 ensayos y descubrieron que en 19 de 43 ECA se habían notificado efectos significativos.

La observación fortuita de que la ketamina intravenosa –en dosis subanestésicas–

podía tener efectos antidepresivos rápidos y de gran magnitud estimuló una oleada de desarrollo de fármacos centrados en la neurotransmisión glutamatérgica. La naturaleza de cambio de paradigma del tratamiento con ketamina intravenosa fue más allá de su modo de administración y de la rapidez de sus efectos: se trata de una sustancia controlada, aunque sus efectos antidepresivos, que suelen durar de 3 a 5 días, se prolongan mucho después de que se hayan disipado los efectos intoxicantes.

También cabe destacar que los efectos disociativos y euforizantes de la ketamina intravenosa no estaban estrechamente relacionados con la probabilidad de mejoría de los síntomas, lo que sugiere que las propiedades que conducen al uso indebido o abuso de la droga no son esenciales para sus efectos antidepresivos<sup>4</sup>. No obstante, hubo mucha cautela sobre los riesgos potenciales de este tratamiento, y transcurrieron casi 20 años entre las primeras observaciones de efectos antidepresivos y la aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. del primer tratamiento directamente derivado de esta línea de investigación.

Además de recoger la “fruta madura”, es decir, otros modos de administración de la ketamina y de la comercialización de sus estereoisómeros (S- y R-ketamina), la investigación también se ha centrado en otras moléculas que modulan la neurotransmisión glutamatérgica, incluyendo una combinación patentada de dextrometorfano –el antiguo antitusígeno– y bupropión<sup>5</sup>. Este medicamento ha sido aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, convirtiéndose en el primer tratamiento de esta línea terapéutica administrado por vía oral. Un segundo medicamento administrado por vía oral, esmetadona<sup>6</sup>, se encuentra actualmente en fase 3. Curiosamente, a pesar de su linaje, este último fármaco carece esencialmente de actividad opioide.

Otra línea de investigación exploró las implicaciones terapéuticas de la observación de que las neuronas GABAérgicas modulan la neurotransmisión glutamérgica. La demostración de que un tratamiento intravenoso de corta duración con el neuroesteroide brexanolona, un modulador alostérico de GABA-A, podía producir efectos antidepresivos rápidos en mujeres con depresión posparto condujo rápidamente a la identificación de un compuesto estrechamente relacionado, zuranolona, adecuado para la administración oral. Es importante destacar que, aunque el plan ori-

ginal de descubrimiento de estos compuestos estaba dirigido a la depresión posparto, rápidamente se reconoció que este mecanismo de acción era relevante para el tratamiento de la depresión tanto en hombres como en mujeres<sup>7</sup>. También es interesante la posibilidad de que estos medicamentos sean adecuados para un tratamiento intermitente o periódico.

Curiosamente, si bien los efectos antidepresivos de los tratamientos revisados anteriormente parecen no estar relacionados con sus efectos potencialmente intoxicantes o psicotomiméticos, el hecho de que la ketamina sea una sustancia controlada puede haber ayudado a reexaminar el potencial terapéutico de alucinógenos como la psilocibina<sup>8</sup>. En este caso, se cree que la intensidad de la experiencia “psicodélica” es esencial para el efecto antidepresivo, al igual que la creencia –sobre bases clínicas y experimentales– que el “viaje” debe ser cuidadosamente guiado para maximizar el beneficio clínico. Dado que hasta la fecha han surgido pocos problemas de seguridad en los estudios de fase 2 y principios de fase 3 de la psilocibina, es posible que el campo deba esperar hasta después de la comercialización para realizar estudios más rigurosos en los que se examine la cantidad y contenido del apoyo psicoterapéutico complementario necesario para obtener un resultado óptimo.

En contraste con los avances en esquizofrenia y trastorno depresivo mayor, los autores no pudieron identificar ningún fármaco actualmente en desarrollo para el tratamiento agudo de la manía o la profilaxis del trastorno bipolar. Por supuesto, es casi axiomático que, una vez que un compuesto ha demostrado su eficacia para el tratamiento de la esquizofrenia aguda, seguirá el interés por su uso en la manía. Además, no identificaron ningún compuesto en fase 3 para el tratamiento de la depresión bipolar. Dicho esto, la vía regulatoria de la lurasidona y, más recientemente, de la lumetaperona ilustra que fármacos como KarXT y ulotaront pueden ser prometedores para personas con depresión bipolar, al igual que fármacos como zuranolona y esmetadona.

La segunda parte del trabajo de Correll et al ofrece un excelente resumen de algunas de las estrategias más recientes utilizadas para mejorar la detección de señales en los ensayos clínicos. Dado que la heterogeneidad diagnóstica, la imprecisión de las mediciones y los diversos factores que influyen en el impacto de los efectos de la expectativa de placebo sobre los resultados

de los ECA seguirán siendo una experiencia habitual para los investigadores en un futuro previsible, es aconsejable incorporar tantas recomendaciones de los autores como sea posible en la próxima generación de investigación.

Creo que nuestra mejor esperanza para mejorar la detección de señales es el establecimiento de redes de investigadores rigurosamente formados y supervisados que trabajen juntos con acceso a poblaciones de “pacientes del mundo real”, de manera análoga a la forma en que nuestros

colegas que trabajan en el tratamiento del cáncer han colaborado durante las últimas décadas.

#### Michael E. Thase

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Corporal M.J. Crescenz Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, PA, USA

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC et al. *N Engl J Med* 2021;384:717-26.
3. Koblan KS, Kent J, Hopkins SC et al. *N Engl J Med* 2020;382:1497-506.

4. Thase ME. *CNS Spectr* 2017;22:39-48.
5. Tabuteau H, Jones A, Anderson A et al. *Am J Psychiatry* 2022; doi: 10.1176/appi.ajp.21080800.
6. Fava M, Stahl S, Pani L et al. *Am J Psychiatry* 2021;179:122-31.
7. Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I et al. *N Engl J Med* 2019;381:903-11.
8. Davis AK, Barrett FS, May DG et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:481-9.

DOI:10.1002/wps.21064

*(Thase ME. Ongoing phase 2/3 trials of psychotropic drugs: is help finally on the way? World Psychiatry 2023;22:80-82)*

## El futuro de la psicofarmacología: retos más allá de la eficacia y tolerabilidad

El artículo de Correll et al<sup>1</sup> ofrece una panorámica completa y oportuna de los avances recientes en psicofarmacología y permite albergar esperanzas de que se produzcan los avances necesarios tras un periodo de estancamiento en este campo. También examina algunos de los principales retos que ralentizan el progreso, como nuestra limitada comprensión de las bases neurobiológicas de los trastornos psiquiátricos y las dificultades para diseñar y llevar a cabo ensayos que permitan evaluar adecuadamente los efectos del tratamiento sobre el pensamiento, las emociones y el comportamiento.

Desde los primeros descubrimientos fortuitos de compuestos con efectos psicotrópicos hasta el desarrollo moderno de fármacos de acción específica, los avances a lo largo de los años han sido considerables, hasta el punto de que ahora disponemos de agentes con al menos algún efecto beneficioso para la mayoría de trastornos psiquiátricos. En particular, la introducción de la fluoxetina hace más de tres décadas anunció una era de diseño de fármacos dirigidos a vías neurotransmisoras específicas, con un aumento del interés por la psicofarmacología por parte de la industria farmacéutica, los médicos y el público en general. Se introdujeron numerosos agentes nuevos y se ampliaron sus indicaciones terapéuticas.

Estos nuevos tratamientos no solo han reforzado el arsenal de los clínicos, sino que también han transformado fundamentalmente nuestra conceptualización de los trastornos psiquiátricos<sup>2</sup>. En consecuencia, el papel del psiquiatra ha cambiado, y la gestión de la medicación se ha convertido en una función central de la atención clínica. Como tal, un amplio conocimiento de la psicofarmacología es ahora un requisito

previo para los psiquiatras en ejercicio. El peligro, por supuesto, es que se descuiden los demás componentes esenciales de la atención clínica y se nos considere poco más que “dispensadores de pastillas”. El reto, particularmente en entornos clínicos con mucha actividad, es equilibrar la farmacoterapia con un enfoque asistencial centrado en el paciente, con el fin de establecer la mejor alianza terapéutica posible, que a su vez mejora el compromiso con el tratamiento y la adherencia a la medicación<sup>3</sup>.

Tras la euforia inicial que acompañó a la era del Prozac llegó la constatación de que nuestras expectativas habían sido poco realistas. La nueva generación de psicofármacos solo presentaba, en el mejor de los casos, sutiles ventajas de eficacia frente a sus predecesores y, aunque los nuevos perfiles farmacológicos abordaban efectivamente los efectos adversos de los agentes más antiguos, surgió un nuevo conjunto de problemas de tolerabilidad y seguridad. En las dos últimas décadas, se ha producido un descenso constante en el número de nuevos fármacos psicotrópicos presentados, debido principalmente a la saturación del mercado, aumento de costes y afluencia de genéricos<sup>4</sup>.

Hemos sido testigos de una disminución sustancial del entusiasmo, y muchas de las empresas farmacéuticas se han retirado del desarrollo de fármacos psicotrópicos. Sin embargo, esto también ha obligado a los que trabajamos en este campo a replantearnos nuestro enfoque: centrarnos en mecanismos novedosos y diseñar ensayos clínicos que tengan más probabilidades de demostrar ventajas en cuanto a eficacia. En consecuencia, varios agentes nuevos y prometedores han pasado a la fase de desarrollo clínico, como se señala en el artí-

culo de Correll et al. Con un poco de suerte, algunos de estos agentes serán introducidos en la práctica clínica en un futuro próximo, con el potencial no solo de proporcionarnos más y mejores opciones para tratar a nuestros pacientes, sino también de avanzar en nuestra comprensión de la fisiopatología de estos trastornos.

Existen consideraciones importantes en el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos que van más allá de la eficacia y tolerabilidad de los compuestos. Para ser eficaces, la mayoría de las intervenciones farmacológicas para trastornos psiquiátricos requiere un tratamiento continuado durante un periodo prolongado. Como ocurre con todos los tratamientos crónicos, la falta de adherencia es un problema importante<sup>5</sup>. Sin embargo, en muchos trastornos psiquiátricos, el problema se ve agravado por el deterioro de la percepción. Este es el caso, en particular, de los trastornos psicóticos y cognitivos. En la psicosis, el deterioro de la percepción se caracteriza por la falta de conciencia de la enfermedad y la incapacidad para reconocer la necesidad de tratamiento. Estas características tienen implicaciones importantes a la hora de considerar las opciones de tratamiento y en los procesos de toma de decisiones compartidas. En estos casos, la responsabilidad de garantizar el cumplimiento del tratamiento no debe recaer en el paciente. Este aspecto ha sido reconocido por algunas empresas farmacéuticas, que han invertido muchos esfuerzos en el desarrollo de formas de administrar el tratamiento que tengan más probabilidades que los medicamentos orales de proporcionar una administración segura e ininterrumpida. En este sentido, las fórmulas inyectables de acción prolongada son las que más atención han recibido.

También existen consideraciones éticas y filosóficas en relación con el desarrollo en curso de nuevos agentes psicofarmacológicos. Se podría argumentar que los costes de desarrollar nuevos y mejores agentes no están justificados si son inaccesibles para la mayoría de las personas que se beneficiarían de su uso. Este es cada vez más el caso, y no solo en los países de ingresos bajos y medios. Incluso en entornos más desarrollados, los costes exorbitantes de algunos de los nuevos fármacos psicotrópicos los han situado fuera del alcance de muchos.

Por otra parte, el argumento ético alternativo es que todos deben tener acceso a los mejores tratamientos disponibles. De hecho, como se estipula en la constitución de la Organización Mundial

de la Salud, el acceso al más alto nivel posible de atención sanitaria es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano<sup>6</sup>. Desafortunadamente, en el mundo real no es así, sobre todo en el caso de la salud mental<sup>7</sup>. En vastas poblaciones, los conocimientos sobre salud mental son rudimentarios y los servicios sanitarios inaccesibles. La enorme brecha en el tratamiento en estos entornos es, sin duda, una acusación contra la atención sanitaria mundial moderna. Así pues, en lugar de cuestionar la necesidad de desarrollar fármacos psicotrópicos, deberíamos animar a quienes siguen buscando nuevos y mejores agentes, pero al mismo tiempo debemos abogar por su mayor disponibilidad para los necesitados.

### Robin Emsley

Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. Baldessarini RJ. *Can J Psychiatry* 2014;59:401-5.
3. Thompson L, McCabe R. *BMC Psychiatry* 2012; 12:87.
4. Braslow JT, Marder SR. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:25-50.
5. Cheen MHH, Tan YZ, Oh LF et al. *Int J Clin Pract* 2019;73:e1335073.
6. Adhanom Ghebreyesus T. Health is a fundamental human right. <https://www.who.int>.
7. Raviola G, Naslund JA, Smith SL et al. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:1-13.

DOI:10.1002/wps.21065

(Emsley R. *The future of psychopharmacology: challenges beyond efficacy and tolerability. World Psychiatry* 2023;22:82-83)

## Ensayos clínicos de nuevos agentes psicotrópicos: algunas advertencias

En su artículo, Correll et al<sup>1</sup> presentan propuestas de estrategias para “eliminar el riesgo” de los ensayos de nuevos agentes psicotrópicos. Sin embargo, varias de sus sugerencias pueden aumentar inadvertidamente el riesgo de que los ensayos clínicos no sean informativos, especialmente cuando se consideran los requisitos para la aprobación de medicamentos. Aquí ofrecemos nuestra perspectiva sobre sus consejos.

Los autores comienzan su consejo de “eliminación de riesgos” con algunos conceptos fundamentales relacionados con la validez, potencia y generación de hipótesis a priori. A continuación, abordan la importancia del “equilibrio clínico” en los ensayos controlados aleatorizados. Este énfasis es razonable. Sin equilibrio clínico, los ensayos son vulnerables al sesgo y más difíciles de interpretar. Por ejemplo, el entusiasmo por el desarrollo de fármacos psicodélicos, tanto por parte de la prensa laica como de los investigadores, puede contribuir a las dificultades para distinguir entre el efecto del fármaco y el sesgo de las expectativas.

Posteriormente, Correll et al ofrecen sugerencias para modificar los diseños de los ensayos con el fin de evitar estudios fallidos. Una recomendación es considerar diseños de ensayos adaptativos en los que el inicio del ensayo sirva de base para las fases posteriores. La *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. ha publicado una guía para la industria sobre el uso de ensayos adaptativos<sup>2</sup>. En comparación con un ensayo clínico tradicional, los pacientes que se inscriben al inicio de un ensayo clínico adaptativo pueden no tener la misma

experiencia que los que se inscriben más tarde en el ensayo (p. ej., posibles dosis). Esto puede dificultar la interpretación de los resultados del ensayo. Además, aunque los ensayos adaptativos pueden estar diseñados para maximizar la posibilidad de detectar rápidamente la eficacia con un número limitado de participantes, es posible que se necesiten más sujetos para determinar la seguridad. Es posible que un ensayo adaptativo positivo no se traduzca en aprobación si existen indicios de seguridad que deban explorarse en estudios más amplios o prolongados. Los patrocinadores que consideren la posibilidad de realizar estudios adaptativos en fase 3 deben exponer sus planes a las autoridades reguladoras antes de su implementación.

La fase 2 es una parte importante de la exploración de dosis. Correll et al sugieren el uso de ensayos adaptativos para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) y evitar “estudios de múltiples brazos, costosos y con poca potencia”. Sin embargo, como reconocen más adelante, el uso de DMT plantea dificultades cuando puede ser necesario un rango de dosis. La DMT determinada al principio de un estudio puede no traducirse en la dosis óptima, teniendo en cuenta la relación beneficio-riesgo, a medida que avanza el estudio.

Un programa de fase 2 que examine varias dosis basándose en datos de fase 1 (p. ej., unión al receptor, tolerancia) no necesita tener la potencia adecuada para demostrar la seguridad y eficacia en cada brazo. Su finalidad es informar a un programa de fase 3. En ocasiones, los patrocinadores diseñan

los estudios de fase 2 con características de investigaciones adecuadas y bien controladas con la esperanza de que un ensayo positivo pueda utilizarse para respaldar una solicitud de marketing. Sin embargo, si surgen problemas de dosificación, criterios de valoración, población o seguridad, este enfoque puede, en última instancia, resultar más costoso.

Es importante el debate que se hace en el artículo sobre la medicina de precisión versus la generalización. Reconocemos que determinados mecanismos de acción pueden tener beneficios particularmente aplicables a subpoblaciones, y que los ensayos enriquecidos pueden mejorar la posibilidad de detectar una señal de eficacia. Sin embargo, los programas de desarrollo no deben centrarse en poblaciones artificialmente reducidas, sino en una población ampliamente inclusiva con todos aquellos que puedan obtener beneficio.

Un punto de partida razonable para separar los efectos prometedores de subgrupos de los artefactos post hoc es la plausibilidad biológica. Aunque un conjunto de características clínicas pueda ser representativo de un constructo biológico, la salud pública tiene interés en determinar cuál es ese constructo subyacente. Los autores sugieren que los estudios positivos de una población enriquecida podrían conducir a la aprobación del uso del fármaco en una subpoblación, aplazando los estudios de una población más amplia hasta la aprobación posterior. Sin embargo, ante la falta de una definición de subgrupo biológicamente plausible respaldada por sólidos

conocimientos científicos, no apoyamos este enfoque. Los patrocinadores deben explorar potenciales subgrupos científicamente justificados en fase 2, consultar la guía correspondiente<sup>3</sup> y analizar los planes con las autoridades reguladoras.

Los estudios de introducción con placebo a menudo no han cumplido con las expectativas en trastornos psiquiátricos. El diseño paralelo secuencial sigue siendo una alternativa no probada a las estrategias tradicionales de introducción con placebo. Al igual que con los ensayos adaptativos en general, la interpretación de los resultados de estos estudios plantea importantes dificultades. No existe un método estándar para analizar los resultados de los estudios de diseño paralelo secuencial, y emplear un diseño de este tipo en la fase 3 implica riesgo por parte del patrocinador. Los patrocinadores que consideren un diseño paralelo secuencial deben comentarlo con las autoridades reguladoras.

Correll et al afirman que “la FDA... ha adoptado la postura de que evaluar la eficacia de un nuevo tratamiento para muchos trastornos mentales no es posible sin un diseño controlado con placebo”. Esto no es exacto<sup>4,5</sup>. El Código de Regulaciones Federales, Título 21 (sección 314.126)<sup>6</sup> describe las características de una investigación clínica adecuada y bien controlada, y menciona específicamente otros tipos de controles, como el control concurrente con tratamiento activo y el control concurrente con placebo. Los ensayos controlados con placebo suelen ser los preferidos y elegidos por los patrocinadores porque suelen proporcionar los resultados más fáciles de interpretar.

Con respecto a la generalización de los resultados de los ensayos clínicos, Correll et al señalan que muchos pacientes del “mundo real” no podrían participar en ensayos farmacéuticos debido a sus comorbilidades. Los patrocinadores deben estar preparados para justificar sus criterios de exclusión, centrándose en las comorbilidades que se

espera que compliquen la interpretación del estudio o disminuyan la probabilidad de detectar un efecto (p. ej., trastornos por consumo activo de sustancias). El documento sugiere exigir estudios posteriores a la comercialización para examinar la eficacia del fármaco en pacientes del “mundo real”; sin embargo, la FDA no tiene autoridad legal para exigir tales estudios<sup>7</sup>.

Correll et al describen escenarios en los que el reclutamiento rápido puede afectar la calidad del estudio. La inflación de los síntomas iniciales y la imprecisión diagnóstica pueden acelerar el reclutamiento, pero también dificultarán la demostración de la eficacia. Aunque los centros pequeños pueden ser una fuente de heterogeneidad, puede que simplemente estén reclutando de forma juiciosa. Por lo tanto, recomendamos precaución con respecto a la sugerencia de abandonar los centros de reclutamiento deficientes al principio del estudio.

Estamos de acuerdo en que algunas nuevas tecnologías podrían potencialmente mejorar las evaluaciones; sin embargo, antes de incorporar evaluaciones novedosas (p. ej., criterios de valoración digitales), recomendamos que los patrocinadores presenten evidencia de respaldo de que la tecnología es adecuada para su propósito. Por ejemplo, un sistema informatizado para evaluar el habla del paciente puede parecer una mejora de las valoraciones clínicas subjetivas establecidas. Sin embargo, son las valoraciones clínicas subjetivas las que se habrían relacionado con la disfunción y el pronóstico. A menos que el sistema informatizado también refleje la disfunción y el pronóstico, es posible que no sea adecuado para el propósito. Además, los patrocinadores deben garantizar que la inclusión de la tecnología no desaliente o impida la inscripción de determinados grupos o introduzca sesgos imprevistos.

Los patrocinadores deben comentar los nuevos enfoques estadísticos con las autoridades reguladoras antes de iniciar los ensayos clínicos. En cuanto a la sugerencia de utilizar un criterio de valoración que refleje

la evolución de los síntomas a lo largo del tiempo (en lugar de en momentos puntuales concretos), puede ser aceptable o no para un ensayo determinado. Tales criterios de valoración promediados pueden reflejar una mejoría al inicio de un ensayo que se pierde a medida que este avanza, lo que lleva a cuestionar la duración del efecto.

Antes de intentar algo novedoso en un programa de desarrollo, los patrocinadores deben reunirse con las autoridades reguladoras, que a menudo pueden remitir a las empresas a las guías publicadas pertinentes, ayudar a reflexionar sobre los requisitos normativos y utilizar la experiencia de otros programas para ofrecer recomendaciones.

**Bernard A. Fischer, Tiffany R. Farchione**  
Division of Psychiatry, Office of Neuroscience, Office of New Drugs, Center for Drug Research and Development, US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA

Las opiniones expresadas en este comentario son las de los autores y no representan necesariamente la posición de la US Food and Drug Administration, el US Department of Health and Human Services, o el Gobierno de EE.UU.

1. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
2. US Food and Drug Administration. Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
3. US Food and Drug Administration. Enrichment strategies for clinical trials to support approval of human drugs and biological products. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
4. US Food and Drug Administration. Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
5. US Food and Drug Administration. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
6. US Food and Drug Administration. CFR - Code of Federal Regulations Title 21. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
7. US Food and Drug Administration. Postmarketing requirements and commitments: introduction. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

DOI:10.1002/wps.21067

*(Fischer BA, Farchione TR. Clinical trials of novel psychotropic agents: some caveats. World Psychiatry 2023;22:83-84)*

## Los tiempos difíciles nunca duran demasiado: el futuro de la psicofarmacología

El progreso de la psicofarmacología ha sido testigo de escenarios muy diferentes en las últimas siete décadas. Evidentemente, el mayor impacto se produjo con la introducción de los primeros medicamentos eficaces, como la clorpromazina, la imi-

pramina, el litio y las benzodiazepinas<sup>1</sup>. Otros perfeccionamientos basados en una mejor comprensión de los mecanismos farmacológicos que subyacen a esos hallazgos fortuitos condujeron a fármacos más adecuados en términos de tolerancia. Ahora,

con suerte, podemos estar entrando en una nueva era con tratamientos más innovadores y personalizados.

Después de tres décadas de medicamentos “similares”, los beneficios empresariales de ese modelo de desarrollo de

fármacos se han agotado y prácticamente todos esos medicamentos se han convertido en genéricos. Esto ha dado un impulso sin precedentes a la búsqueda de objetivos y mecanismos de acción alternativos. La paradoja es que esto ocurre en un contexto de recientes recortes en la inversión de las grandes compañías farmacéuticas en neurociencia. Sin embargo, las empresas más pequeñas y las biotecnológicas han tomado el relevo, y hay gran cantidad de nuevos fármacos prometedores para el tratamiento de la esquizofrenia, la depresión y trastornos relacionados con el estrés, como muy bien analizan Correll et al<sup>2</sup>.

La situación es algo menos optimista en el caso del trastorno bipolar y las adicciones, donde la reutilización es la norma más que la excepción. Algunos de los agentes prometedores para estas indicaciones solo se aprobarán si tienen éxito en su indicación principal, por ejemplo, la esquizofrenia<sup>3</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en muchos países, no existen incentivos para las indicaciones secundarias (exigen mayor inversión en ensayos clínicos y, a veces, implican recortes de precio o de reembolso que las empresas prefieren evitar).

Nadie sabe en la actualidad cuántos de los nuevos fármacos que se encuentran en las últimas fases de desarrollo llegarán al mercado, pero hay buenas razones para ser optimistas y pensar que al menos unos pocos lo lograrán y estarán disponibles en breve para los pacientes con trastornos mentales. En la esquizofrenia, los nuevos mecanismos que no implican el antagonismo o la modulación de la dopamina pueden ofrecer oportunidades a los pacientes que no responden a los tratamientos tradicionales, así como abordar dimensiones huérfanas, como los síntomas negativos. En la depresión, prácticamente todos los medicamentos novedosos tienen en común un rápido inicio de acción, lo que puede salvar vidas al reducir el riesgo de suicidio y mejorar la calidad de vida de los pacientes desde el inicio del tratamiento, especialmente en aquellos en los que fracasaron los tratamientos convencionales. Los nuevos fármacos, combinados con algunas formas particulares de psicoterapia coadyuvante, pueden marcar la diferencia para quienes padecen trastorno de estrés postraumático.

Otros aspectos que pueden fomentar el optimismo son los avances asociados a la clasificación de agentes psicofarmacológicos<sup>4</sup>, y el enfoque en objetivos transdiagnósticos<sup>5</sup>, como la desregulación emocional y el deterioro cognitivo. Por último, los avances en la implementación de la psiquia-

tría de precisión<sup>6</sup> pueden ofrecer más oportunidades para explorar objetivos basados en biomarcadores en lugar de los criterios de valoración clínicos tradicionales.

Sin embargo, todavía quedan algunos obstáculos. Uno evidente es la creciente dificultad en la detección de señales con ensayos controlados con placebo<sup>7</sup> y las limitadas alternativas a los diseños controlados con placebo<sup>8</sup>, así como los problemas relacionados con la representatividad de los pacientes incluidos en esos ensayos y la posibilidad de generalización de los hallazgos<sup>9</sup>. Las agencias regulatorias no son consistentes en todo el mundo en sus requisitos para la aprobación de la comercialización de medicamentos, lo que conlleva mayores costes y desigualdades. El estigma asociado a las enfermedades psiquiátricas sigue siendo una de las principales causas de la escasez de inversiones en investigación en comparación con otras áreas de la medicina, a pesar de la enorme prevalencia de estos trastornos.

Es de esperar que la psiquiatría de precisión evolucione durante la presente década, pero probablemente planteará nuevos retos. El acceso a la atención sanitaria sigue siendo un problema en muchas partes del mundo, y esto es particularmente cierto en el caso de la enfermedad mental. Los beneficios de la psiquiatría de precisión y los tratamientos novedosos, con el aumento de costes que conllevan, pueden no estar al alcance de todos y causar más desigualdades. Dada la alta prevalencia de los trastornos psiquiátricos, es probable que los gobiernos se enfrenten a enormes retos presupuestarios y de reembolso a medida que los avances diagnósticos y terapéuticos encarezcan la atención a los enfermos mentales.

No estoy especialmente seguro de que vaya a haber una correlación perfecta entre los biomarcadores y el fenotipo clínico profundo en psiquiatría, aunque hay mucho margen de mejora en la realización de evaluaciones psicopatológicas exhaustivas en grandes muestras de pacientes y en la inclusión de esa información en los actuales conjuntos de datos clínicamente pobres de los grandes consorcios de genética (p. ej., el Consorcio de Genética Psiquiátrica) y neuroimagen (p. ej., ENIGMA). Pero incluso si la llamada “psicopatología molecular” acaba siendo demasiado inespecífica, existe la esperanza de que los futuros biomarcadores puedan correlacionarse mejor con el funcionamiento, haciendo que su uso sea fructífero como objetivos terapéuticos relevantes. El auge de las herramientas digita-

les puede ser decisivo en este sentido, al proporcionar datos conductuales objetivos para la evaluación y seguimiento de resultados personalizados. Esto sería relevante no solo para el diseño de ensayos clínicos, sino también para la práctica clínica.

El futuro de la psicofarmacología depende de ello, pero también del establecimiento de sinergias con otras modalidades de tratamiento, como la neuromodulación y las psicoterapias avanzadas. Por lo tanto, la psiquiatría y disciplinas afines necesitan urgentemente inversiones, ya sean públicas o benéficas, e idealmente de ambas. Es necesario estudiar en profundidad grandes conjuntos de datos poblacionales, que abarquen toda la vida, con todas las herramientas y tecnologías pertinentes disponibles, tal y como se define por consenso de expertos de todo el mundo. Ha llegado el momento de dar un verdadero paso adelante, llenando los vacíos descritos por Correll et al<sup>2</sup> y buscando mejorar la salud y la justicia para los enfermos mentales.

Los esfuerzos en la búsqueda de un mejor diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos deben ir de la mano de un mejor acceso a la atención sanitaria, iniciativas de intervención temprana, prevención y promoción de la salud mental en la población general. El futuro de la psicofarmacología está indudablemente ligado al futuro de la psiquiatría como disciplina. El estigma asociado a los trastornos mentales y a las herramientas farmacológicas para los trastornos del cerebro es quizá la mayor barrera para superar estos tiempos difíciles, que no deberían durar demasiado.

#### Eduard Vieta

Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Cataluña, España

1. Vieta E. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2020;13:1-4.
2. Correll CU, Solmi M, Cortese S et al. *World Psychiatry* 2023;22:48-74.
3. Gimenez-Palomo A, Vieta E. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;62:4-6.
4. Zohar J, Levy DM. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;57:36-8.
5. Solmi M, Bodini L, Cocozza S et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;41:16-27.
6. Vieta E. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015;8:117-8.
7. Huneke NTM. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;62:7-9.
8. Similon MVM, Paasche C, Krol F et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;60:91-9.
9. Taipale H, Schneider-Thoma J, Pinzón-Espinosa J et al. *JAMA Psychiatry* 2022;79:210-8.

DOI:10.1002/wps.21066

*(Vieta E. Tough times never last too long: the future of psychopharmacology. World Psychiatry 2023;22:84-85)*

# Impacto de los trastornos mentales en los resultados clínicos de las enfermedades físicas: una revisión general que evalúa la fracción atribuible a la población y la fracción de impacto generalizado

Elena Dragioti<sup>1,2</sup>, Joaquim Radua<sup>3-5</sup>, Marco Solmi<sup>3,6-9</sup>, Corentin J. Gosling<sup>8,10,11</sup>, Dominic Oliver<sup>3,12</sup>, Filippo Lascialfari<sup>13</sup>, Muhammad Ahmed<sup>3</sup>, Samuele Cortese<sup>8,14-16</sup>, Andrés Estradé<sup>3</sup>, Gonzalo Arrondo<sup>8,17</sup>, Mary Gouva<sup>2</sup>, Michele Fornaro<sup>18</sup>, Agapi Batiridou<sup>2</sup>, Konstantina Dimou<sup>2</sup>, Dimitrios Tsartsalis<sup>19</sup>, Andre F. Carvalho<sup>20</sup>, Jae II Shin<sup>21,22</sup>, Michael Berk<sup>20</sup>, Silvia Stringhini<sup>23-25</sup>, Christoph U. Correll<sup>9,26-28</sup>, Paolo Fusar-Poli<sup>3,13,29</sup>

<sup>1</sup>Pain and Rehabilitation Centre and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; <sup>2</sup>Research Laboratory Psychology of Patients, Families and Health Professionals, School of Health Sciences, University of Ioannina, Ioannina, Greece; <sup>3</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>4</sup>Grupo de Diagnóstico por la Imagen de Trastornos Relacionados con el Estado de Ánimo y la Ansiedad, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, CIBERSAM, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; <sup>5</sup>Department of Clinical Neuroscience, Centre for Psychiatric Research and Education, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>7</sup>Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; <sup>8</sup>Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>9</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; <sup>10</sup>DysCo Lab, Paris Nanterre University, Nanterre, France; <sup>11</sup>Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, Université Paris Cité, Boulogne-Billancourt, France; <sup>12</sup>Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>13</sup>Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; <sup>14</sup>Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, and Solent NHS Trust, Southampton, UK; <sup>15</sup>Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>16</sup>Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York, NY, USA; <sup>17</sup>Grupo Mente-Cerebro, Instituto Cultura y Sociedad, Universidad de Navarra, Pamplona, España; <sup>18</sup>Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, Reproductive Science and Odontostomatology, Federico II University of Naples, Naples, Italy; <sup>19</sup>Department of Emergency Medicine, Hippokraton Hospital, Athens, Greece; <sup>20</sup>Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation (IMPACT), School of Medicine and Barwon Health, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>21</sup>Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; <sup>22</sup>Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Seoul, South Korea; <sup>23</sup>Division of Primary Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; <sup>24</sup>University Centre for General Medicine and Public Health, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; <sup>25</sup>Department of Health and Community Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland; <sup>26</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>27</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>28</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>29</sup>OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

La evidencia empírica indica una asociación bidireccional significativa entre los trastornos mentales y las enfermedades físicas, pero no se ha descrito de forma exhaustiva el impacto prospectivo de los trastornos mentales en los resultados clínicos de las enfermedades físicas. En esta revisión general conforme a PRISMA y COSMOS-E, se realizaron búsquedas en PubMed, PsycINFO, Embase y en la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas e Informes de Implementación del Instituto Joanna Briggs, hasta el 15 de marzo de 2022, para identificar revisiones sistemáticas con metaanálisis que examinaran la asociación prospectiva entre cualquier trastorno mental y los resultados clínicos de las enfermedades físicas. Los resultados primarios fueron la mortalidad por enfermedades específicas y la mortalidad por todas las causas. Los resultados secundarios fueron la incidencia específica de la enfermedad, el funcionamiento y/o discapacidad, gravedad de los síntomas, calidad de vida, recidiva o progresión, eventos cardíacos graves y resultados relacionados con el tratamiento. Se aplicaron criterios de inclusión adicionales a los estudios primarios. Se emplearon modelos de efectos aleatorios, junto con el estadístico I<sup>2</sup>, intervalos de predicción del 95%, prueba de efectos de estudios pequeños, prueba de sesgo por exceso de significación y evaluación del riesgo de sesgo (ROBIS). Las asociaciones se clasificaron en cinco clases de credibilidad de la evidencia (I a IV y no significativa) según criterios establecidos, complementados con análisis de sensibilidad y de subgrupos para examinar la solidez del análisis principal. El análisis estadístico se realizó utilizando un nuevo paquete para la realización de revisiones generales (<https://metaumbrella.org>). A continuación, se calculó la fracción atribuible a la población (PAF) y la fracción de impacto generalizada (GIF) para las asociaciones de clase I-III. Se incluyeron 47 revisiones sistemáticas con metaanálisis, que abarcaban 251 estudios primarios no solapados e informaban 74 asociaciones (68% presentaba un riesgo de sesgo bajo en la evaluación ROBIS). En total, se investigaron 43 resultados primarios (mortalidad por enfermedad específica: n=17; mortalidad por todas las causas: n=26) y 31 resultados secundarios. Aunque el 72% de las asociaciones fueron estadísticamente significativas (p<0,05), solo 2 mostraron evidencia convincente (clase I): la existente entre trastornos depresivos y mortalidad por cualquier causa en pacientes con insuficiencia cardíaca (hazard ratio, HR=1,44; IC 95%: 1,26-1,65), y la existente entre esquizofrenia y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares (cociente de riesgo, RR=1,54; IC 95%: 1,36-1,75). Seis asociaciones mostraron una evidencia altamente sugestiva (clase II): la existente entre trastornos depresivos y mortalidad por cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus (HR=2,84; IC 95%: 2,00-4,03) y con insuficiencia renal (HR=1,41; IC 95%: 1,31-1,51); la existente entre trastornos depresivos y eventos cardíacos mayores en pacientes con infarto de miocardio (odds ratio, OR=1,52; IC 95%: 1,36-1,70); entre trastornos depresivos y demencia en pacientes con diabetes mellitus (HR=2,11; IC 95%: 1,77-2,52); entre trastorno por consumo de alcohol y cirrosis hepática descompensada en pacientes con hepatitis C (RR=3,15; IC 95%: 2,87-3,46); y entre esquizofrenia y mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer (cociente de medias estandarizadas, SMR=1,74; IC 95%: 1,41-2,15). Los análisis de sensibilidad y de subgrupo confirmaron estos resultados. Las mayores PAF fueron 30,56% (IC 95%: 27,67-33,49) para trastorno por consumo de alcohol y cirrosis hepática descompensada en pacientes con hepatitis C; 26,81% (IC 95%: 16,61-37,67) para trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes mellitus; 13,68% (IC 95%: 9,87-17,58) para trastornos depresivos y eventos cardíacos mayores en pacientes con infarto de miocardio; 11,99% (IC 95%: 8,29-15,84) para esquizofrenia y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares; y 11,59% (IC 95%: 9,09-14,14) para trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia renal. Las GIF confirmaron la capacidad preventiva de estas asociaciones. Esta revisión general demuestra que los trastornos mentales aumentan el riesgo de un mal resultado clínico en varias enfermedades físicas. La prevención dirigida a los trastornos mentales -en particular los trastornos por consumo de alcohol, trastornos depresivos y esquizofrenia- puede reducir la incidencia de resultados clínicos adversos en personas con enfermedades físicas. Estos hallazgos pueden servir de base para la práctica clínica y los enfoques preventivos trans-especializados que abarcan la medicina psiquiátrica y somática.

**Palabras clave:** Trastornos mentales, enfermedades físicas, resultados, mortalidad por enfermedad específica, mortalidad por cualquier causa, prevención trans-especialidad.

Dragioti E, Radua J, Solmi M, Gosling CJ, Oliver D, Lascialfari F, et al. Impact of mental disorders on clinical outcomes of physical diseases: an umbrella review assessing population attributable fraction and generalized impact fraction. *World Psychiatry* 2023;22:86-104



Tanto las enfermedades físicas como los trastornos mentales contribuyen de forma significativa a la carga cada vez mayor que soportan los sistemas sanitarios de todo el mundo<sup>1,2</sup>. Las enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y diabetes son responsables de más del 50% de las muertes a nivel mundial<sup>1</sup>, mientras que los trastornos mentales son la tercera causa de carga de morbilidad, siendo los trastornos depresivos el origen del 37% de todos los años de vida perdidos por discapacidad, seguidos de los trastornos de ansiedad (23%) y la esquizofrenia (12%)<sup>2</sup>.

La dicotomía cartesiana de trastorno mental-enfermedad física se ve cuestionada por la evidencia empírica de estudios primarios<sup>3</sup>, metaanálisis<sup>3-7</sup> y revisiones generales<sup>8,9</sup> que muestran asociaciones prospectivas significativas entre ambos ámbitos. Por ejemplo, las personas con esquizofrenia, en comparación con la población general, tienen mayor incidencia de enfermedades metabólicas y cardiovasculares y de cáncer<sup>10-13</sup>; las personas con trastornos del estado de ánimo tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer y diabetes mellitus<sup>7,14</sup>; y las personas con trastorno límite de la personalidad tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad gastrointestinal, artritis y dolor crónico. Además, se ha observado que los trastornos mentales aumentan la carga de enfermedades físicas<sup>10,15,16</sup>.

Desde el punto de vista neurobiológico, los mecanismos centrales que probablemente impulsan la neuroprogresión de los trastornos mentales –como la inflamación, el estrés oxidativo, la apoptosis y la disfunción mitocondrial– se solapan con los mecanismos que impulsan la somatoprogresión<sup>17</sup>. Además, los trastornos mentales interfieren con la adherencia a conductas y tratamientos saludables<sup>18</sup>. En consecuencia, la aparición de trastornos mentales suele empeorar el pronóstico de las enfermedades físicas. Por ejemplo, los trastornos depresivos y de ansiedad se asocian con mayor riesgo de mortalidad en personas con cáncer<sup>19,20</sup>, enfermedades cardiovasculares<sup>21,22</sup>, enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>23</sup> y diabetes mellitus<sup>24,25</sup>. La reciente pandemia de COVID-19 también ha reflejado que los trastornos mentales se asocian a mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad<sup>26-28</sup>.

A pesar de esta evidencia acumulada, los estudios sobre el impacto de los trastornos mentales en los resultados clínicos de las enfermedades físicas suelen limitarse a pequeños conjuntos de asociaciones, a veces con resultados contradictorios, y por tanto tienen escasa relevancia clínica<sup>9</sup>. No se han controlado sistemáticamente los factores de confusión relevantes, como las diferencias en los métodos diagnósticos, el momento del diagnóstico de los trastornos mentales<sup>9</sup> y el efecto de los medicamentos psiquiátricos<sup>12</sup>. Además, las asociaciones observadas generalmente no se han evaluado utilizando criterios de clasificación establecidos para calificar la credibilidad de la evidencia y controlar varios tipos de sesgos.

Otra limitación es que las asociaciones notificadas no son directamente informativas para la práctica clínica. Por ejemplo, no está claro hasta qué punto los enfoques preventivos de los trastornos mentales podrían reducir la incidencia de los resultados clínicos de enfermedades físicas. Para abordar esta cuestión, es esencial cuantificar la reducción proporcional que se produciría de la enfermedad si se eliminara un factor de riesgo determinado (fracción atribuible a la población, PAF)<sup>29</sup>, o se redujera parcialmente (fracción de impacto generalizado, GIF)<sup>30-32</sup>, en una población específica. Hasta donde sabemos, ningún estudio ha estimado la PAF o GIF metaanalíticas de las asociaciones más sólidas entre trastornos mentales y resultados clínicos en pacientes con enfermedades físicas.

Esta es la primera revisión general que resume exhaustivamente la evidencia relativa al impacto prospectivo de los trastornos mentales en los resultados clínicos de las enfermedades físicas

utilizando criterios establecidos de clasificación de la evidencia que abordan múltiples sesgos<sup>33-35</sup>, controlando los factores de confusión relevantes, y estimando la PAF y GIF metaanalíticas relacionadas. Proporcionar una síntesis sólida y rigurosa de esta evidencia es crucial para promover una investigación etiopatológica sólida y aplicar estrategias preventivas eficaces que abarquen la psiquiatría y la medicina somática<sup>36</sup>.

## MÉTODOS

Se siguieron las directrices de la declaración Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) 2020<sup>37</sup> de Estudios Observacionales de Etiología (COSMOS-E)<sup>38</sup>. El protocolo del estudio está disponible en el Center for Open Science (<https://osf.io/dt4fu>).

### Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, PsycINFO, Embase y en la Base de Datos de Revisiones Sistemáticas e Informes de Implementación del Instituto Joanna Briggs desde el inicio hasta el 15 de marzo de 2022, para identificar revisiones sistemáticas con metaanálisis que examinaran la asociación prospectiva entre cualquier trastorno mental y los resultados clínicos de enfermedades físicas. Los resultados primarios fueron la mortalidad específica por enfermedad y por todas las causas. Los resultados secundarios fueron la incidencia específica de la enfermedad, funcionamiento y/o discapacidad, gravedad de los síntomas, calidad de vida, recidiva y progresión, eventos cardíacos mayores y resultados relacionados con el tratamiento.

Las categorías de trastornos mentales se estratificaron según los bloques diagnósticos correspondientes de la CIE-10, en línea con anteriores estudios<sup>39,40</sup>, y se definieron mediante criterios o requisitos diagnósticos estándar (es decir, cualquier versión de CIE o DSM), o criterios de investigación diagnóstica establecidos (p. ej., *Research Diagnostic Criteria*<sup>41</sup>), o instrumentos de evaluación validados con puntos de corte que se corresponden con diagnósticos definidos de la CIE o DSM (p. ej., *Patient Health Questionnaire*<sup>42</sup>).

Nos hemos centrado en las categorías de enfermedades físicas asociadas con mayor carga según el Estudio sobre la Carga Mundial de Morbilidad de 2019<sup>1</sup> y otros estudios recientes<sup>11</sup>: enfermedades cardiovasculares (p. ej., cardiopatía coronaria), enfermedades respiratorias crónicas (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades neurológicas (p. ej., esclerosis múltiple), enfermedades nutricionales y metabólicas (p. ej., obesidad), enfermedades del sistema endocrino (p. ej., diabetes mellitus), enfermedades renales, neoplasias, enfermedades digestivas (p. ej., cirrosis hepática), enfermedades infecciosas (p. ej., infección por virus de inmunodeficiencia humana, VIH) y enfermedades musculoesqueléticas (p. ej., lumbalgia).

Como estrategia de búsqueda, se combinaron términos clave y términos de *Medical Subject Headings* (MeSH) relacionados con estas categorías de trastornos mentales y enfermedades físicas con términos relacionados con resultados clínicos de interés y revisiones sistemáticas o metaanálisis (los detalles completos se describen en la información complementaria). También se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los registros identificados durante el proceso de cribado. Cuatro investigadores independientes revisaron los registros basándose en la lectura del título y resumen. Después de

excluir los que no eran relevantes, se evaluaron los textos completos de los registros restantes para su inclusión. Cualquier discrepancia se resolvió mediante debate con un quinto investigador principal.

Se incluyeron: a) revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios observacionales con diseño prospectivo, con estimaciones resumidas metaanalíticas derivadas de al menos dos estudios primarios; b) revisiones que investigaran principalmente la asociación entre trastornos mentales y resultados clínicos de las enfermedades físicas (definidas como ya se mencionó); c) revisiones publicadas en inglés.

Se excluyeron: a) revisiones sistemáticas sin metaanálisis; b) revisiones sistemáticas con metaanálisis de datos de participantes individuales o metaanálisis de redes; c) revisiones sistemáticas con metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados, intervenciones, diseños de estudio que no fueran prospectivos (los estudios de casos y controles transversales y retrospectivos están sujetos a sesgo de recuerdo y causalidad inversa); d) metaanálisis de datos no identificados mediante revisiones sistemáticas; e) metaanálisis que mezclen trastornos mentales y enfermedades físicas sin proporcionar medidas de asociación distinguibles; e) revisiones sistemáticas o metaanálisis que utilicen criterios diagnósticos poco claros no operacionalizados como se ha indicado anteriormente; f) conjuntos de datos totalmente superpuestos.

Cuando dos revisiones sistemáticas o metaanálisis presentaron datos superpuestos sobre la misma asociación, solo se retuvo para la asociación específica el que tenía mayor conjunto de datos en términos de número de estudios primarios (los dos metaanálisis podían no superponerse para otras asociaciones). En el caso de conjuntos de datos similares, se seleccionó el metaanálisis con calidad de estudio más alta. Cuando dos metaanálisis presentaban conjuntos de datos mínimamente superpuestos o no superpuestos, pero seguían abordando la misma asociación, se incluyeron ambos metaanálisis.

Se aplicaron criterios adicionales de inclusión/exclusión a cada uno de los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas. Los criterios de inclusión a nivel de estudio primario fueron: a) cohorte prospectiva o estudio longitudinal (si un metaanálisis incluía múltiples diseños de estudio, como ensayos controlados aleatorizados y estudios prospectivos, solo se mantuvieron los estudios prospectivos); b) examinar longitudinalmente el impacto de un trastorno mental en los resultados clínicos de una enfermedad física (como se ha definido anteriormente); c) distinguir los participantes del estudio con un trastorno mental (expuestos) o no (no expuestos) que presentaran (casos) o no (controles) al menos un resultado clínico de una enfermedad física. Los principales criterios de exclusión a nivel de estudio fueron: a) estudios que investigaran solo síntomas psiquiátricos pero no trastornos mentales; b) estudios que informaran sobre resultados clínicos solo para categorías mixtas de enfermedades mentales o físicas (p. ej., trastornos de ansiedad y depresivos, o diabetes e ictus), sin estimaciones distinguibles por par de trastornos; c) estudios que utilizaran criterios diagnósticos poco claros no operacionalizados como se ha indicado anteriormente (p. ej., escalas psicométricas continuas sin puntos de corte establecidos para estimar diagnósticos categóricos); d) estudios que informaran sobre resultados distintos de los de interés.

## Riesgo de sesgo

Cuatro investigadores independientes evaluaron el riesgo de sesgo en las revisiones sistemáticas incluidas mediante la herramienta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS)<sup>43</sup>, que ha demostrado buena fiabilidad y validez de constructo en revisiones

sistemáticas<sup>44</sup>. Cualquier discrepancia se resolvió mediante debate con un quinto investigador.

La herramienta ROBIS se aplica en tres fases: 1) evaluar la relevancia (opcional), 2) identificar inquietudes con el proceso de revisión, y 3) juzgar el riesgo de sesgo en la revisión<sup>43</sup>. En este estudio, empleamos las fases 2 y 3. La fase 2 se divide en cuatro dominios. El dominio 1 evalúa los problemas relativos a la especificación de criterios de elegibilidad del estudio; el dominio 2 evalúa cualquier preocupación con respecto a los métodos utilizados para identificar y seleccionar los estudios; el dominio 3 abarca las preocupaciones con respecto a los métodos utilizados para recopilar datos y evaluar los estudios; y el dominio 4 se centra en los problemas relativos a la síntesis de resultados. La fase 3 evalúa el riesgo general de sesgo ROBIS en la interpretación de los resultados de la revisión<sup>43,45</sup>.

## Extracción de datos

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por tres investigadores y verificada por un cuarto investigador.

Para cada revisión sistemática elegible, se extrajo el identificador estándar (identificador de PubMed, PMID, o identificador de objeto digital, DOI), primer autor, año y revista de publicación, número de estudios primarios prospectivos y poblaciones específicas evaluadas. También se extrajeron las medidas de asociación específicas de cada estudio (odds ratio, OR; cociente de riesgos, RR; cociente de riesgos instantáneos, HR; y cociente de mortalidad estandarizado, SMR), con sus intervalos de confianza (IC) del 95%, o la información indirecta necesaria para estimar la medida de asociación.

Para cada estudio primario, se extrajo la población específica, número de casos (número de eventos de resultado en participantes con trastorno mental), número de no casos (número de eventos de resultado en participantes sin trastornos mentales), tamaño de la muestra, método utilizado para diagnosticar las enfermedades físicas y los factores de confusión que se evaluarán en los análisis de subgrupos, es decir método utilizado para diagnosticar los trastornos mentales, momento del diagnóstico del trastorno mental (antes o después del diagnóstico de un trastorno físico), tipo de estimaciones (total o parcialmente ajustadas o no ajustadas), edad y género de los participantes, y exposición a medicamentos psiquiátricos.

En los estudios primarios, se extrajeron en orden decreciente de preferencia las estimaciones totalmente ajustadas (p. ej., controlando todas las covariables disponibles), las estimaciones parcialmente ajustadas (p. ej., controlando solo edad y género o alguna de las covariables reportadas en el estudio) y las estimaciones no ajustadas. Cuando los estudios utilizaron múltiples grupos de control, solo se consideraron los datos de los participantes sin trastorno mental (no expuestos).

También se registró la puntuación de calidad de los estudios primarios y la escala utilizada (cuando se informó) para evaluar la calidad; de lo contrario, se calificó el estudio con la escala Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>46</sup>.

## Análisis estadístico

La magnitud del principal efecto de interés fue la asociación prospectiva entre trastornos mentales y resultados clínicos de las enfermedades físicas, indexados por las medidas metaanalíticas OR, RR, HR o SMR y convertidos finalmente en odds ratios equi-

valentes (ORe)<sup>33</sup> con fines comparativos. Se armonizó la dirección de las magnitudes de efecto<sup>47</sup>: un ORe mayor a 1 indexaba una mayor probabilidad del resultado, mientras que un ORe inferior a 1 indexaba una menor probabilidad del resultado.

Cuando los estudios proporcionaron magnitudes de efecto para subgrupos independientes (p. ej., presentaron magnitudes de efecto para hombres y mujeres por separado), los agrupamos utilizando el método de Borenstein<sup>48</sup>. Cuando se evaluaron múltiples resultados (p. ej., mortalidad por todas las causas y mortalidad por causa cardiovascular) en el mismo estudio primario, se estimó una magnitud de efecto agrupado<sup>10</sup>, asumiendo una correlación de 0,8 entre los resultados<sup>49,50</sup>. Se emplearon modelos de efectos aleatorios con el estimador de varianza de máxima verosimilitud restringida (REML)<sup>50</sup>. Se calculó el estadístico I<sup>2</sup> para evaluar la inconsistencia (I<sup>2</sup>>50% indicaba alta inconsistencia)<sup>51</sup>, junto con los intervalos de predicción del 95% para estimar el rango plausible en el que se espera que se sitúen las magnitudes de efecto de futuros estudios<sup>52</sup>. Los efectos de estudios pequeños se comprobaron con la prueba de asimetría de regresión de Egger (p≤0,05<sup>53</sup>).

El sesgo por exceso de significación se calculó utilizando la nueva Prueba de Exceso de Significación Estadística (TESS) y la Prueba de Proporción de Significación Estadística (PSST)<sup>54</sup>. Tanto TESS como PSST tienen propiedades estadísticas deseables: control adecuado de los errores de tipo I y elevada potencia estadística, que tiene en cuenta la inconsistencia<sup>54</sup>. Se asumió un sesgo de significación excesiva si TESS o PSST superaban la puntuación Z de 1,645<sup>54</sup>.

Las asociaciones se clasificaron en cinco niveles de evidencia según los criterios de clasificación establecidos<sup>9,33-35,55</sup>: convincente (clase I: N>1.000 casos, p<10<sup>-6</sup>, sin evidencia de efectos de estudios pequeños o sesgo por exceso de significación, intervalo de predicción del 95% que no incluya el nulo, y sin gran inconsistencia); altamente sugerente (clase II: N>1.000 casos, p<10<sup>-6</sup>, estudio más grande con un efecto estadísticamente significativo, y no se cumplen los criterios de clase I); sugestivo (clase III: N>1.000 casos, p<10<sup>-3</sup>, y no se cumplen los criterios de clase I y II); débil (clase IV: todas las demás asociaciones con p≤0,05); y no significativo (NS: todas las asociaciones con p>0,05).

Se realizó un análisis de sensibilidad eliminando el criterio de N>1.000 casos para examinar la solidez del análisis principal cuando se incluía un número menor de casos<sup>56</sup>. También se realizaron análisis de subgrupos para asociaciones respaldadas por evidencia de clase I/II con el fin de comprobar los factores de confusión identificados en el nivel de estudio primario. Se estratificaron los análisis por: a) método diagnóstico (criterios diagnósticos estándar vs. criterios de investigación vs. instrumentos de evaluación validados con puntos de corte que se asignan a categorías definidas); b) momento del diagnóstico mental (diagnóstico de trastorno mental confirmado antes o después del diagnóstico de enfermedad física); c) duración del seguimiento (>5 vs. ≤5 años); d) tipo de estimaciones (ajustadas vs. no ajustadas); e) edad de los participantes (<50 vs. ≥50 años); f) exposición a medicación psiquiátrica (sí/no); y g) género (mayoría de hombres vs. mayoría de mujeres).

Se realizó análisis de PAF para cada asociación de clase I-III, siguiendo un método previamente establecido<sup>57</sup>. Los datos de prevalencia (±IC 95%) de trastornos mentales en enfermedades físicas se extrajeron de los estudios primarios como número total de personas expuestas y aquellas de la población total de interés (p. ej., población de pacientes con enfermedades cardiovasculares). El cálculo de PAF se basó en la fórmula de Levin<sup>58</sup>, que requiere la estimación del RR y la prevalencia del factor de riesgo<sup>59</sup>. Convertimos todas las

OR en RR utilizando una fórmula estándar<sup>60</sup>. Los IC del 95% para las PAF se obtuvieron utilizando un método previamente validado<sup>40</sup>. Para cada asociación, creamos 50.000 RR aleatorios según el IC del 95% del RR y 50.000 prevalencias aleatorias según el IC del 95% de la prevalencia. A continuación, combinamos los RR aleatorios y las prevalencias para obtener 50.000 estimaciones de PAF, a partir de las cuales obtuvimos el IC del 95% de PAF.

Si bien PAF supone una intervención perfecta que erradica por completo el factor de riesgo (es decir, una reducción del 100% de su prevalencia)<sup>61</sup>, esa eliminación completa suele ser poco realista. Por lo tanto, realizamos análisis adicionales calculando la GIF para los factores con mayor PAF (dado que GIF es ≤PAF, el análisis de GIF sería inútil para las PAF más pequeñas). La GIF estima la reducción proporcional en la incidencia de la enfermedad dada una reducción gradual en la prevalencia de un factor de riesgo<sup>61</sup>.

Todos los análisis se realizaron en el programa informático R, versión 4.1.2, utilizando un nuevo paquete de síntesis de evidencia desarrollado para realizar revisiones generales: el paquete metaimbrella<sup>62</sup>, también disponible como aplicación gráfica por medio del navegador (<https://metaumbrella.org>).

## RESULTADOS

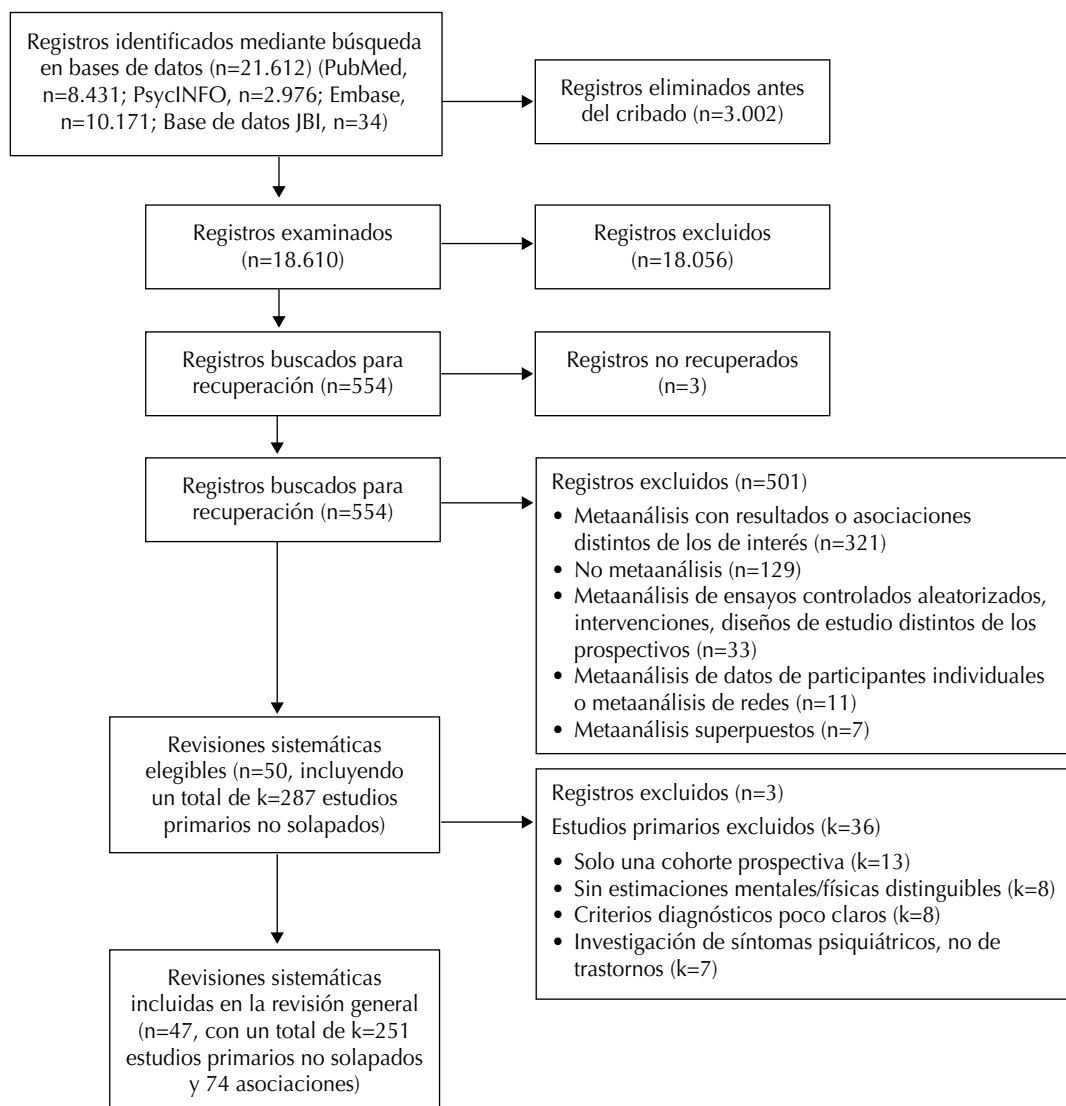
### Resultados de la búsqueda en la base de datos

La búsqueda identificó 21.612 registros potencialmente relevantes, y se seleccionaron 18.610 títulos/resúmenes tras eliminar los duplicados (Figura 1). En total, se verificó la elegibilidad de 551 artículos a texto completo, y finalmente se incluyeron 47 revisiones sistemáticas con metaanálisis en la revisión general<sup>13,19,20,22-24,26,63-102</sup>.

Las revisiones sistemáticas fueron publicadas entre 2004 y 2022, e incluyeron un total de 251 estudios primarios (prospectivos) no solapados. En ellos se informó sobre 43 resultados primarios (mortalidad específica de la enfermedad: n=17; mortalidad por todas las causas: n=26) y 31 resultados secundarios (incidencia específica de la enfermedad: n=6; funcionamiento y/o discapacidad específica de la enfermedad: n=1; gravedad de los síntomas específicos de la enfermedad: n=7; recidiva o progresión específica de la enfermedad: n=8; eventos cardíacos mayores: n=7; y resultados relacionados con el tratamiento: n=2). No se notificó ningún resultado de calidad de vida específico de la enfermedad.

El número total de participantes incluidos en cada revisión sistemática fluctuó de 159<sup>75</sup> a 11.309.529<sup>13</sup> (mediana: 3.717, rango intercuartílico, IQR: 1.154-22.786). La edad de los participantes osciló entre 17<sup>72,85</sup> y 99 años<sup>97</sup>, y todas las revisiones sistemáticas, excepto una<sup>20</sup>, incluyeron tanto hombres como mujeres. El número de estudios primarios (prospectivos) incluidos en cada revisión sistemática fluctuó entre 2<sup>73,75,78,95,99</sup> y 27<sup>76</sup> (mediana: 5, IQR: 3-8); la duración de seguimiento osciló entre 3<sup>79</sup> y 29 años<sup>86</sup>. Alrededor del 79% de los estudios primarios de cada revisión sistemática eran de alta calidad.

En la mayoría (n=38,81%) de las revisiones sistemáticas se examinaron asociaciones entre trastornos del estado de ánimo o de ansiedad y resultados clínicos de enfermedades físicas: en 30 (63,8%) se estudiaron las asociaciones de los trastornos del estado de ánimo<sup>19,24,63-65,67,68,71-74,81,82,84-94,96-100,102</sup> y en 5 (10,8%) las asociaciones de trastornos de ansiedad<sup>22,66,70,77,95</sup>, en su mayoría con resultados de enfermedades cardiovasculares, neoplásicas, endocrinas, infecciosas, neurológicas o respiratorias. En 3 estudios (6,4%) se investigaron las asociaciones de los trastornos de ansiedad y del



**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA, JBI - Joanna Briggs Institute.

estado de ánimo con los resultados de enfermedades neoplásicas, neurológicas y respiratorias<sup>20,23,78</sup>.

Los otros bloques diagnósticos fueron menos investigados. Cuatro revisiones sistemáticas (8,5%) estudiaron los trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, en relación con los resultados de enfermedades cardiovasculares, infecciosas o neurológicas<sup>26,69,76,79</sup>. Dos (4,2%) estudiaron la esquizofrenia en relación con los resultados de enfermedades neoplásicas<sup>83,101</sup>; uno (2,1%) estudió tanto los trastornos del estado de ánimo como la esquizofrenia en relación con los resultados de enfermedades cardiovasculares<sup>13</sup>; uno (2,1%) estudió los trastornos por consumo de alcohol en relación con los resultados de enfermedades hepáticas<sup>75</sup>; y uno (2,1%) estudió por separado los trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y enfermedad de Alzheimer en relación con los resultados de enfermedad neurológica<sup>75</sup>.

Más de la mitad (n=30; 63,8%) de las revisiones sistemáticas verificaron los trastornos mentales utilizando una combinación de criterios o requisitos diagnósticos estándar (DSM/CIE), criterios de investigación y medidas de evaluación validadas con puntos de corte establecidos que se corresponden con los diagnósticos de CIE/DSM. Once (23,5%) comprobaron los trastornos mentales

utilizando exclusivamente el tercero de los enfoques mencionados anteriormente<sup>20,22,63,74,75,87,89,93,95,96,102</sup>. Solo 6 (12,7%) utilizaron criterios o requisitos diagnósticos estándar (cualquier versión de DSM o CIE) exclusivamente<sup>26,76,80,83,99,101</sup> (para más detalles, ver la información complementaria). No hubo revisiones sistemáticas con metaanálisis que examinaran el impacto de los trastornos mentales de los otros bloques diagnósticos de la CIE-10 en los resultados clínicos de enfermedades físicas.

### Riesgo de sesgo

En la información complementaria se proporciona un resumen general de la evaluación ROBIS de las revisiones sistemáticas. Un total de 26 (55,3%) revisiones tuvieron bajo riesgo de sesgo en todos los dominios de la fase 2. En la fase 2, 35 (74,5%) revisiones sistemáticas tuvieron bajo riesgo de sesgo en el dominio 1, 34 (72,3%) en el dominio 2, 26 (55,3%) en el dominio 3, y 31 (66%) en el dominio 4. Un total de 32 (68,1%) revisiones sistemáticas se calificaron como de bajo riesgo de sesgo en la fase 3, que indexa el riesgo de sesgo general de ROBIS<sup>43,45</sup>.

## Resumen de asociaciones

Se analizaron un total de 74 asociaciones. Cincuenta y tres (71,6%) presentaron un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), pero solo 15 de ellas (28,3%) alcanzaron  $p < 10^{-6}$ . El número de casos fue superior a 1.000 en 30 asociaciones (40,5%). Veintiocho asociaciones (37,8%) presentaron una gran inconsistencia ( $I^2 > 50\%$ ), mientras que para 12 (16,2%) el intervalo de predicción del 95% no incluía la hipótesis nula. Además, se recogieron evidencias de efectos de estudios pequeños en 9 asociaciones (12,1%) y un sesgo de significación excesivo en 19 asociaciones (25,6%).

El resumen de las asociaciones para las clases I-IV se muestra en las Figuras 2 y 3. Solo 2 asociaciones (2,7%) mostraron un nivel de evidencia convincente (clase I), y 6 (8,1%) mostraron evidencia altamente sugestiva (clase II). De las asociaciones restantes, 3 (4,1%) mostraban evidencia sugestiva (clase III), 42 (56,7%) evidencia débil (clase IV), y 21 (28,4%) no tenían evidencia. En las secciones siguientes, se describen principalmente las asociaciones con las clases más altas (I-III) de evidencia.

### Asociaciones de trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos con los resultados clínicos de enfermedades físicas

Ninguna de las 13 asociaciones de este bloque diagnóstico se apoyó en evidencia convincente o muy sugestiva (clase I y II) ni para los resultados primarios ni para los secundarios. Solo la asociación entre trastornos de ansiedad y mortalidad por causa

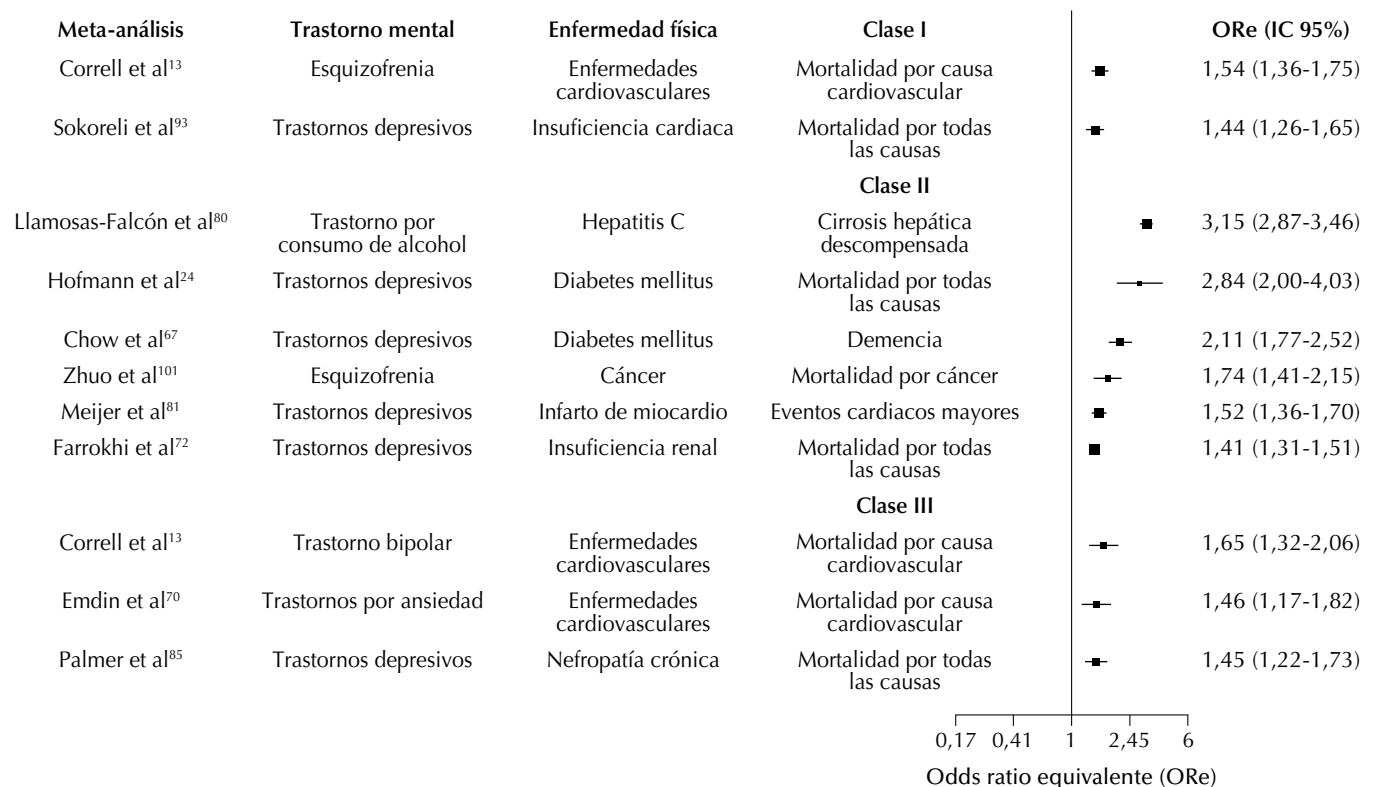
cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares (RR=1,46; IC 95%: 1,17-1,82) presentó un nivel de evidencia sugerente (clase III). Hubo evidencia débil (clase IV) para 4 asociaciones relativas a resultados secundarios. No se encontró evidencia para las 8 asociaciones restantes relativas a resultados primarios ni secundarios (ver Figuras 2 y 3, Tabla 1 y la información complementaria).

Tras descartar el criterio de  $N > 1.000$  casos en el análisis de sensibilidad, las dos asociaciones entre trastornos de ansiedad y eventos cardíacos mayores pasaron de tener un nivel de evidencia débil (clase IV) a sugerente (clase III). El nivel de evidencia de las demás asociaciones permaneció inalterado (ver Tabla 1 e información complementaria).

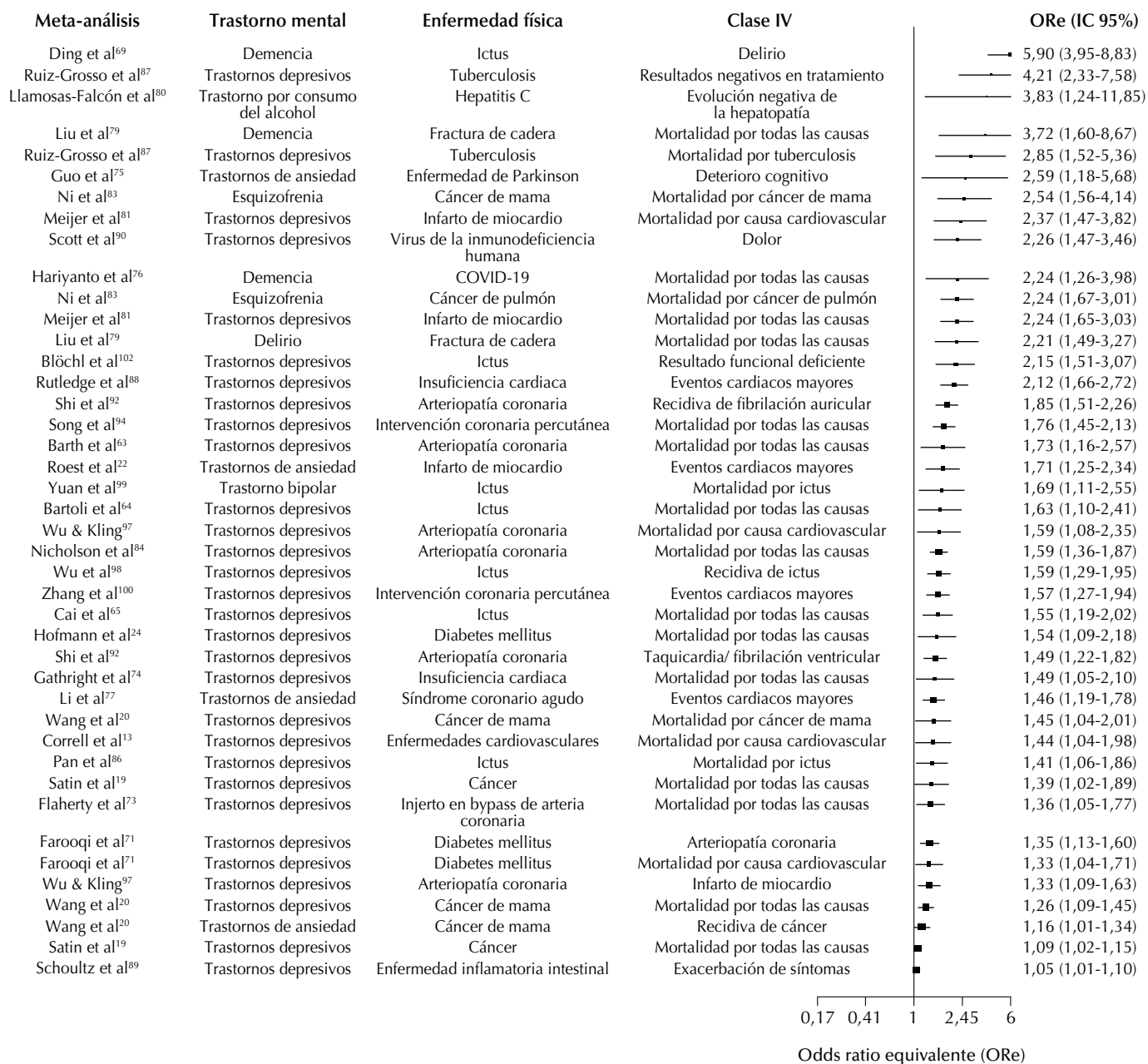
### Asociaciones de trastornos del estado de ánimo con los resultados clínicos de enfermedades físicas

De las 49 asociaciones de este bloque diagnóstico, solo la existente entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca (HR=1,44; IC 95%: 1,26-1,65) presentó un nivel de asociación convincente (clase I) (ver Figura 2 y Tabla 2).

Se encontró evidencia muy sugestiva (clase II) para las asociaciones entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia renal (HR=1,41; IC 95%: 1,31-1,51) y en aquellos con diabetes mellitus (HR=2,84; IC 95%: 2,00-4,03); para la asociación entre trastornos depresivos y eventos cardíacos mayores en pacientes con infarto de miocardio (OR=1,52; IC 95%: 1,36-1,70); y para la asociación entre trastornos depresivos



**Figura 2** Diagrama de bosque de asociaciones prospectivas entre trastornos mentales y resultados clínicos de enfermedades físicas, estratificadas por clase I, II y III de evidencia.



**Figura 3** Diagrama de bosque de asociaciones prospectivas entre trastornos mentales y resultados clínicos de enfermedades físicas, estratificadas por clase IV de evidencia.

y demencia en pacientes con diabetes mellitus (HR=2,11; IC 95%: 1,77-2,52) (ver Figura 2, Tabla 2 e información complementaria).

Hubo evidencia sugestiva (clase III) para dos asociaciones: la existente entre trastorno bipolar y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares (RR=1,65; IC 95%: 1,32-2,06), y la existente entre trastornos depresivos y mortalidad por cualquier causa en pacientes con nefropatía crónica (RR=1,45; IC 95%: 1,22-1,73). Hubo evidencia débil (clase IV) o ninguna evidencia de asociación para todos los demás resultados primarios y secundarios (ver Figura 3, Tabla 2 e información complementaria).

Tras descartar el criterio de N>1.000 casos en el análisis de sensibilidad, no hubo cambios en el nivel de evidencia de clase I, II y III (Tabla 2).

Tres asociaciones entre trastornos depresivos y resultados primarios mejoraron de evidencia débil (clase IV) a altamente sugestiva (clase II): las asociaciones con la mortalidad por todas las causas en pacientes con infarto de miocardio, intervención coronaria percutánea y arteriopatía coronaria (Tabla 2). La misma mejora se observó en las asociaciones entre trastornos depresivos y dos resultados secundarios: eventos cardiacos mayores en pacientes con insuficiencia cardiaca y la recidiva de la fibrilación auricular en pacientes con arteriopatía coronaria (ver información complementaria).

Una asociación entre trastornos depresivos y un criterio principal de valoración pasó de débil (clase IV) a evidencia sugestiva (clase III): la asociación con la mortalidad por causas cardiovasculares en pacientes con infarto de miocardio (Tabla 2). La misma

**Tabla 1** Nivel de evidencia de la asociación de trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos con los resultados primarios de enfermedades físicas

Estudio	Trastorno mental	Enfermedad física	Resultado	k	Magnitud de efecto (IC 95%)	N casos	p de efectos aleatorios	I <sup>2</sup> %	IP (IC 95%)	SSE/ESB	LS	ORe	CE	CES
<i>Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos en pacientes con enfermedades cardiovasculares</i>														
Emdin et al <sup>70</sup>	Trastornos de ansiedad	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	3	RR: 1,46 (1,17-1,82)	3.475	7,2e-04	0,00	0,35-6,04	No/No	No	1,46	III	III
Celano et al <sup>66</sup>	Trastornos de ansiedad	Enfermedad arterial coronaria	Mortalidad por todas las causas	8	OR: 1,25 (0,96-1,64)	904	>0,05	43,85	0,7-2,26	No/Sí	No	1,25	NS	NS
Li et al <sup>77</sup>	Trastornos de ansiedad	Síndrome coronario agudo	Mortalidad por todas las causas	5	RR: 1,03 (0,70-1,51)	961	>0,05	44,05	0,35-3,05	No/No	No	1,03	NS	NS
<i>Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos en pacientes con otras enfermedades físicas</i>														
Atlantis et al <sup>23</sup>	Trastornos de ansiedad	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Mortalidad por todas las causas	3	RR: 1,11 (0,90-1,36)	32	>0,05	0,00	0,29-4,17	No/No	No	1,11	NS	NS
Wang et al <sup>20</sup>	Trastornos de ansiedad	Cáncer de mama	Mortalidad por todas las causas	3	HR: 1,07 (0,92-1,23)	1.049	>0,05	0,00	0,42-2,69	No/No	No	1,07	NS	NS

CE: clase de evidencia, CES: clase de evidencia tras el análisis de sensibilidad (eliminando el criterio N>1.000 casos), IC: intervalo de confianza, ORe: odds ratio equivalente, ESB: sesgo por exceso de significación, HR: hazard ratio, LS: estudio más grande con efecto significativo, NS: no significativo, OR: odds ratio, RR: cociente de riesgos, IP: intervalo de predicción, SSE: efecto de estudios pequeños

Tabla 2 Nivel de evidencia de la asociación de trastornos afectivos con los resultados primarios de enfermedades físicas

Estudio	Trastorno mental	Enfermedad física	Resultado	k	Magnitud de efecto (IC 95%)	N casos	p de efectos aleatorios	I <sup>2</sup> %	IP (IC 95%)	SSE/ESB	LS	ORe	CE	CES
<i>Trastornos del estado de ánimo en pacientes con enfermedad cardiovascular</i>														
Sokoreli et al <sup>93</sup>	Trastornos depresivos	Insuficiencia cardíaca	Mortalidad por todas las causas	4	HR: 1,44 (1,26-1,65)	1.377	1,4e-07	0,00	1,07-1,94	No/No	Sí	1,44	I	I
Gathright et al <sup>74</sup>	Trastornos depresivos	Insuficiencia cardíaca	Mortalidad por todas las causas	9	HR: 1,49 (1,05-2,10)	1.283	2,5e-02	79,85	0,46-4,79	Sí/Sí	No	1,49	IV	IV
Correll et al <sup>13</sup>	Trastorno bipolar	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	6	RR: 1,65 (1,32-2,06)	8.923	9,0e-06	80,43	0,86-3,14	No/No	Sí	1,65	III	III
Meijer et al <sup>81</sup>	Trastornos depresivos	Infarto de miocardio	Mortalidad cardiovascular	5	OR: 2,37 (1,47-3,82)	107	3,8e-04	13,58	0,78-7,22	No/No	No	2,37	IV	III
Meijer et al <sup>81</sup>	Trastornos depresivos	Infarto de miocardio	Mortalidad por todas las causas	15	OR: 2,24 (1,65-3,03)	725	2,0e-07	48,11	0,92-5,44	No/No	Sí	2,24	IV	II
Song et al <sup>94</sup>	Trastornos depresivos	Intervención coronaria percutánea	Mortalidad por todas las causas	6	RR: 1,76 (1,45-2,13)	265	1,1e-08	0,00	1,28-2,41	No/Sí	Sí	1,76	IV	II
Barth et al <sup>63</sup>	Trastornos depresivos	Enfermedad arterial coronaria	Mortalidad por todas las causas	6	HR: 1,73 (1,16-2,57)	1.097	7,1e-03	72,4	0,49-6,12	No/Sí	Sí	1,73	IV	IV
Nicholson et al <sup>84</sup>	Trastornos depresivos	Enfermedad arterial coronaria	Mortalidad por todas las causas	10	RR: 1,59 (1,36-1,87)	412	1,3e-08	9,42	1,32-1,93	No/Sí	Sí	1,59	IV	II
Yuan et al <sup>99</sup>	Trastorno bipolar	Ictus	Mortalidad por ictus	2	HR: 1,69 (1,11-2,55)	1.816	3,2e-02	96,52	NA	NA/NA	Sí	1,69	IV	IV
Bartoli et al <sup>64</sup>	Trastornos depresivos	Ictus	Mortalidad por todas las causas	5	RR: 1,63 (1,10-2,41)	237	1,5e-02	58,87	0,49-5,39	No/No	No	1,63	IV	IV
Cai et al <sup>65</sup>	Trastornos depresivos	Ictus	Mortalidad por todas las causas	8	HR: 1,55 (1,19-2,02)	24.022	1,0e-03	74,47	0,69-3,5	Sí/Sí	Sí	1,55	IV	IV
Wu & Kling <sup>97</sup>	Trastornos depresivos	Enfermedad arterial coronaria	Mortalidad cardiovascular	5	HR: 1,59 (1,08-2,35)	1.654	1,9e-02	82,00	0,41-6,23	Sí/Sí	Sí	1,59	IV	IV
Correll et al <sup>13</sup>	Trastornos depresivos	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	5	OR: 1,44 (1,04-1,98)	8.319	2,6e-02	86,29	0,46-4,44	No/No	No	1,44	IV	IV
Pan et al <sup>86</sup>	Trastornos depresivos	Ictus	Mortalidad por ictus	4	HR: 1,41 (1,06-1,86)	5.007	1,7e-02	36,91	0,76-2,59	No/No	No	1,41	IV	IV
Flaherty et al <sup>73</sup>	Trastornos depresivos	Injerto de derivación aortocoronaria	Mortalidad por todas las causas	2	HR: 1,36 (1,05-1,77)	239	2,1e-02	0,00	NA	NA/NA	Sí	1,36	IV	IV
<i>Trastornos del estado de ánimo en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas</i>														
Atlantis et al <sup>23</sup>	Trastornos depresivos	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Mortalidad por todas las causas	6	RR: 2,04 (0,87-4,77)	215	>0,05	73,8	0,12-34,24	No/Sí	Sí	2,04	NS	NS
Courtwright et al <sup>68</sup>	Trastornos depresivos	Trasplante de pulmón	Mortalidad postrasplante	2	HR: 1,01 (0,99-1,04)	218	>0,05	0,00	NA	NA/NA	No	1,01	NS	NS

.../...



**Tabla 2 (Cont.)** Nivel de evidencia de la asociación de trastornos afectivos con los resultados primarios de enfermedades físicas

Estudio	Trastorno mental	Enfermedad física	Resultado	k	Magnitud de efecto (IC 95%)	N casos	p de efectos aleatorios	F%	IP (IC 95%)	SSE/ESB	LS	ORe	CE	CES
<i>Trastornos del estado de ánimo en pacientes con enfermedades del sistema endocrino</i>														
Farrokhi et al <sup>72</sup>	Trastornos depresivos	Insuficiencia renal	Mortalidad por todas las causas	6	HR: 1,41 (1,31-1,51)	1.834	1,0e-22	12,85	1,28-1,55	Si/Si	Si	1,41	II	II
Hofmann et al <sup>24</sup>	Trastornos depresivos	Diabetes mellitus	Mortalidad por todas las causas	7	HR: 2,84 (2,00-4,03)	2.108	4,7e-09	88,81	0,88-9,15	No/No	Si	1,93	II	II
Hofmann et al <sup>24</sup>	Trastornos depresivos	Diabetes mellitus	Mortalidad por todas las causas	6	HR: 1,54 (1,09-2,18)	3.725	1,4e-02	85,18	0,48-4,99	No/Si	No	1,54	IV	IV
Palmer et al <sup>85</sup>	Trastornos depresivos	Enfermedad renal crónica	Mortalidad por todas las causas	13	HR: 1,45 (1,22-1,73)	2.066	2,0e-05	40,69	0,95-2,22	Si/Si	Si	1,45	III	III
Farooqi et al <sup>71</sup>	Trastornos depresivos	Diabetes mellitus	Mortalidad cardiovascular	3	HR: 1,33 (1,04-1,71)	468	2,3e-02	14,51	0,27-6,66	No/No	No	1,33	IV	IV
van Dooren et al <sup>96</sup>	Trastornos depresivos	Diabetes mellitus	Mortalidad cardiovascular	2	HR: 1,60 (0,69-3,72)	169	>0,05	77,41	NA	NA/NA	No	1,60	NS	NS
<i>Trastornos del estado de ánimo en pacientes con cáncer</i>														
Satin et al <sup>19</sup>	Trastornos depresivos	Cáncer	Mortalidad por todas las causas	3	RR: 1,39 (1,02-1,89)	55	3,5e-02	0,00	0,19-10,08	No/No	No	1,39	IV	IV
Satin et al <sup>19</sup>	Trastornos depresivos	Cáncer	Mortalidad por todas las causas	8	HR: 1,09 (1,02-1,15)	1.490	5,2e-03	60,07	0,95-1,24	Si/No	No	1,09	IV	IV
Wang et al <sup>20</sup>	Trastornos depresivos	Cáncer de mama	Mortalidad por cáncer de mama	2	HR: 1,45 (1,04-2,01)	313	2,7e-02	0,00	NA	NA/NA	No	1,45	IV	IV
Wang et al <sup>20</sup>	Trastornos depresivos	Cáncer de mama	Mortalidad por todas las causas	6	HR: 1,26 (1,09-1,45)	2.021	1,3e-03	0,00	1,03-1,53	No/No	No	1,26	IV	IV
Shi et al <sup>91</sup>	Trastornos depresivos	Tumor cerebral de alto grado	Mortalidad por todas las causas	3	HR: 1,31 (0,86-1,99)	836	>0,05	0,00	0,09-19,69	No/No	No	1,31	NS	NS
Shi et al <sup>91</sup>	Trastornos depresivos	Glioma	Mortalidad por glioma	5	RR: 0,74 (0,54-1,02)	627	>0,05	48,61	0,27-2,07	No/No	No	0,74	NS	NS
<i>Trastornos del estado de ánimo en pacientes con otras enfermedades físicas</i>														
Ruiz-Grosso et al <sup>87</sup>	Trastornos depresivos	Tuberculosis	Mortalidad por tuberculosis	2	OR: 2,85 (1,52-5,36)	53	1,1e-03	0,00	NA	NA/NA	Si	2,85	IV	IV

CE: clase de evidencia, CES: clase de evidencia tras el análisis de sensibilidad (eliminando el criterio N>1.000 casos), IC: intervalo de confianza, ORe: odds ratio equivalente, ESB: sesgo por exceso de significación, HR: hazard ratio, LS: estudio más grande con efecto significativo, NA: no evaluable, NS: no significativo, OR: odds ratio, RR: cociente de riesgos, IP: intervalo de predicción, SSE: efecto de estudios pequeños.

mejora se observó en 7 asociaciones entre trastornos depresivos y resultados secundarios: mal resultado funcional y recidiva de ictus en pacientes con ictus; eventos cardíacos mayores en pacientes con intervención coronaria percutánea; taquicardia o fibrilación ventricular en pacientes con arteriopatía coronaria; arteriopatía coronaria en pacientes con diabetes mellitus; resultados negativos del tratamiento en pacientes con tuberculosis; y dolor en pacientes con infección por VIH (ver información complementaria).

### **Asociaciones de trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicoactivas con resultados clínicos de enfermedades físicas**

Ninguna asociación en este bloque diagnóstico se apoyó en evidencia convincente (clase I), y no hubo datos sobre resultados primarios. La asociación entre trastorno por consumo de alcohol y cirrosis hepática descompensada en pacientes con hepatitis C (RR=3,15; IC 95%: 2,87-3,46) presentó una evidencia altamente sugestiva (clase II). Tras eliminar el criterio de N>1.000 casos en el análisis de sensibilidad, no hubo cambios en el nivel de evidencia (ver información complementaria).

#### **Asociaciones de esquizofrenia con resultados clínicos de enfermedades físicas**

En este bloque diagnóstico, una asociación presentó evidencia convincente (clase I): la existente entre esquizofrenia y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares (RR=1,54; IC 95%: 1,36-1,75). Otra asociación estaba respaldada por evidencia muy sugestiva (clase II): la asociación entre esquizofrenia y mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer (SMR=1,74; IC 95%: 1,41-2,15) (Figura 2 y Tabla 3). Dos asociaciones presentaron evidencia débil (clase IV): las existentes entre esquizofrenia y mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer de mama y de pulmón (Figura 3 y Tabla 3).

Tras eliminar el criterio de N>1.000 casos en el análisis de sensibilidad, la asociación entre esquizofrenia y mortalidad por cáncer pasó de débil (clase IV) a altamente sugestiva (clase II) en pacientes con cáncer de pulmón, y de débil (clase IV) a sugestiva (clase III) en pacientes con cáncer de mama. El nivel de evidencia de las otras dos asociaciones permaneció inalterado (Tabla 3).

### **Asociaciones de trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, con los resultados clínicos de enfermedades físicas**

Ninguna asociación en este bloque diagnóstico fue apoyada por evidencia convincente, altamente sugestiva o sugestiva (clases I, II y III). Hubo evidencia débil (clase IV) de la asociación entre demencia y delirio con la mortalidad por todas las causas en pacientes con fractura de cadera; de la asociación entre demencia y mortalidad por todas las causas en pacientes con infección por COVID-19; y de la asociación entre demencia y delirio en pacientes con ictus (ver Tabla 3 e información complementaria).

Tras eliminar el criterio de N>1.000 casos en el análisis de sensibilidad, la asociación entre demencia y delirio en pacientes con ictus pasó de evidencia débil (clase IV) a convincente (clase I), mientras que la asociación entre delirio y mortalidad por todas las causas en pacientes con fractura de cadera pasó de evidencia débil (clase IV) a sugestiva (clase III) (ver Tabla 3 e información complementaria).

### **Análisis de subgrupos**

No fue posible realizar todos los análisis de subgrupos previstos debido a la falta de datos (ver información complementaria).

Al restringir los análisis a los criterios diagnósticos estándar (cualquier versión de DSM o CIE), la asociación de clase II entre trastornos depresivos y mortalidad por cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus se redujo a evidencia débil (clase IV). Al restringir los análisis a los estudios que formulaban un diagnóstico de trastorno mental antes del diagnóstico de enfermedad física (por supuesto, los resultados clínicos siempre seguían al diagnóstico de trastorno mental), el nivel de evidencia de las asociaciones de clase I y II permaneció inalterado.

Al restringir los análisis a la duración del seguimiento >5 años, la asociación de clase I entre esquizofrenia y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares, y las asociaciones de clase II entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus se degradaron a evidencia sugestiva o débil (clase III y IV). Al restringir los análisis a estimaciones ajustadas, solo la asociación de clase I entre esquizofrenia y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares se redujo a evidencia débil (clase IV).

Al restringir los análisis a la edad de los participantes <50 años, la asociación de clase I entre esquizofrenia y mortalidad cardiovascular en enfermedades cardiovasculares se rebajó a evidencia débil (clase IV). Al restringir los análisis a las muestras expuestas a tratamientos psiquiátricos, todas las asociaciones de clase I y II se degradaron a evidencia sugestiva (clase III) o débil (clase IV).

Al restringir los análisis a estudios que incluían en sus muestras mayoría de hombres, la asociación de clase I entre esquizofrenia y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares, y entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca, se redujeron a evidencia muy sugestiva (clase II) o débil (clase IV). Las asociaciones de clase II entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus se redujeron a evidencia sugestiva o débil (clase III o IV).

Es importante señalar que todos los análisis de subgrupos se realizaron en un número muy reducido de estudios primarios (ver información complementaria) y, por tanto, tienen una potencia muy baja.

### **Fracción atribuible a la población (PAF) y fracción de impacto generalizada (GIF)**

La mayor PAF fue de la asociación de trastorno por consumo de alcohol con cirrosis hepática descompensada en pacientes con hepatitis C (30,56%; IC 95%: 27,67-33,49) (Tabla 4). El análisis de GIF mostró que el trastorno por consumo de alcohol debería reducirse en un 33% para prevenir el 10% de cirrosis hepática descompensada en la hepatitis C (ver también información complementaria).

Las PAF para la asociación de trastornos depresivos con mortalidad por cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal fueron, respectivamente, de 26,81% (IC 95%: 16,61-37,67) y 11,59% (IC 95%: 9,09-14,14). La PAF para la asociación de trastornos depresivos con eventos cardíacos en pacientes con infarto de miocardio fue de 13,68% (IC 95%: 9,87-17,58) (Tabla 4). Los análisis de GIF mostraron que los trastornos depresivos debían reducirse en un 37% y en un 86% para prevenir el 10% de la

**Tabla 3** Nivel de evidencia de la asociación de esquizofrenia y trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, con los resultados primarios de enfermedades físicas

Estudio	Trastorno mental	Enfermedad física	Resultado	k	Magnitud de efecto (IC 95%)	N casos	p de efectos aleatorios	I <sup>2</sup> %	IP (IC 95%)	SSE/ESB	LS	ORe	CE	CES
<i>Esquizofrenia en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cáncer</i>														
Correll et al <sup>13</sup>	Esquizofrenia	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	7	RR: 1,54 (1,36-1,75)	9,097	2,2e-11	27,82	1,19-2,00	No/No	No	1,54	I	I
Zhuo et al <sup>101</sup>	Esquizofrenia	Cáncer	Mortalidad por cáncer	3	SMR: 1,74 (1,41-2,15)	6,145	2,9e-07	66,53	0,17-17,56	No/No	Sí	1,72	II	II
Ni et al <sup>83</sup>	Esquizofrenia	Cáncer de mama	Mortalidad por cáncer de mama	2	RR: 2,54 (1,56-4,14)	175	1,7e-04	0,00	NA	NA/NA	Sí	2,54	IV	III
Ni et al <sup>83</sup>	Esquizofrenia	Cáncer de pulmón	Mortalidad por cáncer de pulmón	2	RR: 2,24 (1,67-3,01)	192	9,0e-08	0,00	NA	NA/NA	Sí	2,24	IV	II
<i>Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos, en pacientes con enfermedades infecciosas y del sistema musculoesquelético</i>														
Liu et al <sup>79</sup>	Demencia	Fractura de cadera	Mortalidad por todas las causas	2	HR: 3,72 (1,6-8,67)	384	2,3e-03	72,52	NA	NA/NA	Sí	3,72	IV	IV
Liu et al <sup>79</sup>	Delirio	Fractura de cadera	Mortalidad por todas las causas	6	HR: 2,21 (1,49-3,27)	638	7,5e-05	64,54	0,65-7,51	No/No	Sí	2,21	IV	III
Hariyanto et al <sup>76</sup>	Demencia	COVID-19	Mortalidad por todas las causas	2	RR: 2,24 (1,26-3,98)	4,417	5,8e-03	89,51	NA	NA/NA	Sí	2,24	IV	IV
Liu et al <sup>26</sup>	Demencia	COVID-19	Mortalidad por todas las causas	2	OR: 3,27 (0,34-31,43)	148	>0,05	47,02	NA	NA/NA	Sí	3,27	NS	NS

CE: clase de evidencia, CES: clase de evidencia tras el análisis de sensibilidad (eliminando el criterio N>1.000 casos), IC: intervalo de confianza, ORe: odds ratio equivalente, ESB: sesgo por exceso de significación, HR: hazard ratio, LS: estudio más grande con efecto significativo, NA: no evaluable, NS: no significativo, OR: odds ratio, RR: cociente de riesgos, IP: intervalo de predicción, SMR: razón de mortalidad estandarizada, SSE: efecto de estudios pequeños.

**Tabla 4** Fracción atribuible a la población (PAF) metaanalítica para las asociaciones apoyadas por la mayor evidencia (clases I, II y III)

Trastorno mental	Enfermedad física	Resultado	Razón de riesgo (IC 95%)	Prevalencia de trastorno mental en la enfermedad física (IC 95%)	PAF (IC 95%)
Trastornos depresivos	Insuficiencia cardiaca	Mortalidad por todas las causas	1,44 (1,26-1,65)	17,72% (16,89-18,56)	7,25% (4,38-10,34)
Esquizofrenia	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	1,54 (1,36-1,75)	25,17% (25,08-25,30)	11,99% (8,29-15,84)
Trastornos depresivos	Diabetes mellitus	Demencia	2,11 (1,77-2,52)	6,66% (6,60-6,71)	6,89% (4,87-9,19)
Trastornos depresivos	Insuficiencia renal	Mortalidad por todas las causas	1,41 (1,31-1,51)	32,11% (31,30-32,93)	11,59% (9,09-14,14)
Trastornos depresivos	Diabetes mellitus	Mortalidad por todas las causas	2,84 (2,00-4,03)	19,91% (19,07-20,79)	26,81% (16,61-37,67)
Trastorno por consumo de alcohol	Hepatitis C	Descompensación hepática cirrosis	3,15 (2,87-3,46)	20,50% (20,30-20,70)	30,56% (27,67-33,49)
Trastornos depresivos	Infarto de miocardio	Eventos cardiacos graves	1,52 (1,36-1,70)	30,58% (29,62-31,56)	13,68% (9,87-17,58)
Esquizofrenia	Cáncer	Mortalidad por cáncer	1,74 (1,41-2,14)	11,05% (10,75-11,36)	7,53% (4,31-11,21)
Trastorno bipolar	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	1,65 (1,32-2,06)	3,41% (3,81-4,10)	2,17% (1,16-3,76)
Trastornos de ansiedad	Enfermedades cardiovasculares	Mortalidad cardiovascular	1,46 (1,17-1,82)	5,50% (5,41-5,64)	2,47% (0,93-4,33)
Trastornos depresivos	Enfermedad renal crónica	Mortalidad por todas las causas	1,45 (1,22-1,73)	10,50% (10,01-10,96)	4,53% (2,24-7,12)

mortalidad por cualquier causa en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal, respectivamente, y reducirse un 73% para prevenir el 10% de eventos cardiacos mayores en pacientes con infarto de miocardio (ver Figura 4 e información complementaria). La PAF de la asociación de esquizofrenia con mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares fue de 11,99% (IC 95%: 8,29-15,84) (Tabla 4). El análisis de GIF mostró que la prevalencia de la esquizofrenia debía reducirse un 83% para prevenir el 10% de la mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ver información complementaria).

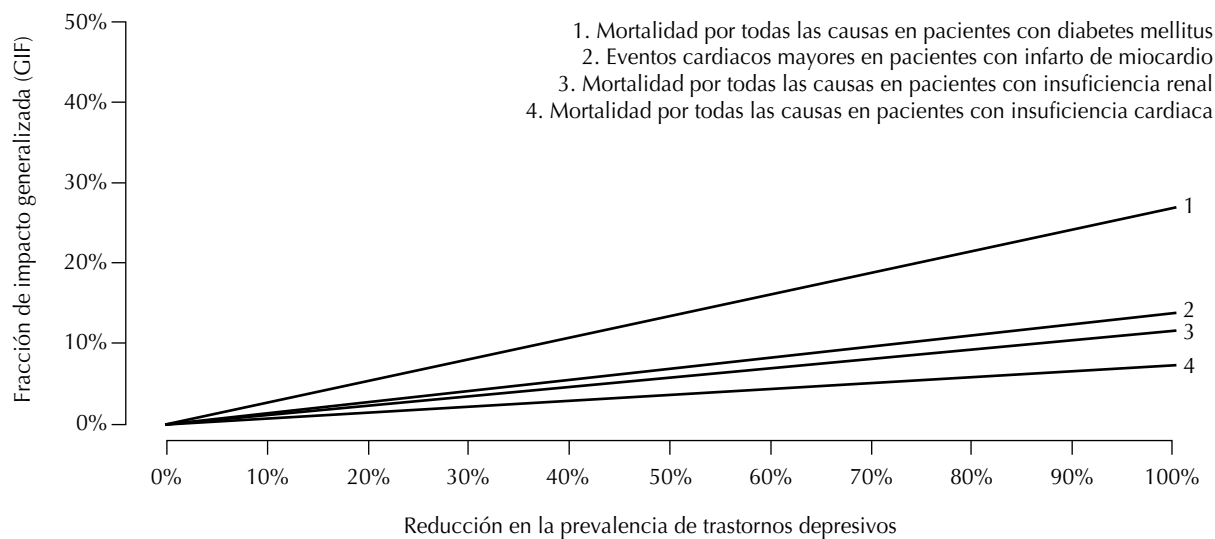
Las PAF de otras asociaciones de clase I-III se muestran en la Tabla 4. Fueron de 7,53% (IC 95%: 4,31-11,21) para la asociación entre esquizofrenia y mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer; de 7,25% (IC 95%: 4,38-10,34) para la asociación entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardiaca; de 4,53% (IC 95%: 2,24-7,12) para la asociación entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas en pacientes con nefropatía crónica; de 2,47% (IC 95%: 0,93-4,33) para la asociación entre trastornos de ansiedad y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares; y de 2,17% (IC 95%: 1,16-3,76) para la asociación entre trastorno bipolar y mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

## DISCUSIÓN

En esta revisión general, se evaluaron 47 revisiones sistemáticas con metaanálisis, incluidos 251 estudios primarios no solapados, en

los que se evaluaron 74 asociaciones prospectivas entre trastornos mentales y 43 resultados clínicos primarios y 31 secundarios de enfermedades físicas. Este es el primer intento de evaluar exhaustivamente el impacto de todo el espectro de trastornos mentales en los resultados clínicos de enfermedades físicas, utilizando criterios de clasificación establecidos que controlan varios sesgos. También es el primer estudio que emplea *metaumbrella*, un conjunto integral de paquetes estadísticos desarrollados para realizar revisiones generales<sup>50,62</sup>. También estimamos por primera vez la capacidad preventiva meta-paraguas (PAF metaanalítica) de las asociaciones respaldadas por evidencia de clase I-III para establecer objetivos fiables, basados en la evidencia y procesables que puedan priorizarse en la práctica clínica.

Una fortaleza adicional de este trabajo es el cribado en profundidad de los estudios primarios incluidos en cada revisión sistemática para incluir selectivamente solo datos que reflejen asociaciones prospectivas. Esta elección mitiga el sesgo de causalidad inversa y garantiza la temporalidad de las asociaciones examinadas, en que las exposiciones (trastornos mentales) siempre precedieron al evento investigado (resultados clínicos de enfermedades físicas). Además, también se evaluaron los estudios primarios para incluir solo aquellos que utilizaban criterios de diagnóstico o investigación sólidos, o instrumentos validados con puntos de corte específicos asignados a categorías definidas de trastornos mentales. Este enfoque supera el ruido significativo derivado de estudios que confunden síntomas continuos o “experiencias” subjetivas autoinformadas con trastornos mentales categóricos, que caracteriza la literatura transdiagnóstica existente<sup>103,104</sup>. Nuestro refinado método de síntesis de la evidencia dio como resultado que más de dos tercios (68%) de



**Figura 4** Fracción de impacto generalizada (GIF) metaanalítica de los trastornos depresivos para la mortalidad por todas las causas y los eventos cardíacos mayores en varias enfermedades físicas.

las revisiones sistemáticas incluidas tuvieron bajo riesgo de sesgo y casi el 80% de los estudios primarios seleccionados obtuvieron puntuaciones altas en las evaluaciones de calidad.

Los trastornos del estado de ánimo (especialmente los trastornos depresivos) surgieron como factores de riesgo creíbles para resultados clínicos adversos en enfermedades cardiovasculares, ya que la mayoría de asociaciones de esta clase estaban respaldadas por la mayor evidencia (clases I, II o III). La asociación más sólida (clase I) fue la existente entre trastornos depresivos y mortalidad por todas las causas entre pacientes con insuficiencia cardíaca, que se mantuvo en el mismo nivel de evidencia tras realizar análisis de subgrupos teniendo en cuenta los factores de confusión. Otras asociaciones altamente sugestivas/sugestivas fueron las existentes entre trastornos depresivos y riesgo de eventos cardíacos mayores en pacientes con infarto de miocardio (clase II), y entre trastorno bipolar y riesgo de mortalidad por causa cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular (clase III).

En general, la asociación entre trastornos depresivos y enfermedades cardiovasculares es un área consolidada de investigación en psiquiatría y medicina somática<sup>7,105-108</sup>, aunque no se conocen completamente los mecanismos subyacentes<sup>107</sup>. La fisiopatología de estas afecciones puede compartir mecanismos comunes, incluidos los conductuales, biológicos y relacionados con la medicación<sup>108-112</sup>, formando una red interdependiente<sup>113</sup>.

Los mecanismos conductuales pueden incluir hábitos poco saludables (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, inactividad física, dieta poco saludable, falta de adherencia a la medicación) que aceleran los procesos fisiopatológicos, como la aterosclerosis, y conducen a malos resultados de salud y aumento de la mortalidad<sup>109,110,112-114</sup>.

Los mecanismos biológicos pueden incluir alteraciones del sistema nervioso autónomo, del inhibidor del activador del plasminógeno-1 y de los niveles de fibrinógeno, de la función endotelial y de factores neurohormonales, así como una disminución de la variabilidad del ritmo cardíaco y alteraciones genéticas del transportador de serotonina<sup>109,110,112,113,114</sup>. Los mecanismos inflamatorios moleculares en los que intervienen las interleucinas (IL-6 e IL-1 $\beta$ ) y la proteína C reactiva, así como un desequilibrio del estrés

oxidativo, también pueden apuntar a vías comunes entre el estado de ánimo y las afecciones cardiovasculares<sup>109,115-118</sup>.

Los mecanismos asociados al tratamiento (p. ej., el uso de anti-depresivos) pueden incluir cardiotoxicidad<sup>109,110,113,114</sup>, o alteración de la activación plaquetaria<sup>111</sup>, lo que conduce a aumento de la incidencia de eventos cardíacos graves y muerte súbita<sup>109-111,113,114</sup>. Sin embargo, es poco probable que este último sea un mecanismo potente, sobre todo cuando se utilizan inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que reducen la agregación plaquetaria<sup>119,120</sup>.

También se encontró evidencia muy sugestiva (clase II) de que los trastornos depresivos aumentan el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal. El aumento de mortalidad en la diabetes mellitus se debe a la resistencia a la insulina y a factores metabólicos (p. ej., obesidad abdominal y dislipidemia). Estos factores se ven agravados por los trastornos depresivos, que se asocian de forma independiente a la resistencia a la insulina<sup>121</sup> y al síndrome metabólico (tejido adiposo elevado y dislipidemia<sup>122,123</sup>). El aumento de la mortalidad en pacientes deprimidos con insuficiencia renal puede deberse a un cumplimiento subóptimo de pautas de medicación complejas<sup>123-125</sup>.

De forma similar, se encontró evidencia muy sugestiva (clase II) para la asociación entre trastornos depresivos y mayor riesgo de demencia en pacientes con diabetes mellitus<sup>67</sup>. Se ha demostrado que tanto los trastornos depresivos como la diabetes mellitus aumentan la incidencia de demencia de forma individual y sinérgica<sup>126</sup>, siendo el eje metabólico-cerebral un mediador clave que conecta estas afecciones<sup>126</sup>. Los trastornos depresivos se asocian a alteraciones micro/macrovasculares<sup>127,128</sup>, resistencia a la insulina<sup>121</sup> y neuroinflamación<sup>129</sup>; estos factores pueden aumentar el riesgo de demencia en esta población de pacientes<sup>130,131</sup>. El estrés y los determinantes psicosociales de la salud también pueden ser mediadores clave en la interacción de estos sistemas<sup>126</sup>.

Estos son hallazgos de gran relevancia clínica, ya que la prevención y/o tratamiento de la depresión tienen un gran potencial para mejorar la salud general y los resultados en enfermedades físicas comunes que se asocian a una carga biopsicosocial y social grave (p. ej., la demencia es un problema creciente en las sociedades que

envejecen<sup>132</sup>) y a mortalidad prematura. Nuestro análisis de PAF informa directamente sobre la priorización de estos enfoques y los recursos asociados en función de potenciales beneficios preventivos basados en la evidencia. Por ejemplo, este estudio proporciona la primera evidencia sólida meta-paraguas que muestra que la prevención de los trastornos depresivos podría reducir hasta un tercio las tasas de mortalidad consecutiva a diversas afecciones físicas.

El cribado de la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares está recomendado por el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. y la American Heart Association<sup>133,134</sup>. Además, metaanálisis independientes mostraron que la psicoterapia y la psicoeducación pueden tener un efecto preventivo al reducir la gravedad de los síntomas antes de la aparición de los trastornos depresivos<sup>135-137</sup>. Ensayos controlados aleatorizados demostraron que la atención colaborativa, que incluye preferencias del paciente, intervención cognitiva y/o consejos sobre el estilo de vida, manejo del tratamiento farmacológico y prevención de recaídas<sup>138</sup>, o ejercicio físico<sup>139,140</sup>, puede reducir específicamente la depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares o diabetes, incluidos los países de renta baja y media<sup>141,142</sup>. Estas intervenciones podrían, al mismo tiempo, tener un impacto en los trastornos depresivos y mejorar el autocontrol de enfermedades físicas en pacientes con multimorbilidad psíquica y física<sup>143</sup>. Nuestro análisis de GIF confirma estos beneficios; la reducción de las tasas de mortalidad sigue siendo clínicamente relevante aunque las intervenciones preventivas solo sean parcialmente eficaces. En conjunto, estos hallazgos exigen una nueva generación de investigación traslacional que valide los enfoques preventivos de los trastornos depresivos en enfermedades físicas.

La asociación entre esquizofrenia y el aumento de la mortalidad cardiovascular y por cáncer en pacientes con estas enfermedades físicas también fue respaldada por evidencia convincente o muy sugestiva (clase I y II, respectivamente). El mayor riesgo de mortalidad en la esquizofrenia en comparación con la población general es sustancial y especialmente marcado durante las primeras fases del trastorno<sup>144</sup>. El mayor riesgo de mortalidad por causa cardiovascular y por cáncer puede deberse a un cribado cardiovascular<sup>145,146</sup> y de cáncer subóptimo<sup>147</sup> en pacientes con esquizofrenia, unido a un elevado consumo de cigarrillos<sup>145</sup>, con frecuente síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia)<sup>148-152</sup>, inactividad física, consumo de drogas y alcohol, y mala adherencia a la medicación<sup>153-155</sup>.

Aunque los antipsicóticos pueden producir efectos cardiometabólicos adversos que son un factor de riesgo de mortalidad por causa cardiovascular<sup>156</sup>, un metaanálisis reciente mostró que el riesgo de mortalidad por todas las causas a nivel poblacional se reduce sustancialmente con el uso de antipsicóticos vs. ningún uso de antipsicóticos (RR=0,71)<sup>144</sup>. La razón de esta relación paradójica puede encontrarse en un análisis intrasujeto de una base de datos nacional, en que el tratamiento antipsicótico continuado se asoció con mayor adherencia al tratamiento con estatinas, antihipertensivos y antidiabéticos<sup>157</sup>. Así pues, una mayor estabilidad psiquiátrica a través del tratamiento antipsicótico mejora no solo los comportamientos de estilo de vida saludable, sino también la adherencia a la medicación para la prevención de enfermedades físicas secundarias<sup>144</sup>.

Además, nuestro análisis de PAF sugiere que la prevención de la psicosis en jóvenes con alto riesgo clínico puede producir beneficios para la salud física en términos de reducción de la mortalidad por causa cardiovascular y por cáncer, además de mejorar los resultados de salud mental<sup>158-165</sup> (prevención indicada).

También se encontró evidencia muy sugestiva (clase II) para la asociación de trastorno por consumo de alcohol con cirrosis hepática descompensada en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C. De hecho, el trastorno por consumo de alcohol provoca alteraciones en la producción de citoquinas, la señalización lipopolisacárido-TLR4 y las especies reactivas de oxígeno<sup>166</sup>, factores que aumentan la hepatotoxicidad<sup>167,168</sup>. Además, los pacientes con trastorno por consumo de alcohol no suelen ser elegibles médicamente para el tratamiento de la hepatitis C<sup>169</sup>.

Nuestro análisis de PAF demuestra que alrededor de un tercio de cirrosis hepática descompensada en pacientes con hepatitis C podría evitarse mediante la prevención del trastorno por consumo de alcohol (la mayor PAF en nuestro estudio). Por lo tanto, el trastorno por consumo de alcohol debe identificarse y tratarse en la medida de lo posible para mejorar los resultados tanto psiquiátricos como de salud física. La detección del consumo no saludable de alcohol en los centros de atención primaria en adultos, incluidas las mujeres embarazadas, y las intervenciones breves de asesoramiento conductual representan un enfoque basado en la evidencia para reducir el consumo no saludable de alcohol, según recomienda el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU.<sup>170</sup>.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, aunque evitamos las limitaciones de los diseños de estudios retrospectivos o de casos y controles seleccionando únicamente revisiones sistemáticas prospectivas con metaanálisis y estudios primarios prospectivos, las asociaciones observadas no representan causalidad fisiopatológica. Por ejemplo, aunque nos centramos preferentemente en estimaciones ajustadas, no pudimos abordar específicamente el papel de los factores de confusión individuales, como los efectos genéticos, índice de masa corporal o factores de riesgo metabólico, que pueden explicar, al menos parcialmente, las asociaciones observadas. En segundo lugar, había pocas revisiones sistemáticas relevantes con metaanálisis en poblaciones de niños y adolescentes, y para trastornos mentales distintos de los trastornos depresivos. Por ejemplo, no encontramos ningún metaanálisis relevante que considerara pacientes con anorexia nerviosa o trastornos de personalidad. En tercer lugar, los resultados de los análisis de subgrupos deben considerarse con cautela, debido a la granularidad de los datos comunicados y a la muy limitada potencia estadística. Por último, nuestros hallazgos de PAF son específicos para las poblaciones afectadas con enfermedades físicas y no pueden aplicarse a la población general.

Reconociendo estas salvedades, nuestro estudio tiene varias implicaciones. Demostramos a nivel de revisión meta-paraguas que los trastornos mentales deterioran significativamente la salud y la esperanza de vida de los individuos con enfermedades físicas, y cuantificamos por primera vez la capacidad preventiva asociada. Nuestros hallazgos pueden ser particularmente relevantes para informar sobre la priorización de enfoques preventivos para enfermedades físicas a través de la mejora de la detección y tratamiento de los trastornos mentales, contando actualmente con la mejor evidencia y objetivos procesables para los trastornos por consumo de alcohol, depresión y esquizofrenia.

Es probable que estos enfoques sean especialmente relevantes para los jóvenes, dada la temprana edad de aparición de la mayoría de trastornos mentales<sup>40,171</sup>. En la actualidad, la prevención para los jóvenes está impulsada por iniciativas centradas en enfermedades físicas, como cáncer y obesidad<sup>143,165</sup>. Sin embargo, prevenir la aparición de trastornos mentales puede convertirse en una estrategia tentadora para reducir al mismo tiempo el riesgo de desarrollar enfermedades físicas<sup>143</sup>. De hecho, el costo y riesgo asociados con

los enfoques preventivos (p. ej., preocupaciones éticas<sup>172</sup>) pueden compensarse reduciendo al mismo tiempo la carga tanto de trastornos psiquiátricos como de enfermedades físicas<sup>165,173</sup>. La integración de la detección y prevención tempranas de enfermedades mentales y físicas puede resultar especialmente rentable en entornos con recursos limitados<sup>142</sup>.

Esta estrategia requeriría servicios clínicos innovadores integrados o, al menos, ubicados en el mismo lugar para las afecciones mentales y físicas emergentes, superando la limitada capacidad preventiva de los actuales servicios de salud<sup>165</sup>. De hecho, en todo el mundo se están desarrollando y probando servicios de atención sanitaria mental y física adaptados a los jóvenes<sup>174-177</sup>, que prometen lograr la tan necesaria fertilización interdisciplinar de la experiencia, esencial para reducir la dicotomía cartesiana entre conocimiento, educación e investigación mentales y físicos.

En conclusión, esta revisión general demuestra que los trastornos mentales aumentan el riesgo de varios resultados clínicos adversos en pacientes con enfermedades físicas. La prevención dirigida a los trastornos mentales –en particular los trastornos por consumo de alcohol, trastornos depresivos y esquizofrenia– puede reducir la incidencia de resultados clínicos adversos en enfermedades físicas. Estos hallazgos pueden servir de base para la práctica clínica y los enfoques preventivos trans-especializados que abarcan la medicina psiquiátrica y la somática.

## AGRADECIMIENTOS

G. Arrondo cuenta con el apoyo del Fondo Social Europeo y de la Agencia Española de Investigación (RYC2020-030744-I/AEI/10.13039/501100011033). M. Berk cuenta con el apoyo de una Beca de Investigación Principal Senior del National Health and Medical Research Council (NHMRC) y las becas Leadership 3 Investigator (1156072 y 2017131). La información complementaria sobre este estudio está disponible en [https://github.com/eldragio/DRAGIOTI\\_UR\\_2022/raw/main/Supplementary%20information.pdf](https://github.com/eldragio/DRAGIOTI_UR_2022/raw/main/Supplementary%20information.pdf).

## BIBLIOGRAFÍA

- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022;9:137-50.
- Cortese S, Sun S, Zhang J et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry* 2018;5:717-26.
- Lim LF, Solmi M, Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:96-119.
- Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D et al. Association between ADHD and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:34-43.
- Kim JY, Choi MJ, Ha S et al. Association between autism spectrum disorder and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Autism Res* 2022;15:340-52.
- Vancampfort D, Correll CU, Gallig B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016;15:166-74.
- Arrondo G, Solmi M, Dragioti E et al. Associations between mental and physical conditions in children and adolescents: an umbrella review. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104662.
- Machado MO, Veronese N, Sanches M et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med* 2018;16:112.
- Scott KM, Lim C, Al-Hamzawi A et al. Association of mental disorders with subsequent chronic physical conditions: World Mental Health Surveys from 17 countries. *JAMA Psychiatry* 2016;73:150-8.
- Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J et al. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015;14:119-36.
- Leucht S, Burkard T, Henderson J et al. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:317-33.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383-90.
- Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
- Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *N Engl J Med* 2020;382:1721-31.
- Morris G, Puri BK, Walker AJ et al. Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:862-82.
- Lando J, Williams SM, Williams B et al. A logic model for the integration of mental health into chronic disease prevention and health promotion. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A61.
- Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009;115:5349-61.
- Wang X, Wang N, Zhong L et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Mol Psychiatry* 2020;25:3186-97.
- Meijer A, Conradi HJ, Bos EH et al. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013;203:90-102.
- Roest AM, Martens EJ, Denollet J et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563-9.
- Atlantis E, Fahey P, Cochrane B et al. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:766-77.
- Hofmann M, Kohler B, Leichsenring F et al. Depression as a risk factor for mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e79809.
- Iversen MM, Nefs G, Tell GS et al. Anxiety and depressive symptoms as predictors of all-cause mortality among people with insulin-naive type 2 diabetes: 17-year follow-up of the second Nord-Trøndelag Health Survey (HUNT2), Norway. *PLoS One* 2016;11:e0160861.
- Liu L, Ni SY, Yan W et al. Mental and neurological disorders and risk of COVID-19 susceptibility, illness severity and mortality: a systematic review, meta-analysis and call for action. *EClinicalMedicine* 2021;40:101111.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7:611-27.
- Vai B, Mazza MG, Marisa CD et al. Joint European policy on the COVID-19 risks for people with mental disorders: an umbrella review and evidence and consensus-based recommendations for mental and public health. *Eur Psychiatry* 2022;65:e47.
- Bray F, Soerjomataram I. Population attributable fractions continue to unmask the power of prevention. *Br J Cancer* 2018;118:1031-2.
- Shield KD, Parkin DM, Whiteman DC et al. Population attributable and preventable fractions: cancer risk factor surveillance, and cancer policy projection. *Curr Epidemiol Rep* 2016;3:201-11.
- Whiteman DC, Webb PM, Green AC et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to modifiable factors: summary and conclusions. *Aust N Z J Public Health* 2015;39:477-84.
- Rezende LF, Eluf-Neto J. Population attributable fraction: planning of disease prevention actions in Brazil. *Rev Saude Publica* 2016;50:30.
- Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.

34. Dragioti E, Solmi M, Favaro A et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1241-55.
35. Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ* 2009;181:488-93.
36. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century. *Shanghai Arch Psychiatry* 2013;25:68-9.
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;10:89.
38. Dekkers OM, Vandenbroucke JP, Cevallos M et al. COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS Med* 2019;16:e1002742.
39. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021;20:417-36.
40. Dragioti E, Radau J, Solmi M et al. Global population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for mental disorders: a meta-umbrella systematic review. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01586-8.
41. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:773-82.
42. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-13.
43. Whiting P, Savovic J, Higgins JP et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016;69:225-34.
44. Buhn S, Mathes T, Prengel P et al. The risk of bias in systematic reviews tool showed fair reliability and good construct validity. *J Clin Epidemiol* 2017;91:121-8.
45. Li L, Yang L, Luo B et al. Acupuncture for post-stroke cognitive impairment: an overview of systematic reviews. *Int J Gen Med* 2022;15:7249-64.
46. Wells GA, Shea B, O'Connell D et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm).
47. Fusar-Poli P, Radau J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health* 2018;21:95-100.
48. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT et al. *Introduction to meta-analysis*. Hoboken: Wiley, 2009.
49. Fisher ZF, Tipton E. robmeta: an R-package for robust variance estimation in meta-analysis. arXiv:1503.02220.
50. Gosling CJ, Cartigny A, Mellier BC et al. Efficacy of psychosocial interventions for autism spectrum disorder: an umbrella review. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01670-z.
51. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
52. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011;342:d549.
53. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4002.
54. Stanley TD, Doucouliagos H, Ioannidis JPA et al. Detecting publication selection bias through excess statistical significance. *Res Synth Methods* 2021;12:776-95.
55. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14:263-73.
56. Markozannes G, Aretouli E, Rintou E et al. An umbrella review of the literature on the effectiveness of psychological interventions for pain reduction. *BMC Psychol* 2017;5:31.
57. Mukadam N, Sommerlad A, Huntley J et al. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. *Lancet Glob Health* 2019;7:e596-603.
58. Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1953;9:531-41.
59. Lin C-K, Chen S-T. Estimation and application of population attributable fraction in ecological studies. *Environ Health* 2019;18:52.
60. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998;280:1690-1.
61. Mansournia MA, Altman DG. Population attributable fraction. *BMJ* 2018;360:k757.
62. Gosling CJ, Solanes A, Fusar-Poli P et al. metaumbrella: the first comprehensive suite to perform data analysis in umbrella reviews with stratification of the evidence. *Evid Based Ment Health* (in press).
63. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:802-13.
64. Bartoli F, Di Brita C, Crocarno C et al. Early post-stroke depression and mortality: meta-analysis and meta-regression. *Front Psychiatry* 2018;9:530.
65. Cai W, Mueller C, Li YJ et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019;50:102-9.
66. Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J* 2015;170:1105-15.
67. Chow YY, Verdonchot M, McEvoy CT et al. Associations between depression and cognition, mild cognitive impairment and dementia in persons with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;185:109227.
68. Courtwright AM, Salomon S, Lehmann LS et al. The effect of pretransplant depression and anxiety on survival following lung transplant: a meta-analysis. *Psychosomatics* 2016;57:238-45.
69. Ding G, Hua S, Chen J et al. Does cognitive decline/dementia increase delirium risk after stroke? *Psychogeriatrics* 2021;21:605-11.
70. Emdin CA, Odotayo A, Wong CX et al. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2016;118:511-9.
71. Farooqi A, Khunti K, Abner S et al. Comorbid depression and risk of cardiac events and cardiac mortality in people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;156:107816.
72. Farrokhi F, Abedi N, Beyene J et al. Association between depression and mortality in patients receiving long-term dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63:623-35.
73. Flaherty LB, Wood T, Cheng A et al. Pre-existing psychological depression confers increased risk of adverse cardiovascular outcomes following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1578-86.e1.
74. Gathright EC, Goldstein CM, Josephson RA et al. Depression increases the risk of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2017;94:82-9.
75. Guo Y, Liu FT, Hou XH et al. Predictors of cognitive impairment in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Neurol* 2021;268:2713-22.
76. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J et al. Dementia and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2021;93:104299.
77. Li J, Ji F, Song J et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMJ Open* 2020;10:e034135.
78. Li JQ, Tan L, Wang HF et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:476-84.
79. Liu Y, Wang Z, Xiao W. Risk factors for mortality in elderly patients with hip fractures: a meta-analysis of 18 studies. *Aging Clin Exp Res* 2018;30:323-30.
80. Llamas-Falcon L, Shield KD, Gelovany M et al. Alcohol use disorders and the risk of progression of liver disease in people with hepatitis C virus infection – a systematic review. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2020;15:45.
81. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:203-16.
82. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF et al. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:905-11.
83. Ni L, Wu J, Long Y et al. Mortality of site-specific cancer in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2019;19:323.
84. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-74.
85. Palmer SC, Vecchio M, Craig JC et al. Association between depression and death in people with CKD: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2013;62:493-505.
86. Pan A, Sun Q, Okereke OI et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011;306:1241-9.
87. Ruiz-Grosso P, Cachay R, de la Flor A et al. Association between tuberculosis and depression on negative outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0227472.
88. Rutledge T, Reis VA, Linke SE et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-37.



89. Schoultz M, Beattie M, Gorely T et al. Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies. *Syst Rev* 2020;9:169.
90. Scott W, Arkuter C, Kioskli K et al. Psychosocial factors associated with persistent pain in people with HIV: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2018;159:2461-76.
91. Shi C, Lamba N, Zheng LJ et al. Depression and survival of glioma patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;172:8-19.
92. Shi S, Liu T, Liang J et al. Depression and risk of sudden cardiac death and arrhythmias: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2017;79:153-61.
93. Sokoreli I, de Vries JGG, Pauws SC et al. Depression and anxiety as predictors of mortality among heart failure patients: systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2016;21:49-63.
94. Song X, Song J, Shao M et al. Depression predicts the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;266:158-64.
95. Taggart Wasson L, Shaffer JA, Edmondson D et al. Posttraumatic stress disorder and nonadherence to medications prescribed for chronic medical conditions: a meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018;102:102-9.
96. van Dooren FE, Nefs G, Schram MT et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e57058.
97. Wu Q, Kling JM. Depression and the risk of myocardial infarction and coronary death: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine* 2016;95:e2815.
98. Wu QE, Zhou AM, Han YP et al. Poststroke depression and risk of recurrent stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Medicine* 2019;98:e17235.
99. Yuan M, Xiao ZL, Zhou HY et al. Bipolar disorder and the risk for stroke incidence and mortality: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2022;43:467-76.
100. Zhang WY, Nan N, Song XT et al. Impact of depression on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e026445.
101. Zhuo C, Tao R, Jiang R et al. Cancer mortality in patients with schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;211:7-13.
102. Blochl M, Meissner S, Nestler S. Does depression after stroke negatively influence physical disability? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2019;247:45-56.
103. Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
104. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
105. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:327-54.
106. Gan Y, Gong Y, Tong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
107. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:31-40.
108. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:69.
109. Shao M, Lin X, Jiang D et al. Depression and cardiovascular disease: shared molecular mechanisms and clinical implications. *Psychiatry Res* 2020;285:112802.
110. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:277-86.
111. Grippo AJ, Johnson AK. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:941-962.
112. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry* 2003;54:248-61.
113. Stapelberg NJ, Neumann DL, Shum DH et al. A topographical map of the causal network of mechanisms underlying the relationship between major depressive disorder and coronary heart disease. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:351-69.
114. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365-72.
115. Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry* 2020;25:1477-86.
116. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.
117. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Díaz-Atienza F et al. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1658-67.
118. Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D et al. Oxidative stress parameters and antioxidants in adults with unipolar or bipolar depression versus healthy controls: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;314:211-21.
119. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792-8.
120. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M et al. Antidepressant use, depression, and survival in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2008;168:2232-7.
121. Fernandes BS, Salagre E, Enduru N et al. Insulin resistance in depression: a large meta-analysis of metabolic parameters and variation. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;139:104758.
122. Penninx BWJH, Milanesechi Y, Lamers F et al. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013;11:129.
123. Vancampfort D, Correll CU, Wampers M et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med* 2014;44:2017-28.
124. Vian J, Pereira C, Chavarria V et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med* 2017;15:144.
125. Kobori H, Nangaku M, Navar LG et al. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007;59:251-87.
126. Rosenblat JD, Mansur RB, Cha DS et al. Depression, diabetes and dementia. In: Sartorius N, Holt RIG, Maj M (eds). *Comorbidity of mental and physical disorders*. Basel: Karger, 2015:42-53.
127. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC et al. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1041-7.
128. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015;72:612-9.
129. Mousten IV, Sørensen NV, Christensen RHB et al. Cerebrospinal fluid bio-markers in patients with unipolar depression compared with healthy control individuals: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:571-81.
130. Brzezinska A, Bourke J, Rivera-Hernández R et al. Depression in dementia or dementia in depression? Systematic review of studies and hypotheses. *Curr Alzheimer Res* 2020;17:16-28.
131. Jamieson A, Goodwill AM, Termine M et al. Depression related cerebral pathology and its relationship with cognitive functioning: a systematic review. *J Affect Disord* 2019;250:410-8.
132. Brayne C, Miller B. Dementia and aging populations – A global priority for contextualized research and health policy. *PLoS Med* 2017;14:e1002275.
133. Siu AL, US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K et al. Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016;315:380-7.
134. Fan RR, Rudnick SB, Minami HR et al. Depression screening in patients with vascular disease. *Vascular* 2022; doi: 10.1177/17085381221084817.
135. Breedvelt JJJ, Kandola A, Kousoulis AA et al. What are the effects of preventative interventions on major depressive disorder (MDD) in young adults? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2018;239:18-29.
136. Cuijpers P, van Straten A, Smit F et al. Preventing the onset of depressive disorders: a meta-analytic review of psychological interventions. *Am J Psychiatry* 2008;165:1272-80.
137. Salazar de Pablo G, Solmi M, Vaquerizo-Serrano J et al. Primary prevention of depression: an umbrella review of controlled interventions. *J Affect Disord* 2021;294:957-70.
138. Coventry P, Lovell K, Dickens C et al. Integrated primary care for patients with mental and physical multimorbidity: cluster randomised controlled trial of collaborative care for patients with depression comorbid with diabetes or cardiovascular disease. *BMJ* 2015;350:h638.
139. Terada T, Cotie LM, Tulloch H et al. Sustained effects of different exercise modalities on physical and mental health in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *Can J Cardiol* 2022;38:1235-43.
140. Reed JL, Terada T, Cotie LM et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis* 2022;70:73-83.

141. Ali MK, Chwastiak L, Poongothai S et al. Effect of a collaborative care model on depressive symptoms and glycated hemoglobin, blood pressure, and serum cholesterol among patients with depression and diabetes in India: the INDEPENDENT randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:651-62.
142. Srinivasan K, Heylen E, Johnson Pradeep R et al. Collaborative care compared to enhanced standard treatment of depression with comorbid medical conditions among patients from rural South India: a cluster randomized controlled trial (HOPE Study). *BMC Psychiatry* 2022;22:394.
143. Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA et al. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:965-86.
144. Correll CU, Solmi M, Croatto G et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 2022;21:248-71.
145. Lambert AM, Parretti HM, Pearce E et al. Temporal trends in associations between severe mental illness and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2022;19:e1003960.
146. Solmi M, Fiedorowicz J, Poddighe L et al. Disparities in screening and treatment of cardiovascular diseases in patients with mental disorders across the world: systematic review and meta-analysis of 47 observational studies. *Am J Psychiatry* 2021;178:793-803.
147. Solmi M, Firth J, Miola A et al. Disparities in cancer screening in people with mental illness across the world versus the general population: prevalence and comparative meta-analysis including 4 717 839 people. *Lancet Psychiatry* 2020;7:52-63.
148. Keenan TE, Yu A, Cooper LA et al. Racial patterns of cardiovascular disease risk factors in serious mental illness and the overall U.S. population. *Schizophr Res* 2013;150:211-6.
149. Ratliff JC, Palmese LB, Reutenauer EL et al. Obese schizophrenia spectrum patients have significantly higher 10-year general cardiovascular risk and vascular ages than obese individuals without severe mental illness. *Psychosomatics* 2013;54:67-73.
150. Dickerson F, Origoni A, Schroeder J et al. Mortality in schizophrenia and bipolar disorder: clinical and serological predictors. *Schizophr Res* 2016;170:177-83.
151. Nordentoft M, Plana-Ripoll O, Laursen TM. Cancer and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2021;34:260-5.
152. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:339-47.
153. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80:45-53.
154. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K et al. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013;170:324-33.
155. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry* 2013;12:216-26.
156. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.
157. Solmi M, Tihihonen J, Lähteenvuo M et al. Antipsychotics use is associated with greater adherence to cardiometabolic medications in patients with schizophrenia: results from a nationwide, within-subject design study. *Schizophr Bull* 2022;48:166-75.
158. Oliver D, Arribas M, Radua J et al. Prognostic accuracy and clinical utility of psychometric instruments for individuals at clinical high-risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01611-w.
159. Estradé A, Salazar de Pablo G, Zanotti A et al. Public health primary prevention implemented by clinical high-risk services for psychosis. *Transl Psychiatry* 2022;12:43.
160. Salazar de Pablo G, Radua J, Pereira J et al. Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk: an updated meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:970-8.
161. Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J et al. Annual research review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:657-73.
162. Fusar-Poli P, Spencer T, De Micheli A et al. Outreach and support in South-London (OASIS) 2001-2020: twenty years of early detection, prognosis and preventive care for young people at risk of psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;39:111-22.
163. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
164. Kotlicka-Antczak M, Podgórski M, Oliver D et al. Worldwide implementation of clinical services for the prevention of psychosis: the IEPA early intervention in mental health survey. *Early Interv Psychiatry* 2020;14:741-50.
165. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. Preventive psychiatry: a blueprint for improving the mental health of young people. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
166. Nieto JC, Sánchez E, Román E et al. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms. *World J Gastroenterol* 2014;20:17516-24.
167. Fuster D, Sanvisens A, Bolao F et al. Alcohol use disorder and its impact on chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections. *World J Hepatol* 2016;8:1295-308.
168. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1150-9.
169. Abassa KK, Wu XY, Xiao XP et al. Effect of alcohol on clinical complications of hepatitis virus-induced liver cirrhosis: a consecutive ten-year study. *BMC Gastroenterol* 2022;22:130.
170. Curry SJ, Krist AH, Owens DK et al. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 320:1899-909.
171. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022;27:281-95.
172. Fusar-Poli P, Manchia M, Koutsouleris N et al. Ethical considerations for precision psychiatry: a roadmap for research and clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;63:17-34.
173. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE et al. A shared framework for the common mental disorders and non-communicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015;15:15.
174. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. Designing and scaling up integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.
175. Perera S, Hetrick S, Cotton S et al. Awareness of headspace youth mental health service centres across Australian communities between 2008 and 2015. *J Ment Health* 2020;29:410-7.
176. Malla A, Boksa P, Joobar R. Meeting the challenges of the new frontier of youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:78-9.
177. Kieling C, Salum GA, Pan PM et al. Youth mental health services: the right time for a global reach. *World Psychiatry* 2022;21:86-7.

DOI:10.1002/wps.21068

# Terapia cognitivo-conductual versus condiciones de control, otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamiento combinado para la depresión: un metaanálisis completo que incluye 409 ensayos con 52.702 pacientes

Pim Cuijpers<sup>1,3</sup>, Clara Miguel<sup>1</sup>, Mathias Harrer<sup>4,5</sup>, Constantin Yves Plessen<sup>1,6</sup>, Marketa Ciharova<sup>1</sup>, David Ebert<sup>4</sup>, Eirini Karyotaki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>2</sup>Babes-Bolyai University, International Institute for Psychotherapy, Cluj-Napoca, Romania; <sup>3</sup>WHO Collaborating Centre for Research and Dissemination of Psychological Interventions, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>4</sup>Psychology & Digital Mental Health Care, Department of Health Sciences, Technical University Munich, Munich, Germany; <sup>5</sup>Department of Clinical Psychology & Psychotherapy, Friedrich-Alexander-University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; <sup>6</sup>Department of Psychosomatic Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es, con mucho, el tipo de tratamiento psicológico más examinado para la depresión y se recomienda en la mayoría de las guías de tratamiento. Sin embargo, ningún metaanálisis reciente ha integrado los resultados de los ensayos aleatorizados que examinan sus efectos, y su eficacia en comparación con otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamiento combinado para la depresión sigue siendo incierta. Se realizaron búsquedas en PubMed, PsycINFO, Embase y la Biblioteca Cochrane para identificar estudios sobre TCC, y se separaron los ensayos incluidos en varios subconjuntos para realizar metaanálisis de efectos aleatorios. Se incluyeron 409 ensayos (518 comparaciones) con 52.702 pacientes, con lo que se llevó a cabo el mayor metaanálisis jamás realizado sobre un tipo específico de psicoterapia para un trastorno mental. Se observó que la calidad de los ensayos había aumentado significativamente con el tiempo (con un número creciente de ensayos con bajo riesgo de sesgo, menos grupos de control en lista de espera y tamaños de muestra más grandes). La TCC tuvo efectos de moderados a grandes en comparación con las condiciones de control como la atención habitual y la lista de espera ( $g=0,79$ ; IC 95%: 0,70-0,89), que se mantuvieron similares en los análisis de sensibilidad y siguieron siendo significativos a los 6-12 meses de seguimiento. No hubo reducción de la magnitud de efecto de la TCC según el año de publicación (<2001 vs. 2001-2010 vs. >2011). La TCC fue significativamente más eficaz que otras psicoterapias, pero la diferencia fue pequeña ( $g=0,06$ ; IC 95%: 0-0,12) y dejó de ser significativa en la mayoría de los análisis de sensibilidad. Los efectos de la TCC no difirieron significativamente de los de las farmacoterapias a corto plazo, pero fueron significativamente mayores a los 6-12 meses de seguimiento ( $g=0,34$ ; IC 95%: 0,09-0,58), aunque el número de ensayos fue pequeño y la diferencia no fue significativa en todos los análisis de sensibilidad. El tratamiento combinado fue más eficaz que las farmacoterapias solas a corto ( $g=0,51$ ; IC 95%: 0,19-0,84) y largo plazo ( $g=0,32$ ; IC 95%: 0,09-0,55), pero no fue más eficaz que la TCC sola en cualquier momento. La TCC también fue eficaz como intervención de autoayuda no guiada ( $g=0,45$ ; IC 95%: 0,31-0,60), en entornos institucionales ( $g=0,65$ ; IC 95%: 0,21-1,08) y en niños y adolescentes ( $g=0,41$ ; IC 95%: 0,25-0,57). Podemos concluir que la eficacia de la TCC en la depresión está documentada en diferentes formatos, edades, grupos objetivo y entornos. Sin embargo, la superioridad de la TCC sobre otras psicoterapias para la depresión no emerge claramente de este metaanálisis. La TCC parece ser tan efectiva como las farmacoterapias a corto plazo, pero más efectiva a largo plazo.

**Palabras clave:** Depresión, terapia cognitivo-conductual, psicoterapias, intervenciones basadas en internet, metaanálisis, antidepresivos, tratamiento combinado.

(Cuijpers P, Miguel C, Harrer M, Plessen CY, Ciharova M, Ebert D, Karyotaki E. Cognitive behavior therapy vs. control conditions, other psychotherapies, pharmacotherapies and combined treatment for depression: a comprehensive meta-analysis including 409 trials with 52,702 patients. *World Psychiatry* 2023;22:105–115)

La depresión es un trastorno mental muy prevalente, que padecen aproximadamente 280 millones de personas en todo el mundo<sup>1</sup>. El trastorno provoca una considerable pérdida de calidad de vida en los pacientes y sus familias<sup>2</sup>, y se asocia con mayor morbilidad física y mortalidad prematura<sup>3</sup>, una considerable carga de morbilidad a nivel de población<sup>1</sup>, y enormes costes económicos<sup>4</sup>. Existen varias intervenciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la depresión, incluyendo farmacoterapias<sup>5</sup> y psicoterapias<sup>6</sup>.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es, con mucho, el tipo de tratamiento psicológico más examinado para la depresión y se recomienda en la mayoría de guías de tratamiento. En varios cientos de ensayos controlados aleatorizados se han evaluado los efectos de la TCC<sup>6,7</sup>. Metaanálisis previos han mostrado que la TCC es significativamente más eficaz en el tratamiento de la depresión que diversas condiciones de control<sup>6-8</sup>, mientras que su eficacia en comparación con otras psicoterapias, farmacoterapias y tratamiento combinado a corto y largo plazo, así como su impacto en poblaciones específicas de pacientes y en diferentes formatos, siguen siendo inciertos<sup>9</sup>.

El último metaanálisis exhaustivo de la TCC para la depresión se publicó en 2013<sup>8</sup>, mientras que el número de ensayos ha aumentado exponencialmente a lo largo de los años, y desde entonces se han publicado muchos ensayos nuevos. Además, ese metaanálisis no incluía ensayos en niños/adolescentes ni en pacientes hospitalizados, así como comparaciones con farmacoterapias y tratamientos combinados, con otras psicoterapias y con intervenciones digitales no guiadas. Los metaanálisis más recientes se han centrado en las intervenciones psicológicas en general, incluida la TCC<sup>6,7</sup>, pero no han examinado las características específicas de los participantes, el tratamiento y el estudio como predictores del resultado.

Por lo tanto, se decidió realizar un nuevo metaanálisis exhaustivo de ensayos aleatorizados en los que se examinaran los efectos a corto y largo plazo de la TCC en la depresión en todos los formatos de tratamiento (es decir, individual, grupal, autoayuda guiada y no guiada), en todas las edades (incluyendo niños y adolescentes), en cualquier entorno (incluidos pacientes ambulatorios y hospitalizados) y comparada con condiciones de control (p. ej., lista de espera, atención habitual), así como con otros tratamientos activos (p. ej., otras psicoterapias, fármacos antidepresivos y tratamiento combinado).

## MÉTODOS

### Identificación y selección de ensayos

Este estudio forma parte de un proyecto metaanalítico más amplio sobre tratamientos psicológicos para la depresión<sup>10</sup>. El protocolo del presente metaanálisis fue publicado en el *Open Science Framework* (<http://osf.io/a6p3w>).

Los ensayos incluidos en este estudio se identificaron a través de una base de datos que se actualiza continuamente, incluyendo en la actualidad estudios desde 1966 hasta el 1 de enero de 2022. Para esta base de datos, se realizaron búsquedas en PubMed, PsycINFO, Embase y la Biblioteca Cochrane, combinando índice y términos libres indicativos de depresión y psicoterapias, con filtros para ensayos controlados aleatorizados. Las cadenas de búsqueda completas se encuentran en la información complementaria. Además, verificamos las referencias de metaanálisis anteriores sobre tratamientos psicológicos para la depresión.

Dos investigadores independientes revisaron todos los registros, y todos los trabajos que podían cumplir los criterios de inclusión según cada uno de ellos se recuperaron como texto completo. Los dos investigadores independientes también decidieron la inclusión o exclusión de cada estudio en la base de datos, y los desacuerdos se resolvieron mediante debate.

Para el estudio actual, se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados en los que la TCC para personas con depresión se comparó con condiciones de control (atención habitual, lista de espera, otras), otras psicoterapias, farmacoterapias o tratamiento combinado.

Se utilizó una definición amplia de TCC: tratamiento en el que el terapeuta se centra en el impacto de los pensamientos disfuncionales presentes sobre el comportamiento actual del paciente y su funcionamiento futuro, y que tiene como objetivo evaluar, cuestionar y modificar las creencias disfuncionales del paciente (reestructuración cognitiva). La reestructuración cognitiva podría combinarse con otras habilidades de control del estado de ánimo, como la activación conductual, resolución de problemas, entrenamiento en habilidades sociales o atención plena (mindfulness). Esta definición se derivó de un amplio estudio en el que múltiples investigadores examinaron diferentes tipos de psicoterapias, lo que dio lugar a un consenso sobre la definición de cada terapia<sup>11</sup>.

La depresión podía definirse como el cumplimiento de criterios para un trastorno depresivo según una entrevista diagnóstica o como una puntuación por encima del umbral en una medida de depresión autoinformada. Se incluyeron ensayos en los que la TCC se administró en cualquier formato (individual, grupal, telefónico, autoayuda guiada o no guiada). También se incluyeron ensayos de pacientes ambulatorios y hospitalizados, y en cualquier grupo de edad.

Los estudios incluidos se separaron en varios subconjuntos, de modo que las comparaciones de estos estudios pudieran agruparse en un metaanálisis. En el subconjunto más grande, la TCC se comparó con condiciones de control. En este subconjunto, se incluyó la TCC que se aplicó individualmente, en grupos, como autoayuda guiada o en formato mixto, porque investigaciones anteriores han demostrado que estos formatos tienen efectos equivalentes<sup>12</sup>. Los estudios de TCC de autoayuda no guiada se incluyeron en un subconjunto separado. También se creó un subconjunto separado para la TCC en pacientes hospitalizados, porque estos pacientes difieren de los pacientes ambulatorios, y las condiciones de control varían considerablemente de los entornos ambulatorios<sup>13</sup>. También se creó

un subconjunto separado para los estudios en que se comparaba TCC con farmacoterapias, TCC con tratamiento combinado y farmacoterapias con tratamiento combinado. Se creó un subconjunto aparte para la depresión en niños y adolescentes, porque las terapias suelen ser menos efectivas en este grupo.

### Evaluación de la calidad y extracción de datos

Se evaluó la validez de los estudios incluidos mediante cuatro criterios de la herramienta de evaluación del Riesgo de Sesgo (RoB), versión 1, desarrollada por la Colaboración Cochrane<sup>14,15</sup>. La herramienta RoB evalúa las posibles fuentes de sesgo en ensayos aleatorizados, incluida la generación adecuada de la secuencia de asignación; la ocultación de la asignación a las condiciones; la prevención del conocimiento de la intervención asignada (enmascaramiento de evaluadores); y el tratamiento de datos de los resultados incompletos (esto se evaluó como positivo cuando se realizaron análisis por intención de tratar, lo que significa que se incluyeron todos los pacientes aleatorizados en los análisis). Dos investigadores independientes evaluaron la validez de los estudios incluidos, y los desacuerdos se resolvieron mediante debate.

También se codificaron las características de los participantes (método diagnóstico, método de reclutamiento, grupo objetivo, edad promedio, proporción de mujeres, paciente hospitalizado o ambulatorio); las características de la TCC (formato de tratamiento, número de sesiones), así como las características generales de los estudios (tipo de grupo de comparación, año de publicación, país donde se realizó el estudio). En los estudios en que se comparó la TCC con otras terapias, también se categorizaron las otras terapias según las definiciones proporcionadas en otras partes<sup>7</sup>. En los estudios con farmacoterapias, también se categorizó el tipo de antidepressivo: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepressivo tricíclico (ATC), otro.

### Medidas de resultado

Para cada comparación entre un tratamiento psicológico y una condición de control, se calculó la magnitud del efecto que indica la diferencia entre ambos grupos en el post-test (g de Hedges)<sup>16</sup>. La magnitud del efecto se calculó restando (tras la prueba) la puntuación media del grupo de psicoterapia a la puntuación media del grupo control y dividiendo el resultado por la desviación estándar combinada. Como se esperaba que algunos estudios tuvieran tamaños de muestra relativamente pequeños, se corrigió la magnitud del efecto para tener en cuenta el sesgo de muestra pequeña.

Cuando las medias y las desviaciones estándar no se comunicaban en un estudio, se utilizaban las puntuaciones de cambio. Si tampoco se habían informado, se utilizaron otros parámetros estadísticos (p. ej., valor *p*, valor *t*) para calcular la magnitud del efecto.

### Metaanálisis

Para hacer un repaso histórico de los ensayos sobre TCC a lo largo del tiempo, realizamos análisis de regresión lineal bivariable para examinar si las características de los ensayos habían cambiado con el tiempo. Limitamos estos análisis al subconjunto que comparaba TCC con condiciones de control, porque éste era el subconjunto más grande y homogéneo. Los metaanálisis se rea-

lizaron utilizando el paquete *metapsyTools* en R (versión 4.1.1) y *Rstudio* (versión 1.1.463 para Mac)<sup>17</sup>. El paquete *metapsyTools* fue desarrollado específicamente para el proyecto metaanalítico del que forma parte este estudio. Este paquete integra la funcionalidad de los paquetes *meta*<sup>18</sup>, *metafor*<sup>19</sup> y *dmatar*<sup>20</sup>. Se calcularon las magnitudes del efecto agrupadas de varias formas diferentes, como se implementó en el paquete *metapsyTools*, para que pudiéramos explorar si diferentes métodos de agrupación daban lugar a diferentes resultados. En nuestro modelo principal, todos los datos de la magnitud del efecto disponibles para comparación en un estudio específico se agregaron primero dentro de esa comparación. A continuación, estos efectos agregados se agruparon entre estudios y comparaciones. Se asumió un coeficiente de correlación intraestudio de  $\rho=0,5$  para agregar los efectos dentro de las comparaciones.

Realizamos otros análisis para examinar si estos resultados principales eran sólidos. En primer lugar, se estimó el efecto combinado mediante un modelo de efectos correlacionados y jerárquicos (CHE) de tres niveles<sup>21</sup>. Para este modelo se asumió una correlación intraestudio de  $\rho=0,5$ . En segundo lugar, se agruparon los efectos excluyendo los valores atípicos, utilizando el enfoque de “intervalos de confianza no solapados”, en el que un estudio se define como atípico cuando el intervalo de confianza (IC) del 95% de la magnitud del efecto no se solapa con el IC del 95% de la magnitud del efecto agrupado<sup>20</sup>. En tercer lugar, se agruparon los efectos excluyendo los casos influyentes, definidos por los diagnósticos propuestos por Viechtbauer y Cheung<sup>22</sup>. En cuarto lugar, se calculó el efecto cuando se consideró el efecto más pequeño o más grande de cada estudio. En quinto lugar, se estimó el efecto combinado utilizando solo los estudios con bajo riesgo de sesgo. También se utilizaron tres métodos diferentes para evaluar y ajustar el potencial sesgo de publicación<sup>20,23</sup>: procedimiento de recorte y relleno de Duval y Tweedie<sup>24</sup>, “método de metaanálisis límite” de Rücker<sup>25</sup>, y modelo de selección<sup>26,27</sup>.

En todos los análisis se asumió un modelo de efectos aleatorios. La varianza de la heterogeneidad entre estudios (componentes) se estimó utilizando la máxima verosimilitud restringida. Para los modelos no ajustados mediante estimación robusta de la varianza, se aplicó el método de Knapp-Hartung para obtener IC robustos y pruebas de significancia del efecto general<sup>28</sup>.

Como prueba de homogeneidad de magnitudes del efecto, se calculó el estadístico  $I^2$  y su IC del 95%, que es un indicador de heterogeneidad en porcentajes. Un valor de 0% indica que no se ha observado heterogeneidad, y valores mayores indican una heterogeneidad creciente, con 25% como heterogeneidad baja, 50% como heterogeneidad moderada y 75% como heterogeneidad alta<sup>29</sup>. Para el modelo de tres niveles, calculamos una extensión multinivel de  $I^2$ , que describe la cantidad de variabilidad total atribuible a la heterogeneidad dentro de los estudios (nivel 2) y a la heterogeneidad entre estudios (nivel 3)<sup>20,30</sup>. Dado que  $I^2$  no puede interpretarse como una medida absoluta de la heterogeneidad entre estudios, también añadimos el intervalo de predicción (IP) a los análisis principales, que indica el rango en el que se situará la verdadera magnitud del efecto del 95% de todas las poblaciones<sup>31,32</sup>.

También estimamos el número necesario a tratar (NNT) para la depresión utilizando las fórmulas proporcionadas por Furukawa<sup>33</sup> (asumiendo la tasa de eventos del grupo control en un conservador 17%)<sup>34</sup>.

Para la comparación principal (TCC vs. condiciones de control), también extrajimos la tasa de respuesta (es decir, una reducción del 50% de los síntomas depresivos en comparación con el nivel inicial). Si no se informaba de la tasa de respuesta, se estimó uti-

lizando un método basado en las medias basales, medias post-test, desviaciones estándar post-test y número de sujetos<sup>35</sup>. En los estudios que utilizaron la Escala de Valoración de Hamilton para la Depresión (HAM-D), también se calculó la tasa de remisión, definida como una puntuación  $\leq 7$  en la versión de 17 ítems de dicha escala<sup>36</sup>. También se calculó el riesgo relativo (RR) de respuesta y remisión de la TCC en comparación con los grupos control, así como el NNT (como 1 dividido por la diferencia de riesgo).

En cada subconjunto se realizó una serie de análisis de subgrupos, examinando los efectos de las intervenciones según las principales características de los participantes, las intervenciones y los estudios. Se evitaron los subgrupos de menos de cinco estudios, combinándolos con otros subgrupos. Dado que el subconjunto que comparaba la TCC con las condiciones de control era muy grande, también se realizó un análisis de metarregresión multivariable en el que se incluyeron todas las características.

## RESULTADOS

### Selección e inclusión de estudios

Tras examinar un total de 30.889 registros (21.563 después de descartar los duplicados), se recuperaron 3.584 artículos de texto completo para su posterior consideración. Un total de 409 ensayos cumplieron los criterios de inclusión para este metaanálisis (Figura 1). Las características seleccionadas de los estudios incluidos y las comparaciones se presentan en la información complementaria.

### Características de los estudios incluidos

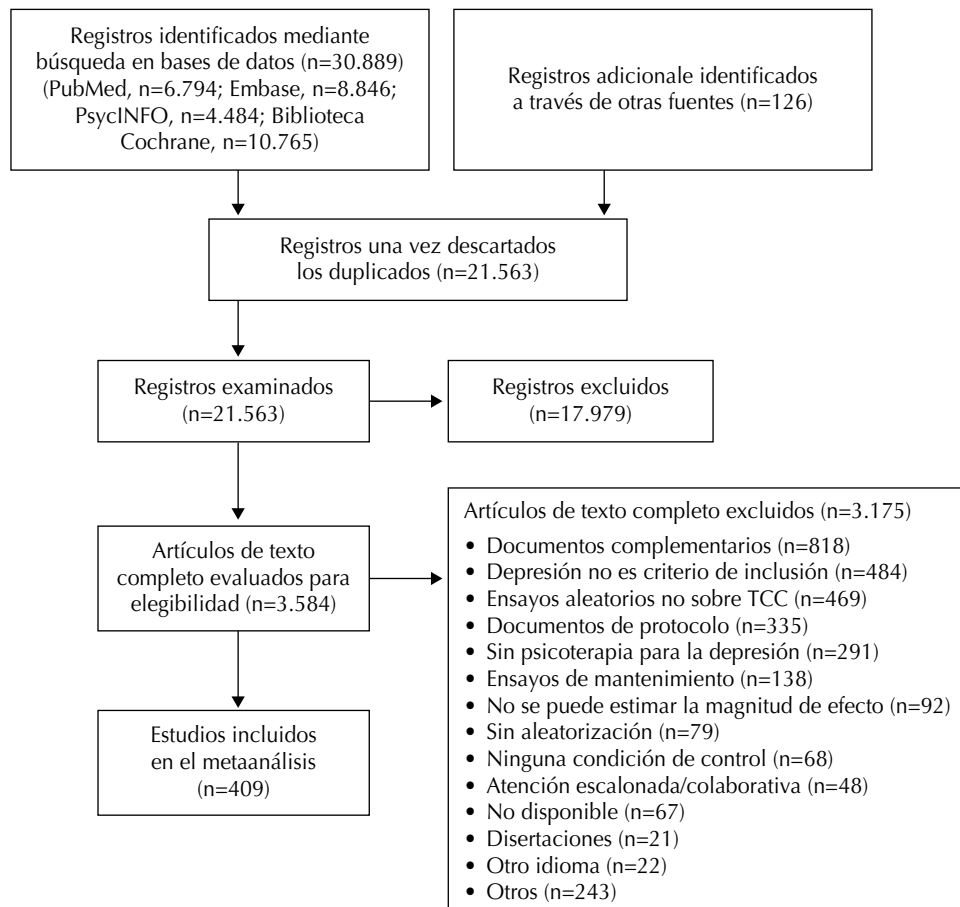
Los 409 estudios (518 comparaciones entre TCC y una condición de control) incluyeron 52.702 pacientes (27.000 en TCC y 25.702 en grupos control). En la Tabla 1 se presentan las características agregadas de los estudios y las comparaciones.

En la mayoría de los estudios se reclutó a los participantes a través de la comunidad ( $n=181$ ; 44,3%) o de derivaciones clínicas ( $n=106$ ; 25,9%). En la mayoría de estudios, el grupo objetivo estuvo representado por adultos en general ( $n=160$ ; 39,1%); 70 estudios se dirigieron a pacientes con trastornos médicos generales (17,1%), 41 estudios sobre depresión perinatal (10,0%) y 27 estudios a niños o adolescentes (9,0%).

En la mayoría de estudios ( $n=226$ ; 55,3%), la depresión se definió como el cumplimiento de los criterios de un trastorno depresivo según una entrevista diagnóstica, mientras que en 162 estudios (39,3%) se definió como una puntuación por encima del umbral en una medida de depresión autoinformada. La edad media de los participantes en los estudios fue de  $40,1 \pm 14,98$  años; la proporción media de mujeres fue del 69%. La mayoría de los estudios se realizaron en EEUU ( $n=141$ ; 34,5%) o en el Reino Unido u otros países europeos ( $n=141$ ; 34,5%). La mayoría de estudios ( $n=249$ ; 60,8%) se publicaron a partir de 2011.

Entre las 518 comparaciones, la mayoría evaluó un formato de TCC individual ( $n=206$ ; 39,8%), mientras que 141 examinaron un formato grupal (27,2%), 84 un formato de autoayuda guiada (16,2%) y 39 un formato de autoayuda no guiada (7,5%). En 211 comparaciones (40,7%), la TCC se administró en más de 12 sesiones.

De los 409 estudios, 224 (54,8%) informaron de una generación adecuada de la secuencia de asignación, 201 (49,1%) de una ocul-



**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA, TCC: terapia cognitivo-conductual.

tación adecuada de la asignación a las condiciones, y 101 (24,7%) de una prevención adecuada del conocimiento de la intervención asignada (enmascaramiento de los evaluadores); 262 (64,1%) realizaron análisis por intención de tratar. El riesgo de sesgo fue bajo en los cuatro dominios en 131 estudios (32,0%), para dos o tres dominios en 173 estudios (42,2%), y para uno o ningún dominio en 105 estudios (25,7%).

## Panorama histórico

El resumen histórico se limitó al subconjunto que comparaba TCC con condiciones de control (241 estudios con 271 comparaciones, incluyendo 12.907 pacientes en brazos de TCC y 12.199 en condiciones de control). El número acumulado de estudios a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 2.

Los análisis de regresión lineal bivariable mostraron que el número de ensayos que examinaban pacientes deprimidos con trastornos médicos generales y mujeres con depresión perinatal aumentaba significativamente con el tiempo ( $p=0,007$  y  $p=0,012$ ; respectivamente). El uso de la lista de espera como condición de control disminuyó significativamente con el tiempo ( $p=0,001$ ), mientras que el número de estudios con bajo riesgo de sesgo aumentó significativamente ( $p<0,001$ ), así como el número de ensayos realizados en países no occidentales ( $p=0,005$ ). El número de participantes en cada comparación también aumentó significativamente ( $p<0,001$ ), mientras que el número de sesiones de TCC disminuyó signifi-

cativamente con el tiempo ( $p=0,03$ ). Todas las demás características de los ensayos de TCC no cambiaron con el tiempo (ver también información complementaria).

## TCC versus condiciones de control

La magnitud del efecto principal que indica la diferencia global entre TCC y las condiciones de control tras el tratamiento fue de  $g=0,79$  (IC 95%: 0,70-0,89), lo que corresponde a un NNT de 3,8 (Tabla 2). La heterogeneidad fue muy alta ( $I^2=85$ ; IC 95%: 83-86), y el intervalo de predicción osciló entre -0,45 y 2,04.

Los análisis de sensibilidad corroboraron los resultados principales (ver Tabla 2 y la información complementaria). La heterogeneidad fue considerablemente menor tras excluir los valores atípicos ( $I^2=26$ ; IC 95%: 11-39), pero el número de valores atípicos que hubo que eliminar fue grande ( $n=77$ ). La magnitud del efecto fue menor para los estudios con bajo riesgo de sesgo ( $g=0,60$ ; IC 95%: 0,49-0,71) y tras ajustar el sesgo de publicación ( $g=0,47$ ; IC 95%: 0,35-0,59 utilizando el procedimiento de recorte y relleno).

Los análisis de subgrupos indicaron que la magnitud del efecto en los estudios con bajo riesgo de sesgo era significativamente menor que en otros estudios ( $p<0,001$ ), y que la magnitud del efecto difería entre países (mayor en países no occidentales;  $p=0,003$ ) y formatos de tratamiento (mayor para los formatos de grupo;  $p=0,02$ ). No hubo reducción de la magnitud del efecto de la TCC según el año de publicación (<2001 vs. 2001-2010 vs.

**Tabla 1** Características agregadas de los estudios incluidos y comparaciones

Estudios incluidos (n=409)		
Reclutamiento, n (%)	Comunidad	181 (44,3)
	Clínica	106 (25,9)
	Otro	122 (29,6)
Grupo objetivo, n (%)	Niños	12 (2,9)
	Adolescentes	25 (6,1)
	Adultos	160 (39,1)
	Ancianos	26 (6,4)
	Medicina general	70 (17,1)
	Perinatal	41 (10,0)
	Otro	75 (18,3)
Edad, años (media±DE)		40,1±15,0
Género (% mujeres)		69,0
Diagnóstico, n (%)	Cumplieron criterios de trastorno depresivo	226 (55,3)
	Puntuación por encima del umbral en la medida de depresión autoinformada	162 (39,3)
	Otro	21 (5,1)
País, n (%)	EE.UU.	141 (34,5)
	Reino Unido	44 (10,8)
	Otros países europeos	97 (23,7)
	Australia	33 (8,1)
	Canadá	25 (6,1)
	Asia Oriental	30 (7,3)
	Otro	39 (9,5)
Año de publicación, n (%)	<1980	4 (1,0)
	1981-1990	32 (7,8)
	1991-2000	41 (10,0)
	2001-2010	83 (20,3)
	2011-2020	219 (53,5)
	2021	30 (7,3)
Riesgo global de sesgo (RoB), n (%)	0 (alto)	20 (4,9)
	1	85 (20,8)
	2	73 (17,8)
	3	100 (24,4)
	4 (bajo)	131 (32,0)
RoB: Generación de secuencia adecuada, n (%)		224 (54,8)
RoB: Ocultación adecuada de la asignación, n (%)		201 (49,1)
RoB: Enmascaramiento adecuado de los evaluadores, n (%)		101 (24,7)
RoB: Análisis por intención de tratar, n (%)		262 (64,1)
Comparaciones incluidas (n=518)		
Formato, n (%)	Individual	206 (39,8)
	Grupo	141 (27,2)
	Autoayuda guiada	84 (16,2)
	Autoayuda no guiada	39 (7,5)

**Tabla 1 (Cont.)** Características agregadas de los estudios incluidos y comparaciones

	Otros/mixtos	48 (9,3)
Número de sesiones, n (%)	<8	120 (23,2)
	8-12	141 (27,2)
	>12	211 (40,7)
	No comunicado/relevante	46 (8,9)

>2011) ( $p=0,43$ ). Se introdujeron todas las variables en un análisis de metarregresión multivariable y se observó que, tras el ajuste de todas las variables, solo el uso de una condición de control en lista de espera ( $p=0,02$ ) y el hecho de que el ensayo se realizara en “otro” país (no EE.UU., Europa, Asia Oriental, Canadá o Australia;  $p=0,001$ ) tuvieron un impacto significativo en el tamaño del efecto (ver información complementaria).

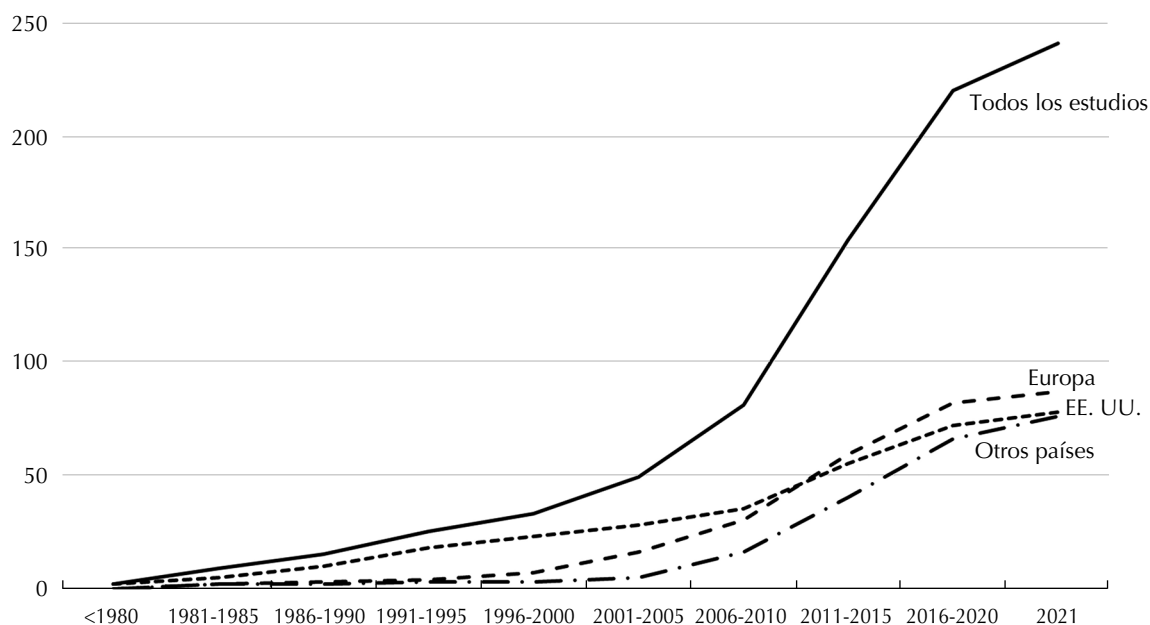
La TCC seguía siendo eficaz a los 6 y 9 meses de seguimiento ( $g=0,74$ ; IC 95%: 0,36-1,11) y entre los 10 y 12 meses de seguimiento ( $g=0,49$ ; IC 95%: 0,01-0,98), y esto se confirmó en la mayoría de los análisis de sensibilidad (ver Tabla 2 y la información complementaria). La heterogeneidad fue elevada en la mayoría de los análisis. Entre los 13 y 24 meses de seguimiento, la magnitud del efecto principal dejó de ser significativa ( $g=0,22$ ; IC 95%: -0,12 a 0,56), aunque esto puede estar relacionado con el reducido número de estudios ( $n=8$ ).

La tasa de respuesta fue 0,42 (IC 95%: 0,39-0,45) en TCC y 0,19 (IC 95%: 0,18-0,21) en las condiciones de control, lo que dio lugar a un RR de 2,13 (IC 95%: 1,96-2,32) y un NNT de 4,7 (IC 95%: 4,0-5,5) a favor de la TCC (Tabla 3). La mayoría de los análisis de sensibilidad indicaron resultados similares, salvo que hubo un sesgo de publicación significativo y el RR fue menor en los estudios con bajo riesgo de sesgo. Las tasas de respuesta difirieron significativamente entre las condiciones de control, siendo más baja la tasa para la lista de espera (ver Tabla 3 y la información complementaria). La tasa de remisión fue 0,36 (IC 95%: 0,31-0,42) para la TCC y 0,15 (0,12-0,18) para las condiciones de control, lo que resultó en un RR de 2,45 (IC 95%: 2,06-2,92), y un NNT de 3,6 (IC 95%: 2,7-5,0). Esta tasa se mantuvo muy similar en los análisis de sensibilidad, aunque fue algo menor (pero aún significativa) tras el ajuste por sesgo de publicación. Estos resultados deben considerarse con cautela, porque la diferencia entre las tasas de remisión notificadas y las estimadas fue significativa ( $p=0,02$ ) (ver Tabla 3 y la información complementaria).

### TCC versus otras psicoterapias

La TCC se comparó con otras psicoterapias en 87 estudios (82 comparaciones; 6.480 participantes, incluidos 3.148 en TCC y 3.332 en otras terapias). Los análisis principales indicaron un efecto muy pequeño, pero significativo, de la TCC sobre otras terapias ( $g=0,06$ ; IC 95%: 0-0,12; NNT=63), con baja heterogeneidad ( $I^2=31$ ; IC 95%: 10-47) (Tabla 4).

Cuando se limitaron los estudios a aquellos con bajo riesgo de sesgo, o se excluyeron los valores atípicos, o tras el ajuste por sesgo de publicación, la diferencia entre TCC y otras psicoterapias dejó de ser significativa. En los análisis de subgrupos en los que se examinaron las diferentes psicoterapias que se compararon con la TCC, no se encontraron indicios de que ninguna de estas



**Figura 2** Ensayos aleatorizados que compararon la terapia cognitivo-conductual (TCC) con condiciones de control: acumulación en el tiempo.

terapias fuera más o menos efectiva que la TCC (ver Tabla 4 y la información complementaria).

El número de estudios que informaron resultados a más largo plazo fue pequeño, y no se encontraron diferencias significativas entre TCC y otras psicoterapias a los 6-9 meses, 9-12 meses o 13-24 meses (ver Tabla 4 y la información complementaria).

### TCC versus farmacoterapias y tratamiento combinado

La TCC se comparó con las farmacoterapias en 38 estudios (38 comparaciones; 2.979 participantes, incluidos 1.459 en grupos TCC y 1.520 en grupos de farmacoterapia). No se encontraron diferencias significativas entre TCC y farmacoterapias ( $g=0,08$ ; IC 95%:  $-0,07$  a  $0,24$ ). Lo mismo se observó en los análisis de sensibilidad, aunque uno de los análisis que examinó el sesgo de publicación indicó un efecto pequeño pero significativo a favor de las farmacoterapias. Ninguno de los análisis de subgrupos señaló una diferencia significativa entre los subgrupos de estudios (ver Tabla 4 y la información complementaria). En el seguimiento de 6 a 12 meses, la TCC fue más eficaz que las farmacoterapias ( $g=0,34$ ; IC 95%:  $0,09-0,58$ ; NNT=10,2). Esto se confirmó en la mayoría de los análisis de sensibilidad, aunque el número de estudios con bajo riesgo de sesgo fue pequeño y la magnitud del efecto dejó de ser significativa. En dos de los tres análisis de ajuste por sesgo de publicación, este hallazgo también dejó de ser significativo (ver Tabla 4 y la información complementaria).

El tratamiento combinado se comparó con la farmacoterapia sola en 18 estudios (18 comparaciones; 1.658 participantes, incluidos 827 en las condiciones combinadas y 831 en las de farmacoterapia). El tratamiento combinado fue más efectivo que la farmacoterapia ( $g=0,51$ ; IC del 95%:  $0,19-0,84$ ) y esto se confirmó en la mayoría de los análisis de sensibilidad, aunque el número de ensayos con bajo riesgo de sesgo fue pequeño. Tras el ajuste por sesgo de publicación, los efectos dejaron de ser significativos. No se

encontraron diferencias significativas en los análisis de subgrupos (ver Tabla 4 y la información complementaria).

El tratamiento combinado no fue significativamente más eficaz que la TCC sola ( $g=0,19$ ; IC 95%:  $-0,11$  a  $0,50$ ) en los 15 estudios relevantes (14 comparaciones; 644 participantes, incluidos 325 en el grupo combinado y 319 en solo TCC). Solo uno de los tres análisis en los que se ajustó el sesgo de publicación dio como resultado una magnitud de efecto significativa a favor del tratamiento combinado. Debido al número limitado de ensayos, solo se pudo realizar un número limitado de análisis de subgrupos, y ninguno de ellos dio lugar a diferencias significativas entre los subgrupos (ver Tabla 4 y la información complementaria). En el seguimiento de 6 a 12 meses, el tratamiento combinado fue más efectivo que la farmacoterapia sola ( $g=0,32$ ; IC 95%:  $0,09-0,55$ ), pero este hallazgo no se confirmó en todos los análisis de sensibilidad. El tratamiento combinado no fue más eficaz que la TCC sola ( $g=0,11$ ; IC 95%:  $-0,38$  a  $0,60$ ) (ver Tabla 4 y la información complementaria).

### Otras comparaciones

La TCC de autoayuda no guiada (basada o no en internet) tuvo un efecto de pequeño a moderado sobre la depresión ( $g=0,45$ ; IC 95%:  $0,31-0,60$ ), basado en 36 estudios (39 comparaciones; 11.720 participantes, incluidos 6.206 en TCC y 5.514 en las condiciones de control). Los efectos de la TCC no guiada fueron significativos en todos los análisis de sensibilidad, aunque fueron algo menores en dos de los tres análisis de ajuste por sesgo de publicación. Los análisis de subgrupos indicaron que los ensayos controlados por lista de espera dieron lugar a magnitudes de efecto más grandes ( $p=0,03$ ), y los estudios en Europa dieron lugar a efectos más pequeños ( $p=0,01$ ). También se observó que los estudios realizados después de 2011 tuvieron efectos significativamente mayores que estudios anteriores ( $p=0,01$ ), lo que indica que los efectos pueden



**Tabla 2** Terapia cognitivo-conductual (TCC) vs. condiciones de control: análisis principales

	n	g (IC 95%)	I <sup>2</sup> (IC 95%)	PI	NNT
<b>Post-test</b>					
Todas las comparaciones	271	0,79 (0,70-0,89)	85 (83-86)	-0,45 a 2,04	3,8
Valores atípicos eliminados	194	0,70 (0,65-0,74)	26 (11-39)	0,49 a 0,90	4,4
Sólo bajo riesgo de sesgo	90	0,60 (0,49-0,71)	77 (72-81)	-0,22 a 1,42	5,2
Modelo de tres niveles	460	0,81 (0,72-0,90)	90 (-)	-0,56 a 2,17	3,7
Corrección del sesgo de publicación	349	0,47 (0,35-0,59)	90 (89-91)	-1,52 a 2,46	7,0
<b>6-9 meses de seguimiento</b>					
Todas las comparaciones	78	0,74 (0,36-1,11)	91 (89-92)	-1,90 a 3,37	4,1
Valores atípicos eliminados	65	0,42 (0,33-0,50)	63 (51-72)	-0,10 a 0,93	8,0
Sólo bajo riesgo de sesgo	29	0,91 (0,46-1,36)	94 (92-95)	-1,46 a 3,28	3,2
Modelo de tres niveles	119	0,74 (0,40-1,08)	98 (-)	-2,17 a 3,65	4,1
Corrección del sesgo de publicación	93	0,30 (-0,23 a 0,83)	94 (93-95)	-4,31 a 4,91	11,4
<b>10-12 meses de seguimiento</b>					
Todas las comparaciones	22	0,49 (0,01-0,98)	91 (88-93)	-1,68 a 2,67	6,5
Valores atípicos eliminados	20	0,22 (0,10-0,35)	74 (59-83)	-0,25 a 0,70	16,0
Sólo bajo riesgo de sesgo	4	0,28 (-0,25 to 0,82)	87 (68-94)	-1,29 a 1,86	12,3
Modelo de tres niveles	30	0,50 (0,03-0,96)	97 (-)	-1,65 a 2,64	6,5
Corrección del sesgo de publicación	22	0,49 (0,01-0,98)	91 (88-93)	-1,68 a 2,67	6,5
<b>13-24 meses de seguimiento</b>					
Todas las comparaciones	8	0,22 (-0,12 a 0,56)	86 (75-93)	-0,77 a 1,21	16,2
Valores atípicos eliminados	7	0,09 (-0,10 a 0,27)	11 (0-74)	-0,24 a 0,42	42,9
Sólo bajo riesgo de sesgo	3	-0,01 (-0,17 a 0,16)	0 (0-90)	-1,20 a 1,18	416,3
Modelo de tres niveles	13	0,22 (-0,14 a 0,59)	80 (-)	-0,68 a 1,13	16,0
Corrección del sesgo de publicación	11	0,44 (0,09-0,80)	89 (83-93)	-0,71 a 1,60	7,4

IP: intervalo de predicción, NNT: número necesario a tratar. La corrección del sesgo de publicación comunicada es la que utiliza el procedimiento de recorte y relleno.

haber mejorado con el tiempo (ver Tabla 5 y la información complementaria).

Se pudo comparar la TCC en entornos institucionales con condiciones de control en 10 estudios (11 comparaciones; 448 participantes, incluidos 275 en TCC y 173 en las condiciones de control). Cinco estudios (6 comparaciones) se realizaron en entornos de hospitalización psiquiátrica, 4 en residencias geriátricas y 1 en otro ámbito institucional. Ninguno de los ensayos se calificó como de bajo riesgo de sesgo. Se encontró un efecto de moderado a grande ( $g=0,65$ ; IC 95%: 0,21-1,08) con alta heterogeneidad, que siguió siendo significativo en la mayoría de los análisis de sensibilidad, pero dejó de ser significativo en dos de los tres análisis que ajustaron por sesgo de publicación (ver Tabla 5 y la información complementaria). Debido al escaso número de ensayos y a su baja calidad, no se realizaron análisis de subgrupos. En niños y adolescentes, la TCC se comparó con condiciones de control en 37 estudios (39 comparaciones; 3.667 participantes, incluidos 1.859 en TCC y 1.808 en grupos de control). Se encontró un efecto moderado ( $g=0,41$ ; IC 95%: 0,25-0,57; NNT=8,1), con alta heterogeneidad ( $I^2=78$ ; IC 95%: 70-84). La magnitud del efecto se mantuvo similar en la mayoría de los análisis de sensibilidad. El número de estudios

con bajo riesgo de sesgo fue reducido y la magnitud del efecto dejó de ser significativa en este subconjunto. Una de las magnitudes de efecto ajustada por sesgo de publicación tampoco fue significativa (ver Tabla 5 y la información complementaria). En los análisis de subgrupos, se observó que los grupos de control de lista de espera dieron lugar a magnitudes de efecto significativamente mayores que otras condiciones de control ( $p=0,01$ ), y los estudios con bajo riesgo de sesgo dieron lugar a magnitudes de efecto significativamente menores que otros estudios ( $p=0,04$ ).

## DISCUSIÓN

Este es el mayor metaanálisis que se ha realizado jamás sobre un tipo específico de psicoterapia para un trastorno mental, e incluye 409 ECA (518 comparaciones) con 52.702 pacientes. Se observó que la TCC era efectiva en la depresión en comparación con condiciones de control como la atención habitual y la lista de espera, con una magnitud de efecto de moderada a grande ( $g=0,79$ ). Este efecto fue robusto en varios análisis de sensibilidad, aunque fue algo menor en los estudios con bajo riesgo de sesgo ( $g=0,60$ ).

**Tabla 3** Terapia cognitivo-conductual (TCC) vs. condiciones de control: tasas de respuesta y remisión, riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar (NNT)

	n	Tasa (IC 95%)	I <sup>2</sup> (IC 95%)	RR (IC 95%)	I <sup>2</sup> (IC 95%)	NNT (IC 95%)
<b>Respuesta</b>						
<i>Todas las condiciones TCC</i>	238	0,42 (0,39-0,45)	82 (79-84)	2,13 (1,96-2,32)	47 (38-54)	4,7 (4,0-5,5)
Reportado	10	0,42 (0,28-0,59)	91 (85-94)	2,32 (1,43-3,77)	46 (0-74)	4,0 (1,9-12,2)
Estimado	228	0,42 (0,39-0,45)	81 (79-83)	2,13 (1,95-2,32)	47 (38-54)	4,7 (4,0-5,5)
Valores atípicos excluidos	162	0,42 (0,40-0,43)	31 (16-43)	2,25 (2,07-2,44)	10 (0-25)	4,2 (3,7-4,9)
Corrección del sesgo de publicación	259	0,39 (0,36-0,42)	84 (82-85)	1,66 (1,48-1,85)	59 (54-64)	8,0 (6,2-11,0)
Bajo riesgo de sesgo	78	0,39 (0,35-0,44)	86 (83-88)	1,84 (1,64-2,07)	40 (21-54)	6,3 (4,9-8,2)
<i>Todos los grupos control</i>	238	0,19 (0,18-0,21)	67 (63-72)			
Reportado	10	0,17 (0,10-0,25)	73 (48-86)			
Estimado	228	0,19 (0,18-0,21)	67 (62-71)			
Valores atípicos excluidos	192	0,19 (0,18-0,20)	14 (0-29)			
Corrección del sesgo de publicación	310	0,24 (0,22-0,26)	72 (68-75)			
Bajo riesgo de sesgo	78	0,21 (0,18-0,24)	73 (66-78)			
Tipo: Lista de espera	110	0,17 (0,15-0,19)	50 (38-60)			
Tipo: Atención habitual	104	0,21 (0,18-0,24)	75 (70-79)			
Tipo: Otro control	24	0,23 (0,19-0,26)	60 (37-74)			
<b>Remisión</b>						
<i>Todas las condiciones TCC</i>	69	0,36 (0,31-0,42)	80 (75-84)	2,45 (2,06-2,92)	26 (0-45)	3,6 (2,7-5,0)
Reportado**	10	0,49 (0,38-0,60)	73 (48-86)	2,36 (1,71-3,25)	18 (0-59)	3,9 (2,3-7,4)
Estimado	59	0,34 (0,29-0,40)	80 (75-85)	2,47 (2,01-3,03)	26 (0-47)	3,6 (2,6-5,2)
Valores atípicos excluidos	49	0,36 (0,33-0,39)	48 (27-63)	2,47 (2,08-2,93)	10 (0-34)	3,6 (2,7-4,9)
Corrección del sesgo de publicación	80	0,43 (0,37-0,50)	83 (80-86)	1,83 (1,44-2,31)	41 (24-54)	6,3 (4,0-12,0)
Bajo riesgo de sesgo	14	0,33 (0,22-0,47)	87 (80-92)	2,17 (1,57-2,99)	30 (0-63)	4,5 (2,6-9,2)
<i>Todos los grupos control</i>	69	0,15 (0,12-0,18)	70 (61-76)			
Reportado	10	0,19 (0,13-0,29)	66 (34-83)			
Estimado	59	0,14 (0,10-0,18)	71 (62-77)			
Valores atípicos excluidos	56	0,14 (0,12-0,16)	29 (1-49)			
Corrección del sesgo de publicación	98	0,24 (0,19-0,31)	75 (70-80)			
Bajo riesgo de sesgo	14	0,18 (0,13-0,24)	67 (41-81)			
Tipo: Lista de espera	34	0,12 (0,08-0,17)	59 (40-72)			
Tipo: Atención habitual	27	0,15 (0,10-0,21)	76 (65-83)			
Tipo: Otro control	8	0,21 (0,15-0,29)	71 (40-86)			

\*Diferencia entre tipos de condiciones de control, p=0,006, \*\*diferencia entre tasas de remisión reportadas y estimadas, p=0,02,

y tras el ajuste por sesgo de publicación ( $g=0,47$ ). La TCC siguió siendo significativamente efectiva a los 6-9 meses ( $g=0,74$ ) y 10-12 meses ( $g=0,49$ ) de seguimiento, y esto se confirmó en la mayoría de los análisis de sensibilidad.

Un 42% de los pacientes que recibieron TCC respondieron al tratamiento, mientras que la tasa de respuesta fue solo del 19% en los grupos control, con un NNT de 4,7 a favor de la TCC. La tasa

de remisión fue del 36% en los pacientes que recibieron TCC, frente al 15% en los grupos control, con un NNT de 3,6. Los ensayos comparativos sugieren que la TCC es significativamente más eficaz que otras psicoterapias, pero la diferencia es pequeña ( $g=0,06$ ) y no sigue siendo significativa en la mayoría de los análisis de sensibilidad. Los efectos de la TCC son equivalentes a los de las farmacoterapias a corto plazo, pero la TCC es significativamente

**Tabla 4** Terapia cognitivo-conductual (TCC) vs. otros tratamientos activos

	<b>n</b>	<b>g (IC 95%)</b>	<b>I<sup>2</sup> (IC 95%)</b>	<b>NNT</b>
<b>TCC vs. otras psicoterapias</b>				
Todos los estudios	87	0,06 (0-0,12)	31 (10-47)	63
Valores atípicos eliminados	81	0,04 (-0,01 a 0,09)	1 (0-27)	93,9
Sólo bajo riesgo de sesgo	24	0,02 (-0,05 a 0,09)	0 (0-45)	200,4
Corrección del sesgo de publicación	92	0,04 (-0,03 a 0,11)	44 (28-56)	93,4
Efecto a largo plazo (a los 6-9 meses)	18	-0,03 (-0,14 a 0,07)	0 (0-50)	117,2
Efecto a largo plazo (a los 9-12 meses)	14	-0,09 (-0,19 a 0,01)	12 (0-50)	47,7
Comparada con terapia de apoyo	22	0,12 (-0,07 a 0,31)	54 (26-72)	31,2
Comparada con terapia interpersonal	9	0,00 (-0,12 a 0,12)	0 (0-65)	18,0
Comparada con terapia psicodinámica	7	0,21 (-0,10 a 0,52)	47 (0-78)	17,1
Comparada con activación conductual	10	0,02 (-0,17 a 0,20)	28 (0-66)	196,6
Comparada con terapias de 3 <sup>a</sup> oleada	2	-0,05 (-1,21 a 1,11)	0 (-)	81,0
Comparada con terapia de resolución de problemas	2	0,12 (-0,21 a 0,44)	0 (-)	31,2
Comparada con otras psicoterapias	35	0,05 (-0,04 a 0,14)	23 (0-49)	77,2
<b>TCC vs. farmacoterapias</b>				
Todos los estudios	38	0,08 (-0,07 a 0,24)	66 (52-76)	46,1
Valores atípicos eliminados	32	-0,03 (-0,13 a 0,07)	34 (0-57)	135,0
Sólo bajo riesgo de sesgo	8	-0,06 (-0,38 a 0,27)	66 (29-84)	70,6
Corrección del sesgo de publicación	44	-0,05 (-0,25 a 0,15)	76 (68-82)	81,7
Efecto a largo plazo (a los 6-12 meses)	12	0,34 (0,09-0,58)	53 (10-76)	10,2
<b>Tratamiento combinado vs. farmacoterapia sola</b>				
Todos los estudios	18	0,51 (0,19-0,84)	71 (53-82)	6,3
Valores atípicos eliminados	16	0,41 (0,23-0,60)	49 (8-71)	8,1
Sólo bajo riesgo de sesgo	5	0,27 (-0,42 a 0,96)	77 (43-90)	13,1
Corrección del sesgo de publicación	21	0,34 (-0,08 a 0,76)	79 (68-86)	10,1
Efecto a largo plazo (a los 6-12 meses)	6	0,32 (0,09-0,55)	29 (0-71)	10,6
<b>Tratamiento combinado vs. TCC sola</b>				
Todos los estudios	15	0,19 (-0,11 a 0,50)	68 (45-81)	22,4
Valores atípicos eliminados	13	0,19 (-0,01 a 0,39)	18 (0-56)	22,8
Sólo bajo riesgo de sesgo	2	-0,24 (-12,73 a 12,25)	94 (82-98)	14,7
Corrección del sesgo de publicación	18	0,37 (0,03-0,72)	77 (63-85)	12,8
Efecto a largo plazo (a los 6-12 meses)	5	0,11 (-0,38 a 0,60)	25 (0-70)	34,8

NNT: número necesario a tratar. La corrección del sesgo de publicación comunicada es la que utiliza el procedimiento de recorte y relleno.

más eficaz a los 6-12 meses ( $g=0,34$ ). El tratamiento combinado es significativamente más eficaz que la farmacoterapia sola, a corto ( $g=0,51$ ) y a largo plazo ( $g=0,32$ ), pero el tratamiento combinado no es más eficaz que la TCC sola en ningún momento.

La mayoría de los ensayos examinan la TCC en un formato individual, grupal o de autoayuda guiada, y previamente mostramos que no hay diferencias significativas entre estos formatos<sup>12</sup>. En el metaanálisis actual, también pudimos incluir un conjunto de ensayos de TCC de autoayuda no guiada, y descubrimos que

también era efectiva, con una magnitud de efecto de pequeña a moderada ( $g=0,45$ ). La TCC también resultó efectiva en pacientes hospitalizados ( $g=0,65$ ), así como en niños y adolescentes ( $g=0,41$ ).

La investigación sobre TCC ha evolucionado con el tiempo. La calidad de los estudios ha mejorado, lo que puede observarse en el creciente número de ensayos con bajo riesgo de sesgo, la disminución del uso de grupos de control en lista de espera y el aumento del tamaño de las muestras de los estudios incluidos. El número

**Tabla 5** Otras comparaciones entre terapia cognitivo-conductual (TCC) y condiciones de control

	n	g (IC 95%)	I <sup>2</sup> (IC 95%)	NNT
<b>TCC de autoayuda no guiada</b>				
Todas las comparaciones	39	0,45 (0,31-0,60)	78 (71-84)	7,2
Valores atípicos eliminados	34	0,43 (0,34-0,52)	51 (28-67)	7,7
Sólo bajo riesgo de sesgo	18	0,40 (0,27-0,52)	59 (32-76)	8,4
Corrección del sesgo de publicación	53	0,25 (0,07-0,43)	84 (80-88)	14,2
<b>TCC en entornos institucionales</b>				
Todas las comparaciones	11	0,65 (0,21-1,08)	70 (45-84)	4,8
Valores atípicos eliminados	10	0,49 (0,15-0,83)	52 (2-77)	6,6
Corrección del sesgo de publicación	13	0,41 (-0,14 a 0,96)	81 (68-88)	8,2
<b>TCC en niños y adolescentes</b>				
Todas las comparaciones	39	0,41 (0,25-0,57)	78 (70-84)	8,1
Valores atípicos eliminados	32	0,33 (0,23-0,43)	24 (0-51)	10,3
Sólo bajo riesgo de sesgo	8	0,17 (-0,10 a 0,45)	78 (57-89)	21
Corrección del sesgo de publicación	55	0,10 (-0,09 a 0,30)	86 (82-899)	36,8

NNT: número necesario a tratar, La corrección del sesgo de publicación comunicada es la que utiliza el procedimiento de recorte y relleno.

de sesiones de tratamiento ha disminuido significativamente en el curso de los años. En un análisis de metarregresión, no se pudo confirmar que la magnitud de efecto de la TCC hubiera disminuido con el tiempo, como se sugirió en un estudio anterior<sup>37</sup>.

Los resultados de este estudio deben considerarse a la luz de algunas limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad fue elevada en muchos análisis, y los análisis de subgrupos y de metarregresión no pudieron identificar todas las fuentes de esta heterogeneidad, lo que sugiere que existen diferencias entre los ensayos que no pueden explicarse por las características extraídas. En segundo lugar, el riesgo de sesgo fue elevado en muchos de los ensayos incluidos, y las magnitudes de efecto de los ensayos con bajo riesgo de sesgo fueron significativamente inferiores en algunos de los análisis. Afortunadamente, el número de estudios fue tan grande que pudimos examinar los resultados en subconjuntos de ensayos con bajo riesgo de sesgo. Por último, se encontraron indicios de sesgo de publicación en muchos análisis, aunque varios resultados siguieron siendo sólidos después de corregir este sesgo.

Podemos concluir que la TCC es efectiva en el tratamiento de la depresión con una magnitud de efecto de moderada a grande, y que su efecto sigue siendo significativo hasta los 12 meses. La superioridad de la TCC sobre otras psicoterapias no emerge claramente de este metaanálisis. La TCC parece ser tan eficaz como las farmacoterapias a corto plazo, pero más eficaz a más largo plazo. El tratamiento combinado parece ser superior a la farmacoterapia sola, pero no a la TCC sola. La eficacia de la TCC en la depresión está documentada en diferentes formatos de administración, edades, grupos objetivo y entornos.

## AGRADECIMIENTOS

La información complementaria sobre este estudio está disponible en <http://osf.io/a6p3w>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. Herrman H, Patel V, Kieling C et al. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet* 2022;399:957-1022.
3. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J et al. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
4. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry* 2016; 3:415-24.
5. 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.
6. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry* 2021;20:283-93.
7. Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L et al. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: a meta-analytic review. *Psychother Res* 2020;30:279-93.
8. Cuijpers P, Berking M, Andersson G et al. A meta-analysis of cognitive behavior therapy for adult depression, alone and in comparison to other treatments. *Can J Psychiatry* 2013;58:376-85.
9. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
10. Cuijpers P, Karyotaki E. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/825C6>.
11. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
12. 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.
13. Cuijpers P, Ciharova M, Miguel C et al. Psychological treatment of depression in institutional settings: a meta-analytic review. *J Affect Disord* 2021;286:340-50.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.

15. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
16. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985.
17. Harrer M, Kuper P, Cuijpers P. *metapsyTools*: several R helper functions for the “metapsy” database. R package version 0.3.2, 2022. <https://tools.metapsy.org>.
18. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with r: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 2019;22:153-60.
19. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in r with the metafor package. *J Statist Softw* 2010;36:1-48.
20. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa T et al. *dmetar*: companion R package for the guide ‘doing meta-analysis in R’. R package version 0.0.9000. <http://dmetar.protectlab.org>.
21. Pustejovsky JE, Tipton E. Meta-analysis with robust variance estimation: expanding the range of working models. *Prev Sci* 2022;23:425-38.
22. Viechtbauer W, Cheung MWL. Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Res Synth Meth* 2010;1:112-25.
23. Maier M, VanderWeele TJ, Mathur MB. Using selection models to assess sensitivity to publication bias: a tutorial and call for more routine use. *Campbell Syst Rev* 2022;18:e1256.
24. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000;56:455-63.
25. Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR et al. Treatment-effect estimates adjusted for small-study effects via a limit meta-analysis. *Biostatistics* 2011;12:122-42.
26. McShane BB, Böckenholt U, Hansen KT. Adjusting for publication bias in meta-analysis: an evaluation of selection methods and some cautionary notes. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:730-49.
27. Carter EC, Schönbrodt FD, Gervais WM et al. Correcting for bias in psychology: a comparison of meta-analytic methods. *Adv Meth Pract Psychol Sci* 2019;2:115-44.
28. IntHout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:25.
29. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks J et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
30. Cheung MWL. Modeling dependent effect sizes with three-level meta-analyses: a structural equation modeling approach. *Psychol Methods* 2014;19:211-29.
31. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT et al. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley, 2009.
32. Borenstein M, Higgins JPT, Hedges LV et al. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Syn Meth* 2017;8:5-18.
33. Furukawa TA. From effect size into number needed to treat. *Lancet* 1999;353:1680.
34. 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.
35. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta analyses. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:49-52.
36. Frank E, Prien RF, Jarrett RB et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
37. Johnsen TJ, Friborg O. The effects of cognitive behavioral therapy as an anti-depressive treatment is falling: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2015;141:747-68.

DOI:10.1002/wps.21069

# Efectos secundarios metabólicos en personas con esquizofrenia durante el tratamiento a medio y largo plazo con antipsicóticos: un metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados

Angelika Burschinski<sup>1</sup>, Johannes Schneider-Thoma<sup>1</sup>, Virginia Chiochia<sup>2,3</sup>, Kristina Schestag<sup>1</sup>, Dongfang Wang<sup>1</sup>, Spyridon Sifis<sup>1</sup>, Irene Bighelli<sup>1</sup>, Hui Wu<sup>1</sup>, Wulf-Peter Hansen<sup>4</sup>, Josef Priller<sup>1,5-7</sup>, John M. Davis<sup>8,9</sup>, Georgia Salanti<sup>2</sup>, Stefan Leucht<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; <sup>2</sup>Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>3</sup>Graduate School for Health Sciences, University of Bern, Bern, Switzerland; <sup>4</sup>BASTA - Bündnis für psychisch erkrankte Menschen, Munich, Germany; <sup>5</sup>University of Edinburgh and UK Dementia Research Institute, Edinburgh, UK; <sup>6</sup>Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>7</sup>Neuropsychiatrie, Charité Universitätsmedizin Berlin and German Center for Neurodegenerative Diseases, Berlin, Germany; <sup>8</sup>Psychiatric Institute, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA; <sup>9</sup>Maryland Psychiatric Research Center, Baltimore, MD, USA

*Los efectos secundarios metabólicos de los fármacos antipsicóticos pueden tener graves consecuencias para la salud y aumentar la mortalidad. Aunque las personas con esquizofrenia suelen tomar estos fármacos durante mucho tiempo, hasta ahora se han estudiado poco sus efectos metabólicos a medio y largo plazo. Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos secundarios metabólicos a medio y largo plazo de 31 antipsicóticos en personas con esquizofrenia mediante la aplicación de un metaanálisis en red bayesiano de efectos aleatorios. Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (hasta el 27 de abril de 2020) y en PubMed (hasta el 14 de junio de 2021). Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados abiertos y ciegos, publicados y no publicados, y con una duración del estudio >13 semanas, en los que se comparó cualquier antipsicótico en cualquier forma de administración con otro antipsicótico o con placebo en participantes con diagnóstico de esquizofrenia. El resultado primario fue el aumento de peso medido en kilogramos. Los resultados secundarios incluyeron "número de participantes con aumento de peso", glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, colesterol de lipoproteínas de alta densidad y triglicéridos. Se identificaron 137 ensayos elegibles (con 35.007 participantes) sobre 31 antipsicóticos, con una mediana de seguimiento de 45 semanas. La clorpromazina produjo el mayor aumento de peso (diferencia media con el placebo: 5,13 kg, IC 95%: 1,98 a 8,30), seguida de la clozapina (4,21 kg, IC 95%: 3,03 a 5,42), olanzapina (3,82 kg, IC 95%: 3,15 a 4,50) y zotepina (3,87 kg, IC 95%: 2,14 a 5,58). Los resultados no cambiaron sustancialmente en los análisis de sensibilidad y de metarregresión de red, aunque el diseño enriquecido, el patrocinio de la industria farmacéutica y el uso de datos de casos observados en lugar de datos por intención de tratar modificaron en cierta medida la diferencia media en el aumento de peso. Los antipsicóticos con mayor aumento de peso a menudo también se encontraban entre los fármacos con peor resultado en los parámetros de glucosa y lípidos en ayunas. La confianza en la evidencia varió de baja a moderada. En conclusión, los fármacos antipsicóticos difieren en su propensión a inducir efectos secundarios metabólicos durante el tratamiento a medio y largo plazo. Dado que la esquizofrenia suele ser un trastorno crónico, estos hallazgos deberían tenerse más en cuenta que los datos a corto plazo en la elección de fármacos.*

**Palabras clave:** Fármacos antipsicóticos, efectos secundarios metabólicos, aumento de peso, glucosa, colesterol, triglicéridos, clorpromazina, clozapina, olanzapina, zotepina, esquizofrenia.

(Burschinski A, Schneider-Thoma J, Chiochia V, Schestag K, Wang D, Sifis S, et al. Metabolic side effects in persons with schizophrenia during mid- to long-term treatment with antipsychotics: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2023;22:116–128)

Los fármacos antipsicóticos son el tratamiento básico de la esquizofrenia, porque son eficaces en los episodios agudos<sup>1</sup> y en la prevención de recaídas<sup>2</sup>. En consecuencia, muchas personas con esquizofrenia toman antipsicóticos durante años, o incluso de por vida<sup>3,4</sup>. Sin embargo, los antipsicóticos también tienen efectos secundarios considerables<sup>1</sup>. Los efectos secundarios metabólicos pueden manifestarse como aumento de peso, cambios en el metabolismo del colesterol y triglicéridos (dislipidemia) y desregulación de la homeostasis de la glucosa (resistencia a la insulina que acaba en diabetes)<sup>5</sup>. Se asocian a enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio e ictus<sup>6-8</sup>. Por lo tanto, es probable que los efectos secundarios metabólicos de los antipsicóticos contribuyan a un promedio de 14,5 años de reducción de la esperanza de vida en personas con esquizofrenia<sup>9</sup>. Además, el aumento de peso se asocia a una disminución de la calidad de vida<sup>10</sup> y a la no adherencia al tratamiento<sup>11,12</sup>, lo que se traduce en un mal resultado del tratamiento y en recaídas psicóticas.

Dado que los fármacos antipsicóticos no difieren mucho en eficacia<sup>13</sup>, las guías recomiendan que la elección del fármaco se base principalmente en sus efectos secundarios<sup>14,15</sup>. Recientemente, en un metaanálisis de redes se compararon los efectos metabólicos de 18 antipsicóticos durante el tratamiento agudo de la esquizofrenia

en estudios con una duración media del tratamiento de 6 semanas<sup>16</sup>. Sin embargo, los antipsicóticos también se utilizan para la prevención de recaídas, y las personas los toman durante lapsos de tiempo mucho más prolongados. Por lo tanto, el objetivo del actual metaanálisis en red fue investigar los efectos metabólicos a medio y largo plazo de estos fármacos en ensayos controlados aleatorizados (ECA). Dicho conocimiento debería ser muy relevante para la práctica clínica y contribuir a la elección personalizada de fármacos.

## MÉTODOS

### Criterios de inclusión y estrategia de búsqueda

Se informa de acuerdo con la declaración de extensión para metaanálisis en red de los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA, por sus siglas en inglés). El protocolo del estudio fue registrado en PROSPERO (número de registro: CRD42020175414) y publicado<sup>17</sup>.

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados de fármacos antipsicóticos a medio y largo plazo (>3 y >6 meses, respectivamente), siguiendo la clasificación del Grupo Cochrane de Esquizo-

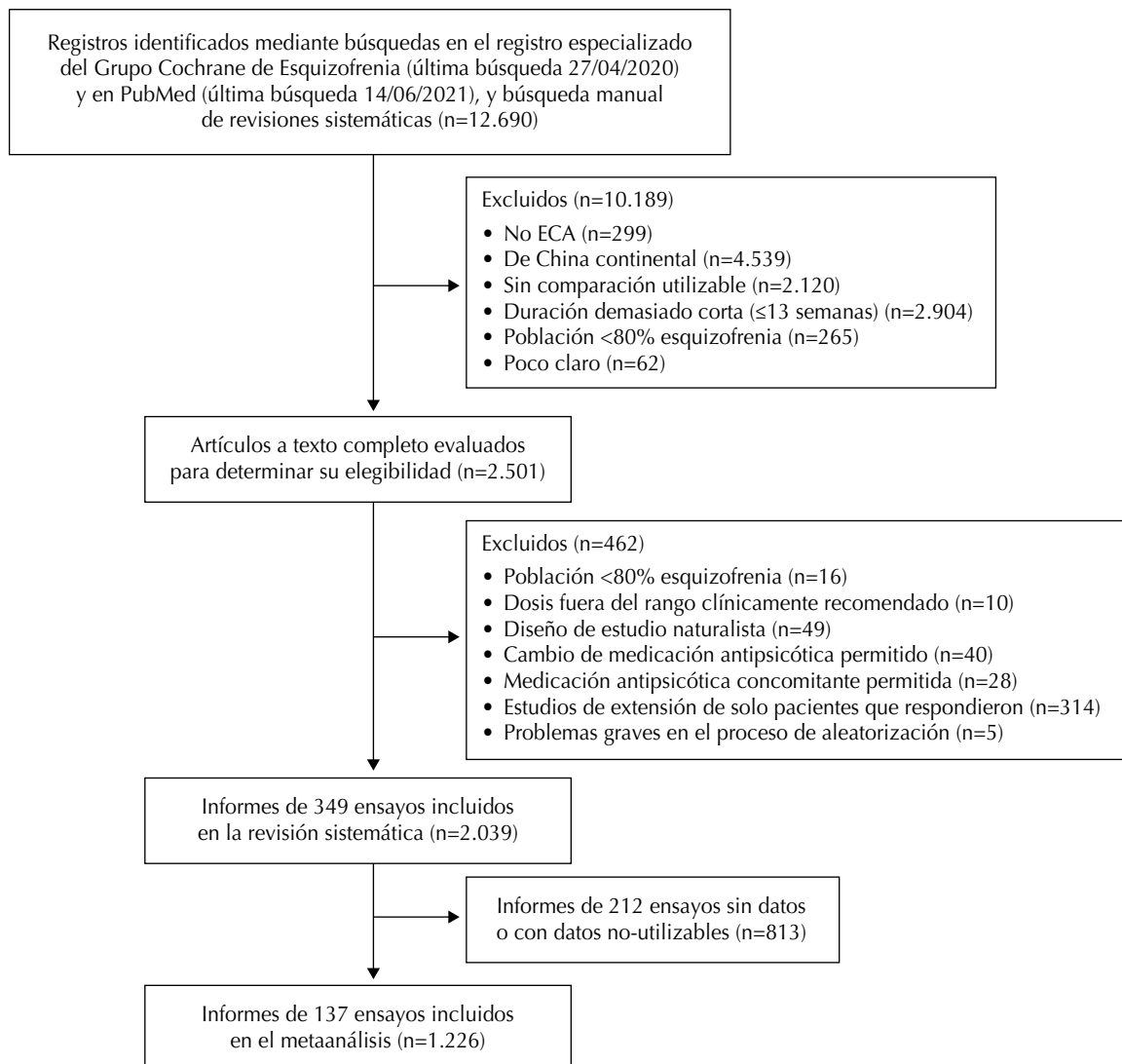
frenia<sup>18</sup>. Los ensayos se incluyeron independientemente de si tuvieron o no enmascaramiento y del ámbito del estudio. Sin embargo, se excluyeron los ensayos realizados en China continental debido a los problemas de calidad planteados<sup>19-21</sup>, y también se excluyeron los ensayos con un proceso de aleatorización con alto riesgo de sesgo. Además, se excluyeron los estudios de continuación en los que sólo podían participar las personas que habían respondido al ensayo principal, ya que esto corrompe la aleatorización.

Los estudios se incluyeron si al menos el 80% de los participantes en el ensayo tenían diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o esquizoafectivo, independientemente de los criterios diagnósticos. No hubo restricciones en cuanto al estadio de la enfermedad, edad, sexo u origen étnico de los participantes.

Se incluyeron todos los antipsicóticos de segunda generación (ASG) disponibles en Europa o EE.UU., y una selección de antipsicóticos de primera generación (APG) basada en una encuesta de expertos internacionales en esquizofrenia<sup>22</sup>, administrados en monoterapia, como amisulprida, aripiprazol, asenapina, benperidol, brexpiprazol, cariprazina, clorpromazina, clopentixol, clozapina, flupentixol, flufenazina, fluspirileno, haloperidol, iloperidona,

levomepromazina, loxapina, lumateperona, lurasidona, molindona, olanzapina, paliperidona, penfluridol, perazina, perfenazina, pimozida, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, ziprasidona, zotepina y zuclopentixol. Las formulaciones oral e inyectable de acción prolongada (LAI) de un compuesto se consideraron intervenciones terapéuticas diferentes, porque su perfil de efectos secundarios podía diferir debido a problemas de farmacocinética o de adherencia<sup>23,24</sup>, pero se combinaron en un análisis de sensibilidad *post-hoc*. Se incluyeron todos los brazos del estudio con dosis dentro del rango objetivo a máximo según el Estudio de Consenso Internacional sobre Dosificación de Antipsicóticos<sup>25</sup>. Solo se incluyeron dosis más bajas para poblaciones específicas, como individuos con primer episodio o síntomas principalmente negativos, para los que se recomiendan pautas de dosificación clínicamente diferentes.

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos Basados en Estudios del Grupo Cochrane de Esquizofrenia (recopilado mediante búsquedas mensuales en múltiples bases de datos electrónicas y registros de ensayos hasta el 27 de abril de 2020), PubMed (última actualización el 14 de junio de 2021) y revisiones sistemáticas rela-



**Figura 1** Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. ECA: ensayo controlado aleatorizado.

cionadas<sup>23,26-33</sup> (ver también información complementaria). Dos revisores (AB, DW) examinaron las búsquedas de forma independiente; en caso de desacuerdo, participó un tercer revisor (JS-T o SL).

## Resultados, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo del estudio

El resultado primario fue el aumento de peso en kilogramos (kg). Los criterios secundarios fueron el “número de participantes con aumento de peso” ( $\geq 7\%$  desde el inicio, preferible a otras definiciones) y las mediciones continuadas de glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos. Todos los resultados se extrajeron al final del estudio.

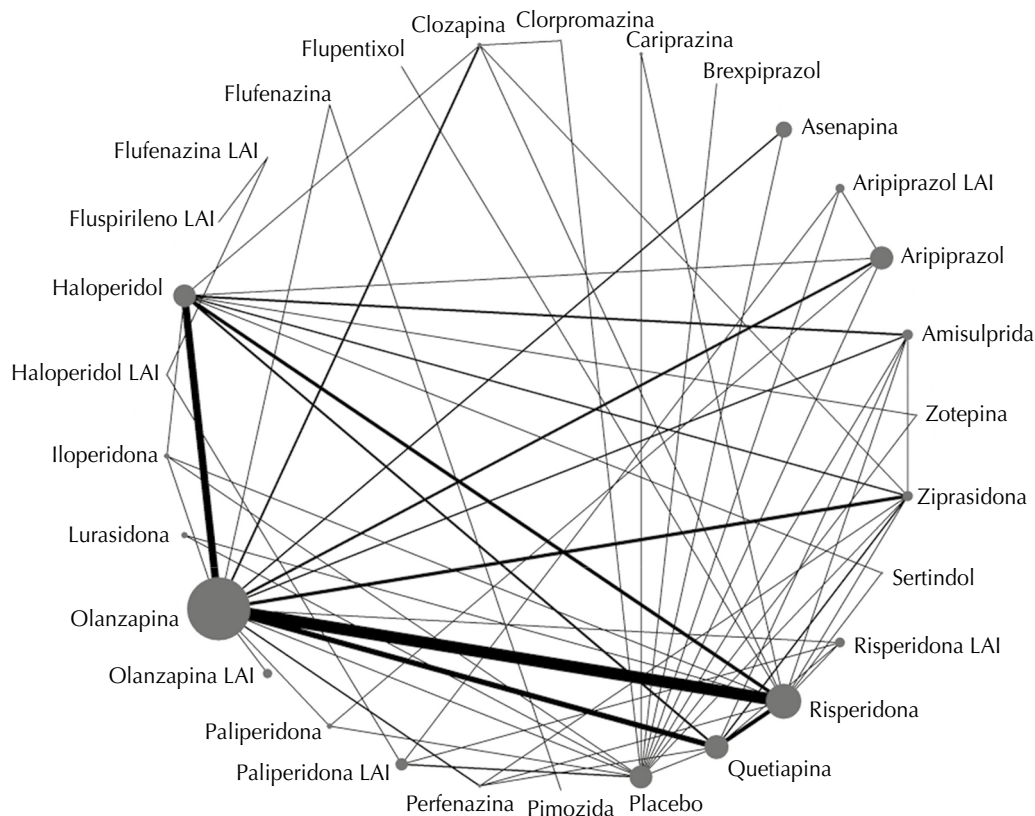
Siguiendo nuestro protocolo, también extrajimos datos para resultados notificados con poca frecuencia, como el índice de masa corporal, perímetro de la cintura, hemoglobina A1c (HbA1c), evaluación del modelo de homeostasis de resistencia a la insulina (HOMA-IR) e insulina, pero no se tuvieron en cuenta para análisis posteriores debido a la escasez de datos. Además, se extrajeron las características del estudio (duración del estudio, enmascaramiento, criterios utilizados para diagnosticar la esquizofrenia), características de la población (peso inicial, edad, sexo, origen étnico y exposición a antipsicóticos en el transcurso de la vida; si no se disponía de datos, se utilizó la duración de la enfermedad como sustitutivo) y las características del tratamiento (patrocinio de la compañía farmacéutica, dosis de antipsicóticos).

Dos revisores (AB, KS) extrajeron los datos de cada estudio incluido en formularios digitales específicamente personalizados en una base de datos de Microsoft Access y evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta de Riesgo de Sesgo 2 de Cochrane<sup>34</sup>. Las entradas conflictivas se detectaron automáticamente y se discutieron, en caso necesario, con un tercer revisor (JS-T o SL) o con los autores originales. AB y SL también se pusieron en contacto por correo electrónico con los autores originales y las empresas farmacéuticas responsables de los estudios incluidos publicados en los últimos 20 años para solicitar la información faltante.

## Síntesis de datos y evaluación de la confianza en la evidencia

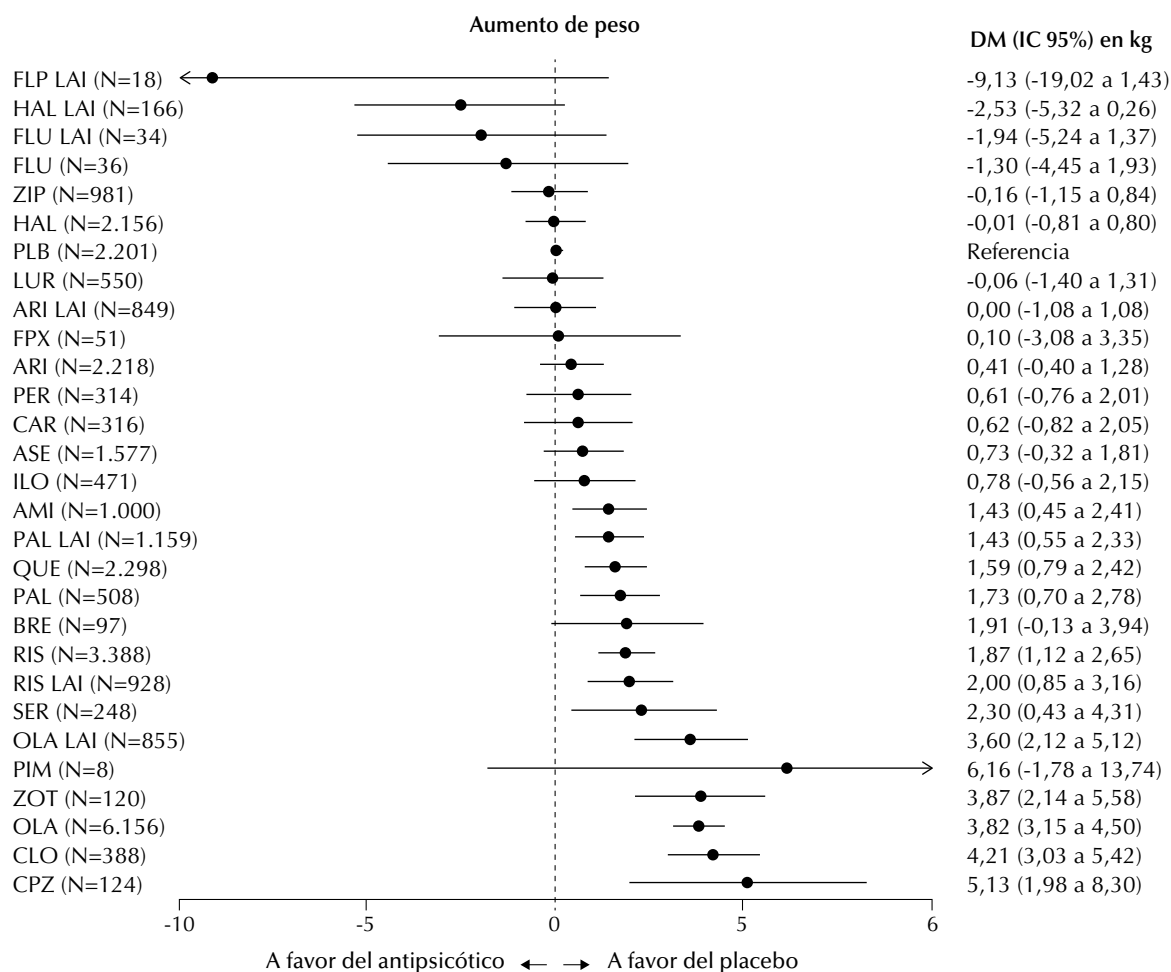
Los metaanálisis por pares se realizaron en un entorno frecuentista, mientras que los metaanálisis de redes se realizaron en un entorno bayesiano, ambos utilizando el modelo de efectos aleatorios. Se sintetizaron los resultados continuos mediante diferencias de medias (DM) y los resultados dicotómicos mediante *odds ratios* (OR), ambos presentados con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Para cada resultado, se asumió una varianza de heterogeneidad común ( $\tau^2$ ) en todas las comparaciones. La magnitud de la heterogeneidad se juzgó comparando  $\tau^2$  con su distribución empírica<sup>35,36</sup> y considerando la amplitud de los intervalos de predicción. La inconsistencia estadística se evaluó mediante la prueba SIDE para cada comparación<sup>37</sup> y la prueba de interacción diseño-por-tratamiento para la red general<sup>38</sup>.



**Figura 2** Diagrama de red del resultado primario “aumento de peso”. Las líneas unen los tratamientos que se compararon directamente en los ensayos. El grosor de las líneas corresponde al número de ensayos que evaluaron la comparación. El tamaño de los nodos corresponde al número de participantes asignados al tratamiento. LAI, inyectable de acción prolongada.





**Figura 3** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el resultado primario “aumento de peso”. Las estimaciones del metaanálisis de red del efecto del tratamiento de cada fármaco frente a placebo se presentan como diferencias de medias (DM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, CLO: clozapina, CPZ: clorpromazina, FLP: fluspirileno, FLU: flufenazina, FPX: flupentixol, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PER: perfenazina, PIM: pimozida, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona, ZOT: zotepina.

Con el fin de evaluar la plausibilidad de la hipótesis de transiti-  
 vidad, se comparó la distribución de las características clave de  
 los estudios agrupados por comparación. Para explorar las fuentes  
 de heterogeneidad e inconsistencia, también se planificaron meta-  
 regresiones de red para el peso inicial, edad, sexo, origen étnico,  
 exposición a antipsicóticos en el curso de la vida, patrocinio de  
 compañía farmacéutica y duración del estudio.

Se realizaron análisis de sensibilidad analizando solo los casos  
 observados y excluyendo los estudios sin doble ciego, estudios con  
 una evaluación global de alto riesgo de sesgo, estudios con diseño  
 enriquecido, estudios que no utilizaban criterios operacionalizados  
 para diagnosticar la esquizofrenia y estudios en los que los par-  
 ticipantes tenían una exposición previa mínima a antipsicóticos  
 (p. ej., niños y primer episodio). También se realizó un análisis  
*post-hoc* excluyendo las dosis en los extremos inferior y superior  
 del rango recomendado por el Estudio de Consenso Internacional  
 sobre Dosificación de Antipsicóticos<sup>25</sup>.

Para investigar la presencia de efectos de estudios pequeños  
 (potencialmente asociados con el sesgo de publicación), se realizó  
 –para el resultado primario– un gráfico de embudo ajustado por

comparación<sup>39</sup> y un gráfico de embudo mejorado de contorno de  
 todos los fármacos frente a placebo<sup>40</sup>.

Todos los análisis se realizaron en R. Llevamos a cabo metaanálisis bayesianos en redes utilizando el paquete BUGSnet<sup>41</sup>, y análisis de metarregresión en redes utilizando rutinas autoprogramadas con el paquete rjags<sup>42</sup>. Los metaanálisis frecuentistas de redes y por pares se realizaron con los paquetes netmeta y meta<sup>43,44</sup>. La confianza en las estimaciones del metaanálisis en red se evaluó para el resultado primario con el marco Confianza en el Metaanálisis de Redes (CINeMA)<sup>45</sup>.

## RESULTADOS

### Descripción de los estudios incluidos

Se identificaron 12.690 referencias. Tras el cribado de títulos y resúmenes, se evaluaron 2.501 artículos de texto completo y se incluyeron 2.039 informes de 349 ensayos (Figura 1).

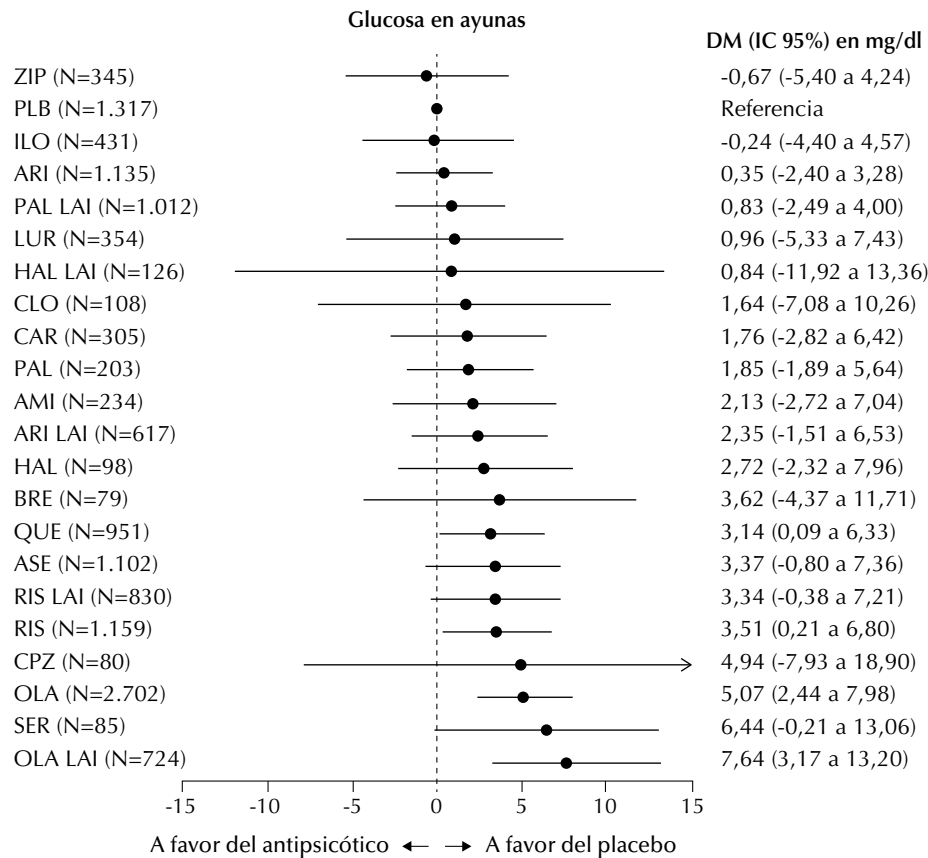
Se obtuvieron datos utilizables de 137 ensayos con 35.007 participantes y 31 antipsicóticos diferentes. La mediana de edad

Tabla 1 x Mapa de antipsicóticos clasificados según la alteración asociada en aumento de peso y parámetros metabólicos

	Aumento de peso	Glucosa en ayunas	Colesterol total	Colesterol LDL	Colesterol HDL	Triglicéridos
Flupirideno LAI	-9,13 (-19,02 a 1,43)	0,84 (-11,92 a 13,36)	7,68 (-3,09 a 18,90)	4,00 (-4,67 a 13,15)	0,49 (-2,08 a 3,04)	9,22 (-19,68 a 38,70)
Haloperidol LAI	-2,53 (-5,32 a 0,26)	-0,67 (-5,40 a 4,24)	-4,69 (-10,39 a 1,23)	-1,32 (-7,32 a 4,38)	-0,14 (-1,74 a 1,38)	-11,85 (-28,44 a 4,95)
Flufenazina LAI	-1,94 (-5,24 a 1,37)	2,72 (-2,32 a 7,96)	2,77 (-3,21 a 8,69)	1,49 (-14,95 a 20,28)	-1,58 (-9,94 a 5,91)	6,90 (-13,58 a 27,06)
Flufenazina	-1,30 (-4,45 a 1,93)	0	0	0	0	0
Ziprasidona	-0,16 (-1,15 a 0,84)	0,96 (-5,33 a 7,43)	3,88 (-3,11 a 11,07)	5,08 (-0,94 a 10,65)	0,70 (-0,97 a 2,54)	-13,09 (-33,06 a 7,51)
Haloperidol	-0,01 (-0,81 a 0,80)	2,35 (-1,51 a 6,53)	2,51 (-3,35 a 8,05)	0,60 (-4,06 a 5,49)	0,32 (-1,26 a 1,81)	-0,14 (-13,47 a 14,37)
Placebo	0	0	0	0	0	0
Lurasidona	-0,06 (-1,40 a 1,31)	0,35 (-2,40 a 3,28)	-0,75 (-4,90 a 3,21)	-1,92 (-5,64 a 1,96)	0,71 (-0,76 a 1,98)	-1,07 (-12,26 a 9,87)
Aripiprazol LAI	-0,00 (-1,08 a 1,08)	1,76 (-2,82 a 6,42)	4,46 (-3,72 a 12,73)	0,73 (-5,51 a 6,97)	-0,18 (-1,98 a 1,66)	8,79 (-20,83 a 39,49)
Flupentixol	0,10 (-3,08 a 3,55)	3,37 (-0,80 a 7,36)	4,86 (-1,25 a 11,32)	3,25 (-2,93 a 9,67)	-0,12 (-1,90 a 1,77)	4,22 (-14,87 a 22,67)
Aripiprazol	0,41 (-0,40 a 1,28)	-0,24 (-4,40 a 4,57)	-0,59 (-9,37 a 8,02)	2,36 (-3,70 a 7,67)	-0,33 (-1,80 a 1,27)	14,66 (-3,01 a 29,36)
Perfenazina	0,62 (-0,82 a 2,05)	2,13 (-2,72 a 7,04)	9,77 (-6,96 a 26,68)	9,72 (-6,90 a 26,88)	-5,24 (-8,94 a -2,05)	38,98 (12,66 a 66,49)
Cariprazina	0,73 (-0,32 a 1,81)	0,83 (-2,49 a 4,00)	3,31 (-1,18 a 8,13)	2,29 (-1,62 a 6,35)	-0,30 (-1,48 a 0,93)	-0,09 (-12,14 a 11,33)
Asenapina	0,78 (-0,56 a 2,15)	3,14 (0,09 a 6,33)	8,20 (3,33 a 13,30)	5,87 (1,33 a 10,51)	-1,59 (-2,91 a -0,27)	21,87 (7,79 a 35,81)
Iloperidona	1,43 (0,45 a 2,41)	1,85 (-1,89 a 5,64)	7,58 (2,21 a 13,17)	3,35 (-1,44 a 8,56)	0,15 (-1,42 a 1,75)	4,61 (-8,80 a 18,29)
Amisulprida	1,43 (0,55 a 2,33)	3,62 (-4,37 a 11,71)	-0,28 (-14,06 a 13,51)	2,18 (-9,70 a 14,08)	-1,31 (-4,31 a 1,70)	2,18 (-24,34 a 28,63)
Paliperidona LAI	1,59 (0,79 a 2,42)	3,51 (0,21 a 6,80)	3,62 (-0,93 a 8,28)	4,02 (-0,91 a 9,04)	-1,20 (-2,45 a 0,15)	2,88 (-10,54 a 16,07)
Quetiapina	1,73 (0,70 a 2,78)	3,34 (-0,38 a 7,21)	7,58 (2,33 a 12,90)	5,84 (0,49 a 11,38)	-0,17 (-1,61 a 1,40)	8,40 (-6,63 a 23,83)
Paliperidona	1,91 (-0,13 a 3,94)	6,44 (-0,21 a 13,06)	9,07 (-6,01 a 24,54)	6,91 (-5,68 a 19,49)	0,24 (-3,42 a 4,61)	8,79 (-18,02 a 35,51)
Brexipiprazol	1,87 (1,12 a 2,65)	7,64 (3,17 a 13,20)	12,02 (5,07 a 19,01)	9,59 (3,61 a 15,49)	-2,91 (-4,45 a -1,18)	20,46 (-0,40 a 41,68)
Risperidona	2,00 (0,85 a 3,16)	5,07 (2,44 a 7,98)	12,65 (8,73 a 16,51)	8,09 (4,32 a 11,89)	-2,59 (-3,71 a -1,44)	31,66 (20,32 a 42,84)
Sertindol	2,30 (0,43 a 4,31)	1,64 (-7,08 a 10,26)	15,83 (-2,44 a 32,73)			
Olanzapina LAI	3,60 (2,12 a 5,12)	4,94 (-7,93 a 18,90)	13,00 (-2,21 a 29,08)			
Pimozida	6,16 (-1,78 a 13,74)					
Zotepina	3,87 (2,14 a 5,58)					
Olanzapina	3,82 (3,15 a 4,50)					
Clozapina	4,21 (3,03 a 5,42)					
Clopromazina	5,13 (1,98 a 8,30)					

Valor SUCRA  0,5 0

Los números presentan las diferencias de medias (DM) con sus intervalos de confianza (IC) del 95% del metaanálisis de red en comparación con placebo. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) del resultado primario "aumento de peso". El gradiente de color de gris a blanco representa el valor SUCRA y los campos más oscuros indican mayor probabilidad de ser el peor fármaco. Las celdas vacías indican que no hay datos disponibles. LAI: inyectable de acción prolongada, LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad.



**Figura 4** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el resultado secundario “glucosa en ayunas”. Las estimaciones del metaanálisis de red del efecto del tratamiento de cada fármaco frente a placebo se presentan como diferencias de medias (DM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, CLO: clozapina, CPZ: clorpromazina, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona.

promedio de los participantes fue de 38,9 años (rango intercuartílico, IQR: 35,3-41,4); la mediana de duración del ensayo fue de 45 semanas (IQR: 26-52); la mediana del porcentaje de mujeres fue del 37% (IQR: 29-43); y el 70% (96 de 137) de los ensayos fueron doble ciego. No se observó evidencia clara de diferencias en las características de los estudios entre las comparaciones. Aunque el número de estudios por comparación fue pequeño, se consideró que no había violaciones claras del supuesto de transitividad (ver información complementaria).

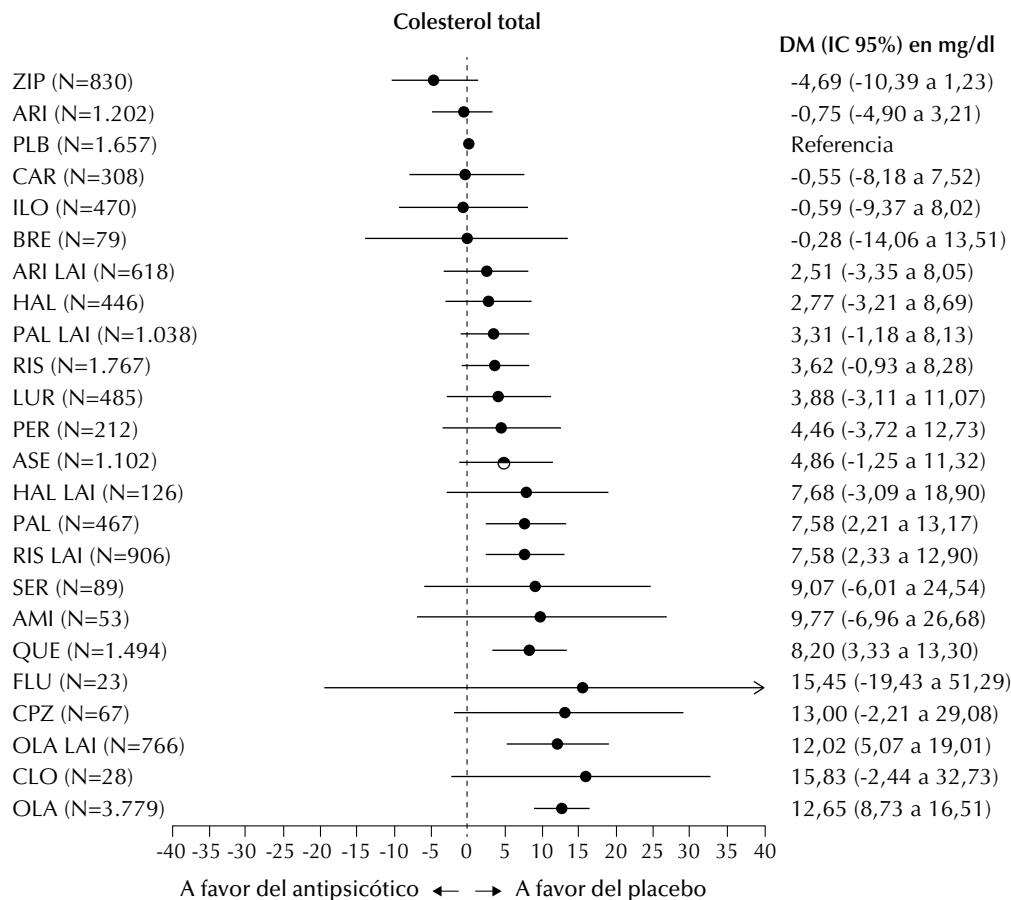
### Resultado primario: aumento de peso

Ciento diez ensayos sobre 28 antipsicóticos (N=29.215 participantes con un peso promedio inicial de 76,55 kg) contribuyeron al metaanálisis en red para el resultado primario (aumento de peso). El diagrama de red se muestra en la figura 2.

En la figura 3 se presentan las estimaciones de la red y los correspondientes IC del 95% para cada fármaco *versus* placebo. La medicación se administra por vía oral si no se indica lo contrario. La mayoría de fármacos se asociaron a mayor aumento de peso que el placebo. Los siguientes fármacos produjeron un aumento de peso promedio superior a 2 kg en comparación con el placebo: clorpromazina (DM: 5,13), clozapina (DM: 4,21), olanzapina oral/

LAI (DM: 3,82/3,60), zotepina (DM: 3,87), pimozida (DM: 6,16) y sertindol (DM: 2,30). Los siguientes fármacos produjeron en promedio entre 1 y 2 kg de aumento de peso por encima del placebo: risperidona LAI/oral (DM: 2,00/1,87), brexpiprazol (DM: 1,91), paliperidona oral/LAI (DM: 1,73/1,43), quetiapina (DM: 1,59) y amisulprida (DM: 1,43). Los siguientes medicamentos produjeron un aumento de peso promedio inferior a 1 kg en comparación con el placebo: iloperidona (DM: 0,78), asenapina (DM: 0,73), cariprazina (DM: 0,62), perfenazina (DM: 0,61) y aripiprazol (DM: 0,41). Los siguientes fármacos fueron similares al placebo: flupentixol (DM: 0,10), aripiprazol LAI (DM: 0,00), lurasidona (DM: -0,06), haloperidol (DM: -0,01) y ziprasidona (DM: -0,16). Tres medicamentos produjeron en promedio una pérdida de peso en comparación con placebo: fluspirileno LAI (DM: -9,13), haloperidol LAI (DM: -2,53) y flufenazina LAI/oral (DM: -1,94/-1,30). Sin embargo, sus IC del 95% eran amplios (es decir, las estimaciones eran imprecisas) e incluso incluían la posibilidad de un pequeño aumento de peso. Las DM entre fármacos y los resultados relevantes del metaanálisis por pares se proporcionan en la información complementaria.

No se encontró evidencia de inconsistencia (ver información complementaria). La desviación estándar de heterogeneidad común  $\tau$  fue de 0,82 para la DM y de 0,15 en la escala de diferencia de medias estandarizada (DME), que puede interpretarse como baja



**Figura 5** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el resultado secundario de “colesterol total”. Las estimaciones del metaanálisis de red del efecto del tratamiento de cada fármaco frente a placebo se presentan como diferencias de medias (DM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, CLO: clozapina, CPZ: clorpromazina, FLU: flufenazina, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PER: perfenazina, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona.

o moderada cuando se consideran distribuciones empíricas e intervalos de predicción (ver también información complementaria).

En las metarregresiones en red, se observó que la DM de cualquier antipsicótico *versus* placebo era en promedio 0,45 kg (IC 95%: 0,01-0,89) mayor en los brazos de estudio patrocinados que en los no patrocinados. El ajuste por el patrocinio de la empresa farmacéutica redujo la  $\tau$  común de 0,82 a 0,65. Otros posibles modificadores del efecto no mostraron un efecto claro (ver también información complementaria).

En los análisis de sensibilidad, cuando se excluyeron los estudios con diseño enriquecido, todos los antipsicóticos mostraron mayores DM (una media de 0,63 kg) en comparación con el análisis principal; y los casos observados (disponibles para 21 antipsicóticos) arrojaron diferencias más pronunciadas en las DM *versus* placebo, con un rango entre -10,63 y 6,42 kg (ver también información complementaria).

A pesar de estos efectos observados en los resultados del tratamiento, las clasificaciones se mantuvieron similares en todas las metarregresiones de redes y análisis de sensibilidad.

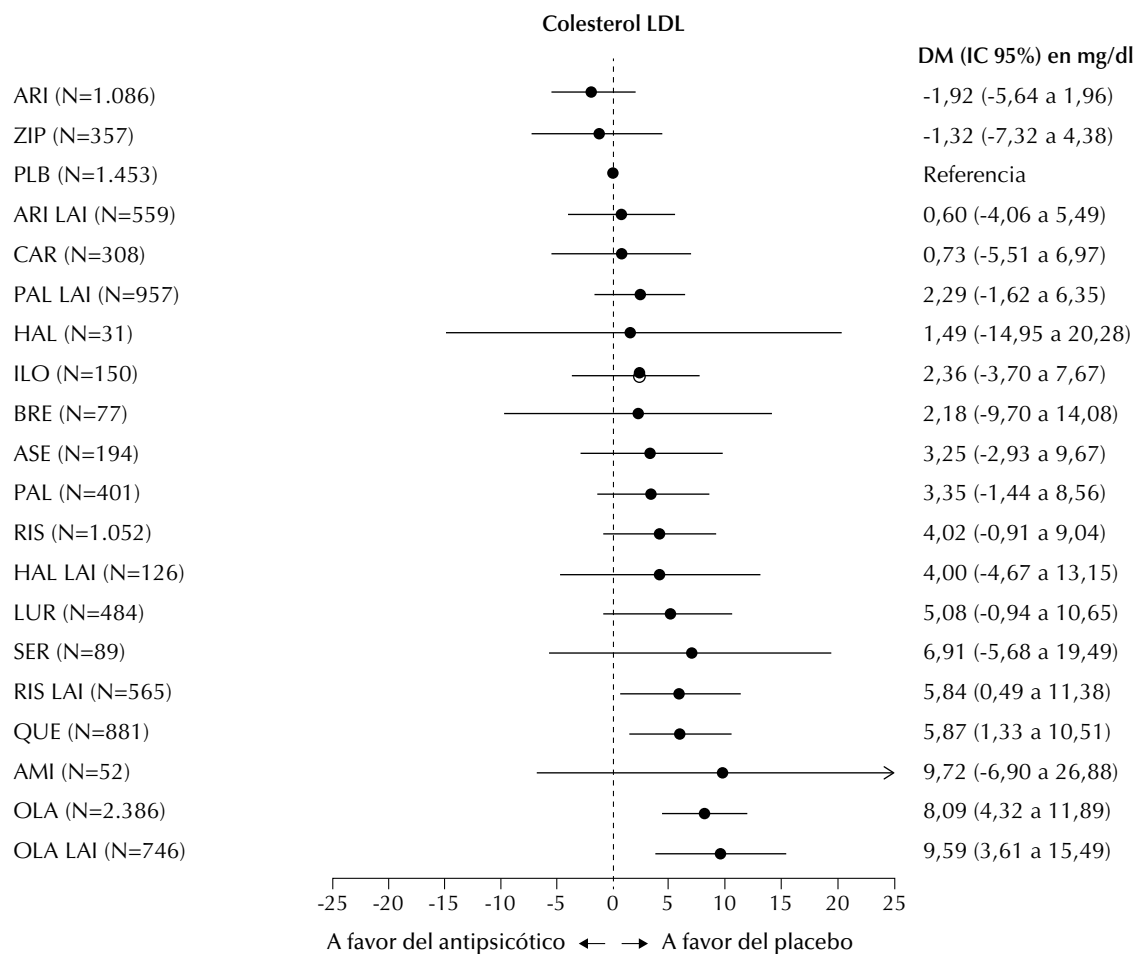
No se encontraron indicios claros de efectos de estudios pequeños ni de sesgo de publicación. El riesgo general de sesgo fue “algo preocupante” para el 72% (79 de 110) y “alto” para el 28%

(31 de 110) de los estudios. La confianza en las estimaciones del metaanálisis de red fue baja en 276, moderada en 123 y muy baja en 7 comparaciones (ver también información complementaria).

### Resultados metabólicos secundarios

Los resultados para el “número de participantes con aumento de peso” fueron muy similares al resultado primario “aumento de peso” (ver información complementaria). Para los resultados de lípidos y glucosa, se dispuso de menos datos para la mayoría de antipsicóticos, sin datos para la zotepina y los antipsicóticos más antiguos excepto haloperidol y perfenazina.

Los fármacos asociados a aumento de peso también se asociaron con frecuencia a peores resultados en los parámetros de glucosa y lípidos en ayunas (Tabla 1). Los rangos de las DM en mg/dl en comparación con placebo fueron los siguientes: de 7,64 (IC 95%: 3,17 a 13,20) para olanzapina LAI a -0,67 (IC 95%: -5,40 a 4,24) en el caso de ziprasidona en relación con la glucosa en ayunas (ver también Figura 4); de 12,65 (IC 95%: 8,73 a 16,51) para olanzapina a -4,69 (IC 95%: -10,39 a 1,23) para ziprasidona con respecto al colesterol total (ver también Figura 5); de 9,59 (IC 95%: 3,61 a



**Figura 6** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el resultado secundario “colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)”. Las estimaciones del metaanálisis de red del efecto del tratamiento de cada fármaco frente a placebo se presentan como diferencias de medias (DM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona.

15,49) para olanzapina LAI a -1,92 (IC 95%: -5,64 a 1,96) para aripiprazol con respecto al colesterol LDL (ver también Figura 6); de -5,24 (IC 95%: -8,94 a -2,05) para amisulprida a 0,71 (IC 95%: -0,76 a 1,98) para aripiprazol en relación con el colesterol HDL (ver también Figura 7); y de 38,98 (IC 95%: 12,66 a 66,49) para amisulprida a -11,85 (IC 95%: -28,44 a 4,95) para ziprasidona en relación con los triglicéridos (ver también Figura 8).

No se detectó evidencia de inconsistencia para el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL; hubo poca evidencia de inconsistencia para el “número de participantes con aumento de peso”, glucosa y triglicéridos en ayunas. La heterogeneidad para los resultados secundarios osciló entre baja y baja a moderada (ver información complementaria).

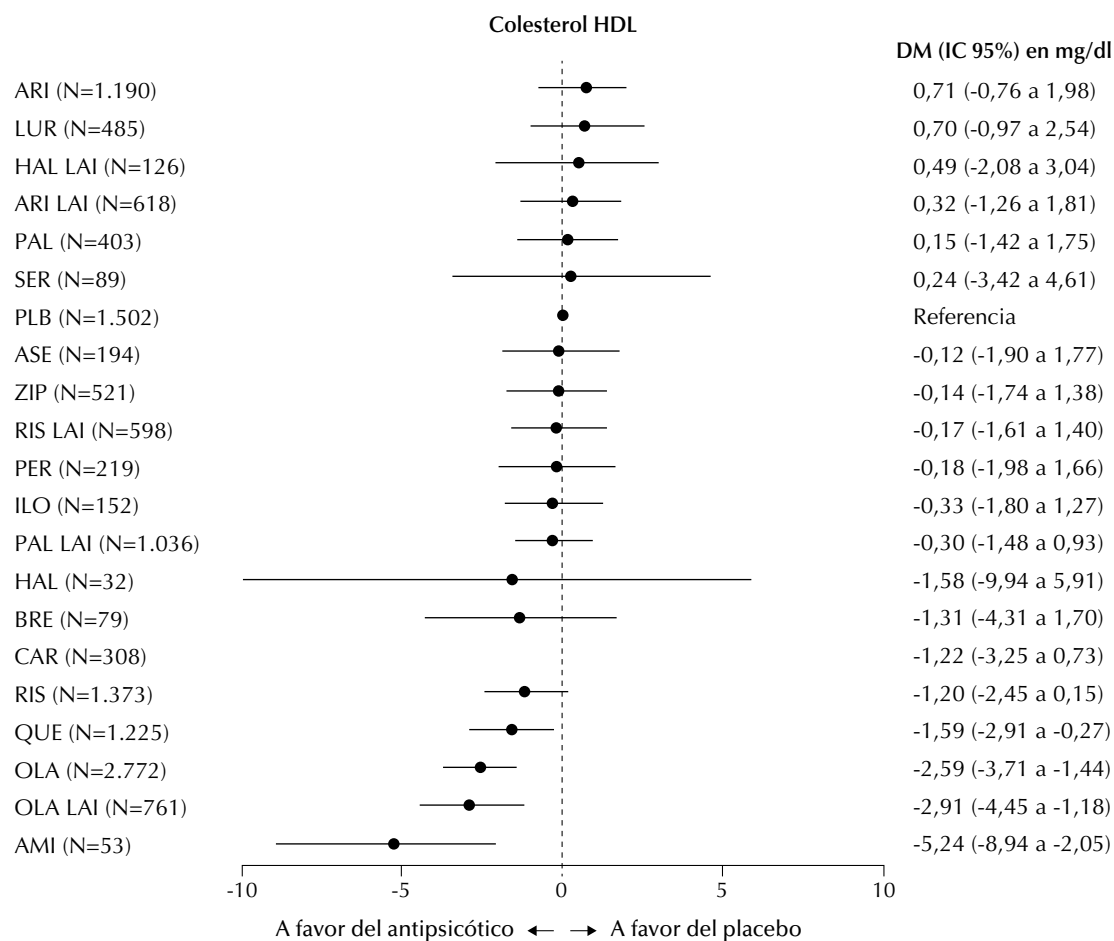
## DISCUSIÓN

Sintetizamos, por primera vez, la evidencia a medio y largo plazo (mediana: 45 semanas) sobre los efectos secundarios metabólicos de 31 antipsicóticos en personas con esquizofrenia, utilizando un metaanálisis de red basado en 137 ECA que incluyeron 35.007

participantes. Dado que los fármacos antipsicóticos suelen tomarse durante largos períodos de tiempo, nuestros resultados representan una información clínica más valiosa sobre estas consecuencias para la salud que análisis previos basados en estudios a corto plazo que, en promedio, solo duraron 6 semanas<sup>1,16</sup>.

Cada kilogramo de aumento de peso corporal (nuestro resultado primario) incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular en un 3,1%<sup>16,46</sup>. Se observó que los antipsicóticos difieren en su propensión a causar aumento de peso (Figura 3). En el caso de algunos antipsicóticos, el aumento de peso promedio fue equivalente al del placebo, en el sentido de que hubo una tendencia a la pérdida de peso (fluspirileno LAI, haloperidol LAI y oral, flufenazina LAI y oral, y ziprasidona) o un aumento de peso promedio de hasta 1 kg (lurasidona, aripiprazol LAI y oral, flupentixol, perfenazina, cariprazina, asenapina e iloperidona). Todos los intervalos de confianza de estos fármacos incluían cero, lo que indica que es posible cierta pérdida o aumento de peso.

Se observó un aumento de peso promedio de entre 1 y 2 kg en comparación con el placebo para amisulprida, paliperidona LAI y oral, quetiapina, brexpiprazol y risperidona oral y LAI. Se estimó un aumento de peso promedio superior a 2 kg en comparación con



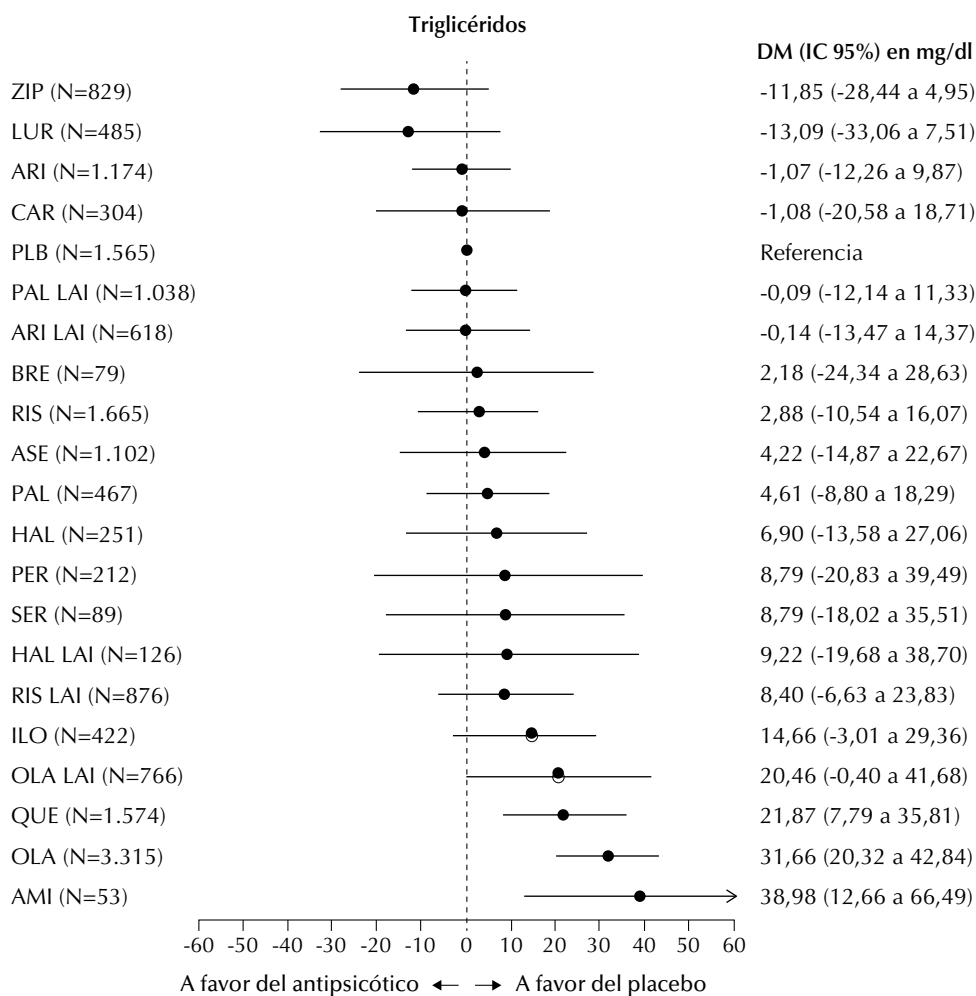
**Figura 7** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el resultado secundario “colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL)”. Las estimaciones del metaanálisis de red del efecto del tratamiento de cada fármaco frente a placebo se presentan como diferencias de medias (DM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PER: perfenazina, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona.

el placebo para sertindol, olanzapina LAI y oral, pimozida, zotepina, clozapina y clorpromazina. Estos fármacos con un aumento de peso sustancial también se asociaron con más alteraciones de glucosa y lípidos, siendo la olanzapina la que mostró las alteraciones más acentuadas. Cabe destacar que, en el caso de algunos fármacos, las estimaciones son muy inciertas debido al pequeño tamaño de las muestras, en particular en el caso de fluspirileno LAI y pimozida.

En las metarregresiones de red, no se encontró ningún efecto moderador para el peso inicial, sexo, edad y origen étnico. Los brazos de estudios patrocinados mostraron mayor aumento de peso en comparación con los no patrocinados, lo que no indica un sesgo por el patrocinio de la compañía farmacéutica, ya que el efecto no favorece a los fármacos patrocinados. No encontramos diferencias sustanciales entre las formulaciones orales y LAI, y la jerarquía en el análisis de sensibilidad que agrupaba las formulaciones orales y LAI fue similar a la del análisis principal (Figura 9). El haloperidol es una excepción, ya que la pérdida de peso se observó con su formulación LAI, mientras que la formulación oral fue neutra en cuanto al peso. Sin embargo, el haloperidol LAI sólo está relacionado con la red principal por un estudio con resultados extremos<sup>47</sup>,

lo que significa que para este fármaco, así como para flufenazina LAI y fluspirileno LAI, falta control por evidencia indirecta.

La clasificación de los antipsicóticos en todos los resultados fue comparable con resultados a corto plazo<sup>16</sup> (duración media del tratamiento: 6 semanas *vs.* 45 semanas aquí). En cuanto a los parámetros de glucosa y lípidos en ayunas, la magnitud del efecto también fue similar. Esto sugiere que los efectos sobre estos parámetros se producen rápidamente y luego permanecen estables. El aumento de peso fue más acentuado en nuestros datos a medio y largo plazo en comparación con los datos a corto plazo comunicados<sup>16</sup>, pero no tanto como se esperaba, observándose la mayor diferencia (aproximadamente +1 kg) para la olanzapina. Sin embargo, este resultado concuerda con los de otros estudios: en un metaanálisis por pares<sup>26</sup>, se observó un aumento de peso significativo después de 6 semanas solo para la olanzapina y los antipsicóticos de primera generación como grupo. En un estudio de cohortes basado en la población en atención primaria del Reino Unido, se observó mayor aumento de peso durante las primeras 6 semanas de tratamiento que en los 4 años siguientes. Por ejemplo, los hombres tratados con olanzapina (>5 mg/día) ganaron una media de 4,5 kg en las primeras seis semanas, pero sólo 1,4 kg a partir de entonces. En



**Figura 8** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el resultado secundario “triglicéridos”. Las estimaciones del metaanálisis de red del efecto del tratamiento de cada fármaco frente a placebo se presentan como diferencias de medias (DM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. El orden de los tratamientos es de acuerdo a la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA). LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PER: perfenazina, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona.

573 pacientes tratados con olanzapina durante una mediana de 2,5 años<sup>49</sup>, se observó un aumento de peso promedio de 6,26 kg, que se estabilizó a las 39 semanas (en comparación con los 3,82 kg de nuestro metaanálisis con 6.156 participantes en estudios tratados con olanzapina durante una mediana de 26 semanas). En conjunto, estos resultados sugieren que el aumento de peso inducido por los antipsicóticos se estanca con el tiempo<sup>5,48-51</sup>.

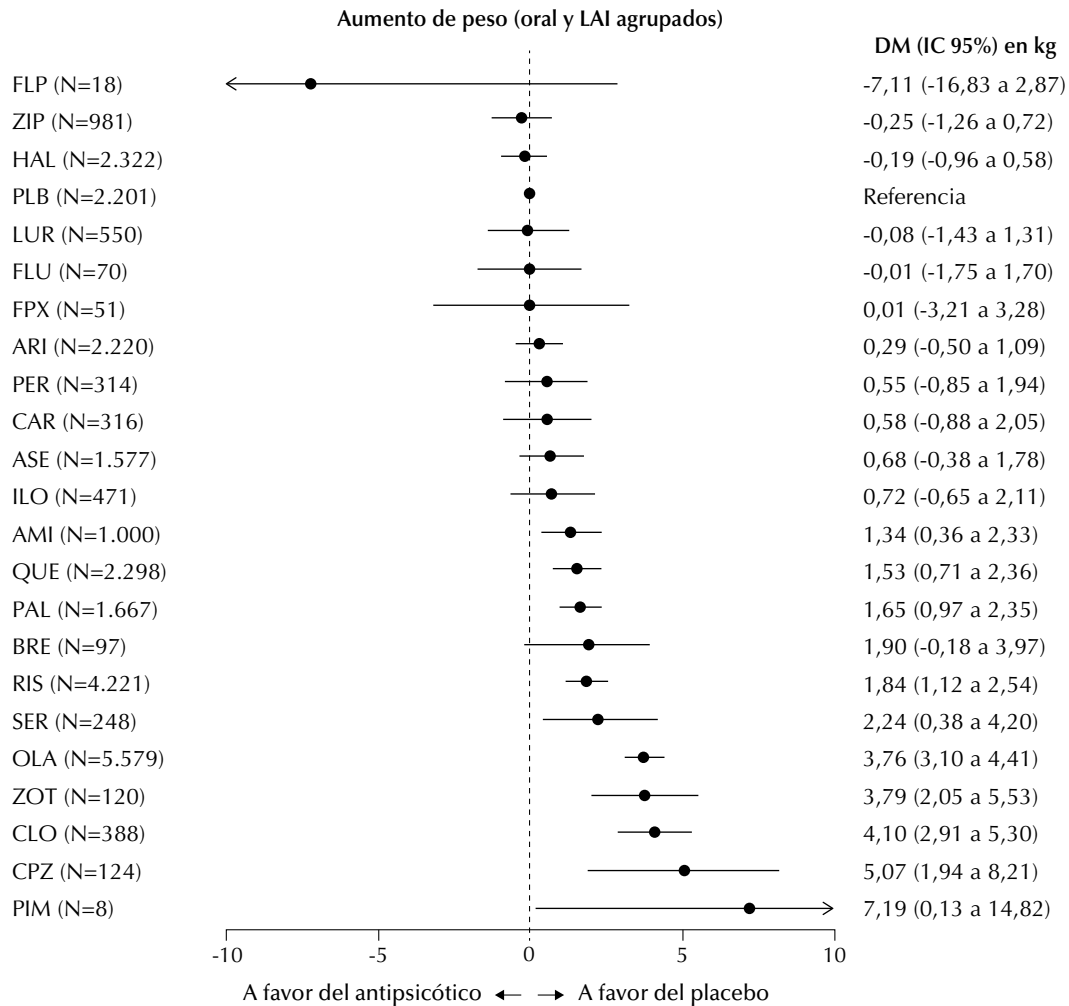
Es necesario tener en cuenta varias consideraciones y limitaciones a la hora de interpretar nuestros resultados. En primer lugar, existen datos indicativos de que las personas que nunca han recibido antipsicóticos son más vulnerables al aumento de peso<sup>26,52</sup>, pero sólo el 11% de nuestros estudios incluyeron participantes con una exposición previa mínima a antipsicóticos, aunque la exclusión de estos sujetos en un análisis de sensibilidad no modificó sustancialmente los resultados.

En segundo lugar, 140 estudios (más antiguos) sobre APG y 99 estudios sobre al menos un ASG cumplieron nuestros criterios de inclusión, pero no informaron sobre el aumento de peso. Esta falta de información llevó a rebajar la certeza de los resultados con CINeMA, independientemente del objetivo principal del estudio y

del año de publicación, aunque sin el protocolo original no podemos afirmar si estos resultados no se midieron o no se presentaron.

En tercer lugar, los diseños enriquecidos en los que los pacientes se estabilizan con el fármaco investigado antes de la aleatorización pueden dar lugar a efectos de techo. La exclusión de estos estudios (22/110, 20%) en un análisis de sensibilidad condujo a un aumento de peso medio de 0,63 kg más, con el resultado más extremo para iloperidona (1,97 kg *vs.* 0,78 kg en el análisis primario).

Por último, las elevadas tasas de deserción en los estudios a largo plazo son una de las principales preocupaciones (42% en este caso). El clásico método de la última observación considerada (LOCF) subestima el aumento de peso total, porque se utiliza la última medición antes de la deserción, lo que refleja un periodo de exposición más corto que la duración prevista del estudio. Modelos más sofisticados, como los modelos mixtos de medidas repetidas (MMRM), intentan implementar los datos que faltan (utilizados por 6/110 estudios incluidos aquí). En nuestro análisis de sensibilidad, que incluye sólo los casos observados, los antipsicóticos con aumento de peso sustancial en el análisis primario tuvieron un efecto algo más pronunciado. No obstante, este análisis no puede



**Figura 9** Diagrama de bosque de fármacos antipsicóticos *versus* placebo para el análisis de sensibilidad *post hoc* sobre el aumento de peso agrupando las formulaciones inyectables de acción prolongada (LAI) y orales. DM: diferencia de medias, IC 95%: intervalo de confianza (IC) del 95%, LAI: inyectable de acción prolongada, AMI: amisulprida, ARI: aripiprazol, ASE: asenapina, BRE: brexpiprazol, CAR: cariprazina, CLO: clozapina, CPZ: clorpromazina, FLP: fluspirileno, FLU: flufenazina, FPX: flupentixol, HAL: haloperidol, ILO: iloperidona, LUR: lurasidona, OLA: olanzapina, PAL: paliperidona, PER: perfenazina, PIM: pimozida, PLB: placebo, QUE: quetiapina, RIS: risperidona, SER: sertindol, ZIP: ziprasidona, ZOT: zotepina.

tener en cuenta a los pacientes que abandonaron el estudio debido al aumento de peso.

Concluimos que los antipsicóticos difieren claramente en el aumento de peso y los parámetros metabólicos en el tratamiento a medio y largo plazo. La magnitud de las diferencias en los parámetros de glucosa y lípidos en ayunas fue aproximadamente la misma que la comunicada anteriormente para los estudios a corto plazo, lo que sugiere que estos efectos se producen rápidamente. Las diferencias en el aumento de peso fueron más pronunciadas en comparación con datos a corto plazo previamente publicados. Sin embargo, la evidencia general parece sugerir que el aumento de peso es más pronunciado al principio del tratamiento y luego permanece algo estable. Se necesitan estudios a largo plazo con participantes que inicialmente no hayan recibido antipsicóticos.

Aunque los resultados fueron robustos frente a varios posibles factores de confusión, hubo una variabilidad interindividual sustancial, que podría explorarse mediante un metaanálisis de datos de participantes individuales, y que debería tenerse en cuenta en las decisiones de tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania (subvención n° FKZ 01KG1904). V. Chiocchia y G. Salanti han recibido apoyo de la Fundación Nacional de Ciencias de Suiza (subvención n.° 179185). Las fuentes de financiación no desempeñaron ningún papel en el diseño ni en la realización del estudio, ni en la preparación, aprobación y decisión de presentar el manuscrito. Los autores dan las gracias a F. Shokraneh, quien realizó la primera búsqueda bibliográfica, a F. Krayer por su apoyo técnico, y a todos los autores de los estudios incluidos, en particular a R. Emsley, Y. Koshikawa, L. San y G.D. Kotzalidis, así como a Janssen/Johnson & Johnson (a través del proyecto YODA n° 2020-4517), Eli Lilly, Vanda y Gedeon Richter, por proporcionar datos adicionales. La interpretación y presentación de los datos son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente las opiniones de las agencias que comparten los datos. A. Burschinski y J. Schneider-Thoma han contribuido a partes iguales en este trabajo. Puede obtener información



complementaria sobre el estudio en [https://ebmpp.org/fileadmin/resources/files/Appendix\\_Metabolic.pdf](https://ebmpp.org/fileadmin/resources/files/Appendix_Metabolic.pdf).

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- De Hert M, Sermon J, Geerts P et al. The use of continuous treatment versus placebo or intermittent treatment strategies in stabilized patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with first- and second-generation antipsychotics. *CNS Drugs* 2015;29:637-58.
- Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H et al. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* 2012;134:219-25.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:114-26.
- Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:943162.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardio-vascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017;16:163-80.
- Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017;4:295-301.
- Allison DB, Mackell JA, McDonnell DD. The impact of weight gain on quality of life among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2003;54:565-7.
- Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1121-8.
- Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;66:51-7.
- Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;100:20-38.
- National Collaborating Centre for Mental Health. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- American Psychiatric Association. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2020.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:64-77.
- Schneider-Thoma J, Kapfhammer A, Wang D et al. Metabolic side effects of antipsychotic drugs in individuals with schizophrenia during medium- to long-term treatment: protocol for a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev* 2021;10:214.
- Cochrane Schizophrenia. <https://schizophrenia.cochrane.org/>.
- Tong Z, Li F, Ogawa Y et al. Quality of randomized controlled trials of new generation antidepressants and antipsychotics identified in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI): a literature and telephone interview study. *BMC Med Res Methodol* 2018;18:96.
- Woodhead M. 80% of China's clinical trial data are fraudulent, investigation finds. *BMJ* 2016;355:i5396.
- Parry J. China vows to clamp down on academic fraud amid medical journal scandal. *BMJ* 2017;357:j2970.
- Leucht S, Davis JM. Which first-generation antipsychotics should be "repurposed" for the treatment of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022;272:1-3.
- Misawa F, Kishimoto T, Hagi K et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res* 2016;176:220-30.
- Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. *Trends Mol Med* 2011;17:97-107.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H et al. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-93.
- Bak M, Fransen A, Janssen J et al. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e94112.
- Zhang J-P, Gallego JA, Robinson DG et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:1205-18.
- Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H et al. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *NPJ Schizophr* 2018;4:12.
- Barton BB, Segger F, Fischer K et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:295-314.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123:225-33.
- Pagsberg AK, Tarp S, Glintborg D et al. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:191-202.
- De Hert M, Yu W, Detraux J et al. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:733-59.
- Zhang Y, Liu Y, Su Y et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:373.
- Sterne JAC, Savovic J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;2:14898.
- Turner RM, Jackson D, Wei Y et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med* 2015;34:984-98.
- Rhodes KM, Turner RM, Higgins JPT. Predictive distributions were developed for the extent of heterogeneity in meta-analyses of continuous outcome data. *J Clin Epidemiol* 2015;68:52-60.
- Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
- Higgins JPT, 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.
- Chaimani A, Salanti G. Using network meta-analysis to evaluate the existence of small-study effects in a network of interventions. *Res Synth Methods* 2012;3:161-76.
- Peters JL, Sutton AJ, Jones DR et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol* 2008;61:991-6.
- Béliveau A, Boyne DJ, Slater J et al. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:196.
- Plummer M. JAGS: a program for analysis of Bayesian graphical models using Gibbs sampling. Presented at the 3rd International Workshop on Distributed Statistical Computing, Vienna, March 2003.
- Rücker G, König J, Efthimiou O et al. Package 'netmeta': network meta-analysis using frequentist methods. <https://cran.r-project.org/web/packages/netmeta/netmeta.pdf>.
- Schwarzer G. Package 'meta': general package for meta-analysis. <https://cran.r-project.org/web/packages/meta/meta.pdf>.
- 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.
- Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995;273:461-5.
- McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1978-87.
- Bazo-Alvarez JC, Morris TP, Carpenter JR et al. Effects of long-term antipsychotics treatment on body weight: a population-based cohort study. *J Psychopharmacol* 2020;34:79-85.
- Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA et al. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62:92-100.

50. Millen BA, Campbell GM, Beasley CM. Weight changes over time in adults treated with the oral or depot formulations of olanzapine: a pooled analysis of 86 clinical trials. *J Psychopharmacol* 2011;25:639-45.
51. Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G et al. Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: the first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17:41-51.
52. Alvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B et al. Antipsychotic-induced weight gain in chronic and first-episode psychotic disorders: a systematic critical reappraisal. *CNS Drugs* 2008;22:547-62.

DOI:10.1002/wps.21036

# Biomarcadores candidatos para el diagnóstico de trastornos del neurodesarrollo en niños y adolescentes: una revisión sistemática

Samuele Cortese<sup>1-5</sup>, Marco Solmi<sup>1,6-9</sup>, Giorgia Michellini<sup>10,11</sup>, Alessio Bellato<sup>12</sup>, Christina Blanner<sup>13</sup>, Andrea Canozzi<sup>14</sup>, Luis Eudave<sup>15</sup>, Luis C. Farhat<sup>16</sup>, Mikkel Højlund<sup>17,18</sup>, Ole Köhler-Forsberg<sup>19,20</sup>, Douglas Teixeira Leffa<sup>21,22</sup>, Christopher Rohde<sup>20,23</sup>, Gonzalo Salazar de Pablo<sup>24-27</sup>, Giovanni Vita<sup>14</sup>, Rikke Wesselhoeft<sup>18,28</sup>, Joanna Martin<sup>29</sup>, Sarah Baumeister<sup>30</sup>, Natali S. Bozhilova<sup>24,31</sup>, Christina O. Carlisi<sup>32</sup>, Virginia Carter Leno<sup>33</sup>, Dorothea L. Floris<sup>34,35</sup>, Nathalie E. Holz<sup>30,35-37</sup>, Eline J. Kraaijevanger<sup>30</sup>, Seda Sacu<sup>30</sup>, Isabella Vainieri<sup>38</sup>, Giovanni Ostuzzi<sup>14</sup>, Corrado Barbui<sup>14</sup>, Christoph U. Correll<sup>9,39-41</sup>

<sup>1</sup>Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>2</sup>Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>3</sup>Solent NHS Trust, Southampton, UK; <sup>4</sup>Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York University Child Study Center, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>7</sup>Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; <sup>8</sup>Ottawa Hospital Research Institute (OHRI) Clinical Epidemiology Program, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>9</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; <sup>10</sup>Department of Biological & Experimental Psychology, School of Biological and Behavioral Sciences, Queen Mary University of London, London, UK; <sup>11</sup>Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California Los Angeles (UCLA), Los Angeles, CA, USA; <sup>12</sup>School of Psychology, University of Nottingham, Semenyih, Malaysia; <sup>13</sup>Mental Health Center, Glostrup, Copenhagen University Hospital - Mental Health Services CPH, Copenhagen, Denmark; <sup>14</sup>Department of Neuroscience, Biomedicine, and Movement Sciences, Section of Psychiatry, University of Verona, Verona, Italy; <sup>15</sup>Facultad de Educación y Psicología, Universidad de Navarra, Pamplona, España; <sup>16</sup>Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>17</sup>Department of Psychiatry Aabenraa, Mental Health Services in the Region of Southern Denmark, Aabenraa, Denmark; <sup>18</sup>Clinical Pharmacology, Pharmacy, and Environmental Medicine, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>19</sup>Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital - Psychiatry, Aarhus, Denmark; <sup>20</sup>Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; <sup>21</sup>ADHD Outpatient Program & Development Psychiatry Program, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; <sup>22</sup>Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; <sup>23</sup>Department of Affective Disorders, Aarhus University Hospital - Psychiatry, Aarhus, Denmark; <sup>24</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>25</sup>Child and Adolescent Mental Health Services, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>26</sup>Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>27</sup>Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, España; <sup>28</sup>Child and Adolescent Mental Health Odense, Mental Health Services in the Region of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>29</sup>MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK; <sup>30</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, Central Institute of Mental Health, University of Heidelberg, Mannheim, Germany; <sup>31</sup>School of Psychology, University of Surrey, Guilford, UK; <sup>32</sup>Division of Psychology and Language Sciences, University College London, London, UK; <sup>33</sup>Department of Biostatistics and Health Informatics, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>34</sup>Department of Psychology, University of Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>35</sup>Donders Institute for Brain, Cognition, and Behavior, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; <sup>36</sup>Department for Cognitive Neuroscience, Radboud University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; <sup>37</sup>Institute of Medical Psychology and Medical Sociology, University Medical Center Schleswig Holstein, Kiel University, Kiel, Germany; <sup>38</sup>Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; <sup>39</sup>Psychiatry Research, Northwell Health, Zucker Hillside Hospital, New York, NY, USA; <sup>40</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine, Hempstead, NY, USA; <sup>41</sup>Center for Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA

*Los trastornos del neurodesarrollo –incluidos el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista, trastornos de la comunicación, discapacidad intelectual, trastornos motores, trastornos específicos del aprendizaje y trastornos por tics– se manifiestan en una fase temprana del desarrollo. Unos biomarcadores válidos, fiables y ampliamente utilizables que apoyen un diagnóstico oportuno de estos trastornos serían muy relevantes desde el punto de vista clínico y de salud pública. Hemos realizado la primera revisión sistemática de estudios sobre biomarcadores candidatos para el diagnóstico de estos trastornos en niños y adolescentes. Realizamos búsquedas de términos relacionados con biomarcadores en las bases de datos Medline y Embase + Embase Classic hasta el 6 de abril de 2022, y se llevaron a cabo búsquedas específicas adicionales de estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y estudios de neuroimágenes o neurofisiológicos realizados por consorcios internacionales. Consideramos que un biomarcador candidato era prometedor si se informaba de él en al menos dos estudios independientes que proporcionaran evidencia de sensibilidad y especificidad de al menos el 80%. Tras analizar 10.625 referencias, se seleccionaron 780 estudios (374 bioquímicos, 203 de neuroimagen, 133 neurofisiológicos y 65 neuropsicológicos, y cinco GWAS), con un total aproximado de 120.000 casos y 176.000 controles. Aunque la mayoría de los estudios se centraban simplemente en asociaciones, no pudimos encontrar ningún biomarcador para el que hubiera evidencia –de dos o más estudios de grupos de investigación independientes, con resultados que fueran en la misma dirección– de especificidad y sensibilidad de al menos el 80%. Otras métricas importantes para evaluar la validez de un biomarcador candidato, como el valor predictivo de un resultado positivo y el valor predictivo de un resultado negativo, se comunicaron con poca frecuencia. Entre las limitaciones de los estudios actualmente disponibles se incluyen el tamaño en su mayoría reducido de las muestras, la heterogeneidad de los enfoques y los objetivos de los biomarcadores candidatos, la excesiva atención prestada a firmas de biomarcadores individuales en lugar de conjuntos y la consideración incompleta de posibles factores de confusión. Los futuros enfoques multivariantes y multinivel pueden ser los más adecuados para encontrar biomarcadores candidatos válidos, que luego tendrán que ser validados en muestras externas e independientes y, lo que es más importante, probados en términos de viabilidad y rentabilidad, antes de que puedan ser implementados en la práctica clínica diaria.*

**Palabras clave:** Marcadores biológicos, trastornos del neurodesarrollo, TDAH, trastorno del espectro autista, trastornos de la comunicación, discapacidad intelectual, trastornos motores, trastornos específicos del aprendizaje, trastornos por tics, estudios de asociación del genoma completo, neuroimagen, neurofisiología.

*(Cortese S, Solmi M, Michellini G, Bellato A, Blanner C, Canozzi A, et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. World Psychiatry 2023;22:129–149)*

Las limitaciones relacionadas con la naturaleza subjetiva de los diagnósticos psiquiátricos han impulsado, en las últimas décadas, varias líneas de investigación dirigidas a identificar biomarcadores válidos que puedan ayudar en el diagnóstico, predicción, pronóstico y tratamiento de los trastornos mentales.

Según el Grupo de Trabajo sobre Biomarcadores de la *Food and Drug Administration* (FDA) y el *National Institute of Health* (NIH) de EE.UU., un biomarcador se define como “una característica que se mide como indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención”<sup>1</sup>. En función de su principal aplicación clínica, los biomarcadores pueden agruparse como a) *diagnósticos*, utilizados para detectar o confirmar una enfermedad o un trastorno médico o para identificar subtipos homogéneos de la enfermedad; b) de *seguimiento*, para monitorizar el estado de una enfermedad y la respuesta a un tratamiento; c) *farmacodinámicos*, para evaluar la respuesta a una intervención clínica; d) *predictivos*, para predecir la probabilidad de desarrollar algún efecto tras una intervención clínica; e) *pronósticos*, para identificar la probabilidad de presentar un evento clínico en individuos con una enfermedad o un trastorno clínico; f) de *seguridad*, para evaluar la probabilidad de presentar un evento adverso tras una intervención; y g) de *susceptibilidad/riesgo*, para cuantificar el riesgo que tiene un individuo de desarrollar una enfermedad o trastorno médico<sup>2</sup>.

Los biomarcadores válidos y utilizables a escala, si se identifican, esperan permitir la aplicación clínica de la medicina de precisión en psiquiatría<sup>2-7</sup>, mediante la cual: a) los pacientes individuales recibirían el diagnóstico correcto y, por tanto, el tratamiento adecuado, con mayor rapidez; b) se les asignarían con mayor precisión los tratamientos a los que es más probable que respondan; c) el tratamiento podría iniciarse antes de que los síntomas alcancen un nivel grave y/o conduzcan a una disfunción, aumentando así la probabilidad de una recuperación acelerada; d) los clínicos podrían identificar con más facilidad quién tiene mayor riesgo de recaída y recurrencia.

Sin embargo, el camino para identificar una característica biológica como biomarcador válido en entornos clínicos reales es largo y debe seguir unos pasos rigurosos. En primer lugar, el biomarcador tiene que ser *sensible*, es decir, identificar con precisión como positivos a los individuos que tienen el resultado de interés, y *específico*, es decir, designar con precisión como negativos a los individuos que no tienen el resultado de interés. Aunque no existen puntos de referencia establecidos para estas métricas, las medidas cuantitativas que permiten una precisión diagnóstica de al menos 80% de sensibilidad y 80% de especificidad suelen considerarse clínicamente útiles<sup>8</sup>.

El informe de consenso del Grupo de Trabajo sobre Marcadores por Neuroimágenes de Trastornos Psiquiátricos de la American Psychiatric Association (APA) sugirió que un biomarcador prometededor debería contar con dos o más estudios independientes bien potenciados que aportasen evidencia de sensibilidad y especificidad de al menos 80%<sup>9</sup>. Además, un biomarcador tendría que: a) tener un buen *valor predictivo positivo* (VPP), que se refiere a la proporción de individuos que tienen el resultado de interés entre los que dieron positivo; b) tener un buen *valor predictivo negativo* (VPN), que indica la proporción de individuos que no tienen el resultado de interés entre los que dieron negativo; c) tener buena *validez interna*, es decir, medir la característica deseada de forma no sesgada, sin influencia relevante de factores de confusión; d) ser *externamente válido*, de modo que los resultados de los estudios que evalúan el biomarcador candidato sean generalizables a la población de interés

en entornos clínicos reales; y e) ser fiable, en términos de *fiabilidad test-retest* (es decir, ser consistente consigo mismo cuando se mide en varias ocasiones) y *fiabilidad entre evaluadores* (es decir, ser consistente cuando se mide a través de diferentes evaluadores)<sup>10</sup>. Además, un biomarcador debe cambiar de forma dinámica y fiable en relación con el progreso o cambio del estado clínico<sup>2</sup>.

Por lo tanto, los pasos para el descubrimiento de biomarcadores deben incluir una fase inicial en la que se identifique una cuestión clínicamente relevante; una fase en que se pruebe la validez interna, descartando el posible papel de factores de confusión; una fase posterior en que se pruebe la validez externa, evaluando el VPP y el VPN en muestras independientes y específicas; y una última fase en que se pruebe el biomarcador para evaluar si aporta un beneficio significativo en relación con la práctica clínica estándar, con un número aceptable necesario para evaluar (NNE) y un número necesario para tratar (NNT), es decir, el número de individuos que deben ser evaluados o tratados para beneficiar a un individuo adicional en comparación con los que no son evaluados ni tratados. Fundamentalmente, esta última fase también debe evaluar si el biomarcador es rentable en relación con la práctica estándar<sup>10</sup>.

Basándose en el solapamiento fisiopatológico entre trastornos, se ha sugerido que al menos algunos de los biomarcadores candidatos pueden tener una naturaleza transdiagnóstica entre trastornos de salud mental<sup>11</sup>. Sin embargo, al menos en el caso de algunos biomarcadores periféricos, es posible que su naturaleza transdiagnóstica esté relacionada con el estrés crónico o la carga alostática asociada a diversos trastornos psiquiátricos<sup>12</sup>. La noción de *transdiagnosticidad de los biomarcadores periféricos* se ha visto respaldada por una revisión sistemática que muestra que, de las seis moléculas más comúnmente conocidas como “biomarcadores” en los estudios de esquizofrenia, trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar, cinco –factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de necrosis tumoral (FNT)-alfa, interleucina (IL)-6, proteína C reactiva (PCR) y cortisol– se propusieron en todos estos trastornos<sup>12</sup>, aunque sin un marco transdiagnóstico riguroso. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis de los correlatos electrofisiológicos de la monitorización del rendimiento en cuatro trastornos pediátricos comunes –trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista (TEA), síndrome de Tourette y trastorno obsesivo-compulsivo– hallaron un solapamiento significativo de los correlatos electrofisiológicos entre estos trastornos<sup>13,14</sup>.

Revisiones generales recientes han demostrado que, en el caso de muchos biomarcadores putativos para TEA y TDAH, la mayoría de metaanálisis afirman que las asociaciones significativas probablemente estaban infladas por un alto riesgo de sesgo, incluido el sesgo de exceso de significación<sup>15-17</sup>. Al agrupar diferentes estudios y aumentar la potencia, los metaanálisis suelen encontrar resultados significativos. Sin embargo, en este campo específico, lo que determina la credibilidad de un biomarcador diagnóstico es la replicación de los hallazgos en términos de especificidad, sensibilidad, precisión y valor predictivo<sup>9</sup>, más que un tamaño del efecto agrupado de la asociación. Por lo tanto, se necesita una revisión sistemática que tenga en cuenta estas variables. En la presente revisión sistemática, nos centramos en los biomarcadores diagnósticos de los trastornos del neurodesarrollo, junto con el trastorno de oposición desafiante (TOD) y los trastornos de conducta (TC), en niños y adolescentes.

Los *trastornos del neurodesarrollo* son un término genérico que engloba una amplia gama de afecciones caracterizadas por un desarrollo deficiente de las funciones cognitivas, sociales o motoras, o por un funcionamiento atípico, que suelen manifestarse desde

la primera infancia y tienen un curso estable sin remisiones ni recaídas marcadas<sup>18,19</sup>. La conceptualización y agrupación de estos trastornos han cambiado con el tiempo y siguen siendo objeto de debate. Actualmente, la CIE-11<sup>20</sup> incluye TDAH, TEA, trastornos de la comunicación, discapacidad intelectual, trastornos motores, trastornos específicos del aprendizaje (que implican lectura, escritura y aritmética) y trastornos por tics.

Los trastornos del neurodesarrollo son muy heterogéneos en cuanto a su epidemiología<sup>21</sup>, características clínicas, causas<sup>22</sup>, carga, respuestas al tratamiento y tolerabilidad<sup>23,24</sup>, y resultados<sup>25</sup>. En particular, TOD y TC son a menudo comórbidos con trastornos del neurodesarrollo, en particular el TDAH<sup>26</sup>.

El nivel de solapamiento entre los trastornos del neurodesarrollo y sus dimensiones sintomáticas es considerable. Esto se debe a factores de riesgo compartidos o correlacionados, y a mecanismos moleculares y neuronales comunes o superpuestos. Aunque esta co-ocurrencia justifica la agrupación de estos trastornos, desde un punto de vista clínico, también es importante reconocerlos como entidades individuales. De hecho, las categorías diagnósticas específicas y diferenciadas permiten a los clínicos comunicarse sobre las características de los pacientes entre sí y con los pacientes y sus familiares o cuidadores. Además, los pacientes con distintos diagnósticos categóricos responden a tratamientos diferentes. Por ejemplo, los psicoestimulantes son efectivos para el TDAH, y los llamados antipsicóticos pueden disminuir la gravedad de los tics, pero los psicoestimulantes no son eficaces para los tics, y los antipsicóticos no mejoran las dificultades de regulación de la atención en el TDAH.

Aunque anteriores revisiones sistemáticas, metaanálisis o revisiones generales han proporcionado una síntesis de la evidencia sobre biomarcadores específicos en trastornos concretos, por ejemplo, sobre biomarcadores periféricos en TDAH<sup>16,27</sup> o TEA<sup>15</sup>, hasta ahora no se había realizado ninguna revisión sistemática que abarcara una amplia gama de biomarcadores en todos los trastornos del neurodesarrollo.

Nuestro objetivo fue llenar este vacío realizando una revisión sistemática de estudios sobre prometedores biomarcadores diagnósticos candidatos en niños y/o adolescentes con cualquier trastorno del neurodesarrollo o con TOD o TC. Nos propusimos evaluar: a) cuáles son los biomarcadores bioquímicos, genéticos, de neuroimagen, neurofisiológicos y neuropsicológicos candidatos que han sido replicados a través de estudios en los que se han asociado significativamente con el diagnóstico de trastornos específicos del neurodesarrollo; b) cuántos de estos biomarcadores podrían definirse como *prometedores*, basándose en una especificidad y sensibilidad de al menos el 80% en dos o más estudios independientes; c) para cuántos de estos biomarcadores candidatos se ha llevado a cabo una validación interna y externa –evaluación de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN–, junto con una evaluación de la rentabilidad del biomarcador; y d) en qué medida los biomarcadores son específicos de un trastorno o son transdiagnósticos.

## MÉTODOS

Esta revisión sistemática se basó en un protocolo registrado previamente (disponible en [https://osf.io/wp4je/?view\\_only=8c-349f45a9ac441490981acf946c8d9a](https://osf.io/wp4je/?view_only=8c-349f45a9ac441490981acf946c8d9a)) y se realizó de acuerdo con la declaración de Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA) de 2020<sup>28</sup>.

## Búsqueda

Realizamos búsquedas en Medline y Embase + Embase Classic, desde el inicio hasta el 6 de abril de 2022. No se aplicó ningún límite en cuanto a idioma o tipo de documento. Utilizamos términos relacionados con trastornos del neurodesarrollo (junto con TOD y TC) y “biomarcador” o equivalente (“marcador”, “prueba diagnóstica” y “endofenotipo”), con el fin de identificar estudios que evaluaran lo que los autores del estudio consideraban un biomarcador potencial. La sintaxis exacta de la búsqueda figura en la información complementaria.

Además, buscamos los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) de mayor tamaño, ya que los GWAS se basan normalmente en metaanálisis de un número creciente de muestras y, como tal, muchos estudios previos más pequeños son submuestras de los GWAS más grandes disponibles, que tendrán la mejor potencia y utilizarán las últimas metodologías y las mejores prácticas. También buscamos estudios de neuroimagen o neurofisiológicos realizados por consorcios internacionales.

## Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyó cualquier estudio observacional con un grupo de comparación en el que se evaluara a niños o adolescentes (promedio de edad: 18 años o menos) que presentaran alguno (uno o más) de los siguientes trastornos (informados aquí según la CIE-11), siempre que estuvieran diagnosticados mediante la CIE (9, 10 u 11) o el DSM (III, IIIR, IV, IV-TR o 5): 6A00 Trastornos del Desarrollo Intelectual; 6A01 Trastornos del Desarrollo del Habla o del Lenguaje; 6A01.0 Trastorno del Desarrollo del Sonido del Habla; 6A01.1 Trastorno del Desarrollo de la Fluidez del Habla; 6A01.2 Trastorno del Desarrollo del Lenguaje; 6A02 Trastorno del Espectro Autista; 6A03 Trastorno del Desarrollo del Aprendizaje; 6A04 Trastorno del Desarrollo de la Coordinación Motora; 6A05 Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; 6A06 Trastorno por Movimientos Estereotipados; 6A0Y Otro Trastorno Específico del Desarrollo Neurológico; 8A05.00 Síndrome de Tourette; 8A05.01 Trastorno Crónico de Tics Motores; 8A05.02 Trastorno Crónico de Tics Fónicos; 6C90 Trastorno Oposicionista Desafiante; 6C91 Trastorno Disocial de la Conducta.

Para el TEA, también se incluyeron estudios con un diagnóstico basado en el Programa de Observación de Diagnóstico de Autismo (ADOS), que ha demostrado una precisión diagnóstica aceptable en entornos de investigación<sup>29</sup>.

## Selección de estudios y extracción de datos

Dos autores revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes, y un tercer autor principal resolvió los conflictos. Dos autores examinaron de forma independiente el texto completo de todos los artículos seleccionados, y los conflictos se resolvieron mediante consulta con un tercer autor principal.

Para cada estudio retenido, se extrajeron las siguientes variables: primer autor, año de publicación, diseño (transversal o longitudinal), trastorno(s) específico(s) incluido(s), criterios diagnósticos, número y edad de los casos y controles, porcentaje de hombres, porcentaje de individuos de etnia blanca, tipo de biomarcador(es), tamaño del efecto más ajustado o valor *p*, e inclusión de cualquiera de los siguientes, cuando estuvieran disponibles: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área característica bajo la curva operativa del receptor (ROC AUC).

## Evaluación de la calidad del estudio

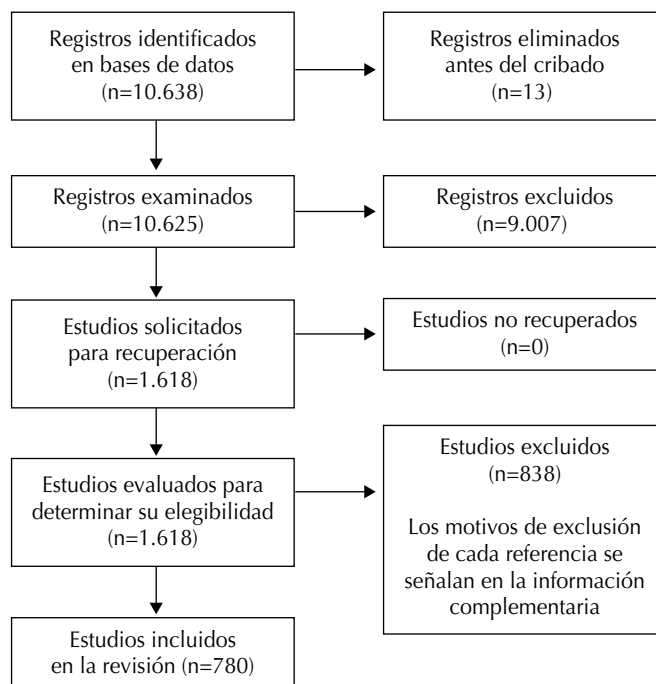
Se calificó la calidad de los estudios transversales mediante BIOCROSS, una herramienta de evaluación para estudios transversales que utilizan datos de biomarcadores (no se dispone de herramientas para estudios longitudinales de biomarcadores)<sup>30</sup>. Se seleccionaron los siguientes ítems como los más apropiados para la valoración de estudios de biomarcadores bioquímicos: ítem 3 (3.1. “¿Se informó sobre el marco muestral (fuente de la población del estudio)?”; 3.2. “¿Se informó sobre la tasa de participación (¿es decir, personas elegibles al menos 50%)?”; 3.3. “¿Se proporcionó la justificación del tamaño de la muestra o la descripción de la potencia?”); ítem 4 (4.1. “¿Se presentaron las características de la población del estudio (es decir, demográficas, clínicas y sociales)?”; 4.2. “¿Se describieron las exposiciones y los posibles factores de confusión?”; 4.3. “¿Se comunicaron los valores que faltaban y las estrategias para manejar los datos faltantes?”); ítem 5 (5.1. “¿Informaron claramente los autores sobre los métodos estadísticos utilizados para calcular las estimaciones (p. ej., Spearman, Pearson, regresión lineal)?”; 5.2. “¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las variables de confusión potenciales clave en los análisis informados?”; 5.3. “¿Se proporcionó la estimación bruta de la magnitud del efecto (coeficiente de correlación, coeficiente beta) o la medida de la precisión del estudio (p. ej., intervalos de confianza, valor *p* preciso)?”); ítem 8 (8.1. “¿Se describieron los métodos de medición (métodos de ensayo, conservación y almacenamiento, protocolo detallado, incluidos los reactivos o kits específicos utilizados)?”; 8.2. “¿Se realizaron las evaluaciones de reproducibilidad para evaluar la estabilidad del biomarcador?”; 8.3. “¿Se describieron bien los métodos de cuantificación?”); ítem 9 (9.1. “¿Se mencionó el laboratorio/lugar de medición?”; 9.2. “¿Se informaron los procedimientos de control de calidad y resultados (p. ej., coeficiente de variación)?”; 9.3. “¿Se cegaron los análisis para el personal del laboratorio?”). Se seleccionaron los ítems 3, 4, 5, 8 y 9, con exclusión de los sub-ítems 4.2, 8.2, 9.1 y 9.3, para los estudios de neuroimágenes, neurofisiológicos y neuropsicológicos. Se seleccionaron los ítems 3, 4, 5 y 8, con exclusión del sub-ítem 8.3, para GWAS.

## Síntesis de la evidencia

Proporcionamos una síntesis cualitativa de los estudios incluidos y del nivel de transdiagnosticidad. Para evaluar los biomarcadores prometedores, indicamos en primer lugar, cuando fue posible, el número y frecuencia de replicaciones positivas y negativas (con la dirección de la asociación, es decir, *aumento* o *disminución*) para cada biomarcador evaluado en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo en las asociaciones significativas. A continuación, se identificaron los biomarcadores para los que al menos dos estudios informaron sobre sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y/o ROC AUC, y los biomarcadores con sensibilidad y especificidad de al menos el 80% replicada en al menos dos estudios.

## RESULTADOS

De un conjunto inicial de 10.625 referencias, se mantuvieron 780 estudios (ver Figura 1, en la que se presenta el diagrama de flujo PRISMA 2020<sup>31</sup>). Las listas de referencias incluidas y exclui-



**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA 2020 que muestra la selección de estudios para su inclusión.

das, con los motivos de exclusión tras comprobar el texto completo, se detallan en la información complementaria.

Presentamos los hallazgos en relación con cada tipo de biomarcador candidato (en adelante, para simplificar, denominado “biomarcador”), basándonos en el resultado primario del estudio (por ejemplo, un estudio que evalúa un biomarcador neurofisiológico como resultado primario pero que incluye también biomarcadores bioquímicos se presenta en la sección “Neurofisiología”).

## Biomarcadores bioquímicos

Se incluyó un total de 374 estudios (359 transversales y 15 longitudinales), 370 de los cuales se realizaron en 58 países individuales y cuatro en varios países, abarcando un total de 26.715 casos y 41.903 controles, e investigando 1.427 biomarcadores (ver información complementaria).

La puntuación BIOCROSS total media (para estudios transversales) fue 5,1 (sobre 10). Las puntuaciones medias fueron 0,7 para el ítem 3; 1,1 para el ítem 4; 1,5 para el ítem 5; 1,4 para el ítem 8; y 0,5 para el ítem 9. Por lo tanto, las cuestiones metodológicas más preocupantes de los estudios incluidos estaban relacionadas con la falta de información sobre el marco de muestreo, la tasa de participación y el cálculo de la potencia, así como sobre los procedimientos de calidad y el cegamiento del personal de laboratorio.

Los estudios incluidos se centraron en una variedad de biomarcadores bioquímicos, incluidos neurotransmisores (p. ej., dopamina), hormonas (p. ej., oxitocina), marcadores inflamatorios (p. ej., IL-6), metales pesados (p. ej., hierro), antioxidantes (p. ej., vitamina E) y agentes desintoxicantes (p. ej., citocromo P450 oxidasa). A continuación, resumimos los hallazgos para cada trastorno del neurodesarrollo.

## TDAH

Se seleccionaron 53 estudios (51 transversales y 2 longitudinales), recogidos en 54 artículos, de 19 países, que incluían un total de 4.164 participantes con TDAH y 7.363 controles.

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,9 (sobre 10). Las puntuaciones medias fueron 0,8 para el ítem 3; 1,0 para el ítem 4; 1,3 para el ítem 5; 1,2 para el ítem 8; y 0,4 para el ítem 9. Por lo tanto, en línea con las puntuaciones de todos los estudios de marcadores bioquímicos, los aspectos más preocupantes estaban relacionados con la falta de información sobre el marco muestral, la tasa de participación y el cálculo de la potencia, así como sobre los procedimientos de calidad y el cegamiento del personal de laboratorio.

Los estudios incluidos evaluaron, en conjunto, 229 biomarcadores (ver información complementaria). De ellos, 24 biomarcadores se investigaron en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo (Tabla 1). Los biomarcadores con replicaciones positivas solamente, sin hallazgos negativos, en la misma dirección (es decir, aumentado en TDAH vs. controles, o disminuido en TDAH vs. controles) incluyeron: cobre (dos estudios, aumentado en TDAH en comparación con participantes neurotípicos); malondialdehído,

uno de los productos finales de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en las células (dos estudios, aumentado); volumen plaquetario medio (tres estudios, aumentado); y zinc (dos estudios, disminuido).

Para 28 biomarcadores se investigaron una o más de las siguientes métricas: especificidad, sensibilidad, VPP, VPN y ROC AUC. Sin embargo, solo en el caso del volumen plaquetario medio se disponía de estos parámetros en al menos dos estudios. En ambos estudios, la especificidad y sensibilidad fueron inferiores al 80%, y los valores de ROC AUC fueron inferiores a 0,8. Por lo tanto, ninguno de los biomarcadores para los que se detectó y replicó una asociación significativa con el TDAH, sin asociaciones negativas, tenía evidencia de una especificidad y sensibilidad de al menos el 80% y ROC AUC de al menos 0,8 (ver también información complementaria).

## Trastorno del espectro autista

Se incluyeron 300 estudios (289 transversales y 11 longitudinales), recogidos en 303 artículos, de 55 países, que abarcaban

**Tabla 1** Biomarcadores bioquímicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo, para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Biomarcador	Número de estudios con hallazgo significativo	Número de estudios con hallazgo no significativo	Dirección	Frecuencia de replicación (%)
Cobre (orina, cabello)	2	0	Aumentado	100
Malondialdehído (plasma)	2	0	Aumentado	100
Volumen medio de plaquetas (sangre)	3	0	Aumentado	100
Zinc (orina, cabello)	2	0	Disminuido	100
Cortisol (saliva, suero)	2	1	Disminuido	67
Relación neutrófilos/linfocitos (sangre)	2	1	Aumentado	67
Oxitocina (suero)	2	1	Disminuido	67
Relación plaquetas/linfocitos (sangre)	2	1	Aumentado	67
Folato (sangre)	1	1	Disminuido	50
Ácido gamma-aminobutírico (suero)	1	1	Aumentado	50
Factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (plasma)	1	1	Aumentado	50
Glutamato (suero)	1	1	Aumentado	50
Interleucina-6 (plasma)	1	1	Aumentado	50
Linfocitos (sangre)	1	1	Disminuido	50
Melatonina (saliva)	1	1	Disminuido	50
Relación monocitos/linfocitos (sangre)	1	1	Aumentado	50
Ancho de distribución de los hematíes (sangre)	1	1	Aumentado	50
Molécula soluble de adhesión celular vascular-1 (plasma)	1	1	Aumentado	50
Factor de necrosis tumoral alfa (plasma)	1	1	Disminuido	50
Vitamina B12 (suero)	1	1	Disminuido	50
Factor neurotrófico derivado del cerebro (plasma)	2	3	Disminuido	40
Neutrófilos (sangre)	2	1	Uno aumentado, uno disminuido	33
8-hidroxi-2-desoxiguanosina (suero)	1	2	Aumentado	33
Ferritina (suero)	1	2	Disminuido	33

**Tabla 2** Biomarcadores bioquímicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo y más del 50% de frecuencia de replicación, para el trastorno del espectro autista

Biomarcador	Número de estudios con hallazgo significativo	Número de estudios con hallazgo no significativo	Dirección	Frecuencia de replicación (%)
Ácido 2-aminobutírico (orina, plasma)	2	0	Aumentado	100
Ácido 2-hidroxibutírico (orina)	2	0	Aumentado	100
8-isoprostano (orina, plasma)	3	0	Aumentado	100
Ácido adrénico (plasma)	2	0	Disminuido	100
Alanina (orina, suero)	2	0	Disminuido	100
Alfa-1-antitripsina (plasma)	2	0	Aumentado	100
Anandamida (suero, plasma)	2	0	Disminuido	100
Ácido araquídico (suero, plasma)	2	0	Aumentado	100
Ácido aspártico (orina, plasma)	2	0	Disminuido	100
Parabacteroides (microbiota intestinal)	2	0	Aumentado	100
Creatina quinasa (suero, orina)	2	0	Aumentado	100
Coproporfirina (orina)	4	0	Aumentado	100
Cisteína (suero, plasma, orina)	3	0	Disminuido	100
Glutamina (sangre, suero)	4	0	Disminuido	100
Relación glutatión/glutatión oxidado (suero)	3	0	Disminuido	100
Lipoproteínas de alta densidad (suero)	2	0	Disminuido	100
Ácido hipúrico (orina)	2	0	Aumentado	100
Proteína C reactiva de alta sensibilidad (suero)	2	0	Aumentado	100
Proteína de choque térmico 70 (suero, plasma)	2	0	Aumentado	100
Proteína 16 inducible por interferón-gamma (suero)	2	0	Aumentado	100
Ácido quinurénico (suero, orina)	2	0	Disminuido	100
Ácido láctico (orina)	2	0	Aumentado	100
Plomo (orina, pelo, glóbulos rojos)	3	0	Aumentado	100
Neurotensina (suero)	3	0	Aumentado	100
Para-cresol (orina)	3	0	Aumentado	100
Peroxirredoxina 1 (suero, plasma)	2	0	Aumentado	100
Fosfatidilcolina (suero)	2	0	Disminuido	100
Sulfato de pregnenolona (plasma)	2	0	Disminuido	100
Proteína precursora amiloide secretada alfa (plasma)	3	0	Aumentado	100
Ácido succínico (orina, plasma)	3	0	Aumentado	100
Factor de crecimiento transformador beta (suero, sangre)	3	0	Aumentado	100
Tiol (suero, orina)	2	0	Disminuido	100
Triglicéridos (plasma)	2	0	Aumentado	100
Ácido gamma-aminobutírico (sangre, plasma, suero)	7	0	En 6 aumentado, en 1 disminuido	85
Melatonina (suero, plasma, orina)	5	0	En 1 aumentado, en 4 disminuido	80
Dopamina (plasma, sangre)	4	0	En 3 aumentado, en 1 disminuido	75
Proteína ácida fibrilar glial (suero)	3	1	Aumentado	75
Glutatión (suero, plasma)	7	1	En 1 aumentado, en 6 disminuido	75
Potasio (suero)	4	0	En 1 aumentado, en 3 disminuido	75



**Tabla 2 (Cont.)** Biomarcadores bioquímicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo y más del 50% de frecuencia de replicación, para el trastorno del espectro autista

<b>Biomarcador</b>	<b>Número de estudios con hallazgo significativo</b>	<b>Número de estudios con hallazgo no significativo</b>	<b>Dirección</b>	<b>Frecuencia de replicación (%)</b>
Leucina (suero)	3	0	En 2 aumentado, en 1 disminuido	67
Sodio (suero, plasma)	3	0	En 2 aumentado, en 1 disminuido	67
Capacidad antioxidante (orina)	3	0	En 2 disminuido, en 1 aumentado	67
Arginina vasopresina (líquido cefalorraquídeo)	2	1	Disminuido	67
Catalasa (orina, plasma)	2	1	Aumentado	67
Ácido cítrico (orina, plasma)	3	0	En 2 aumentado, en 1 disminuido	67
Citrulina (sangre, orina)	2	1	Aumentado	67
Ácido docosahexaenoico/ácido araquidónico (plasma)	2	1	Aumentado	67
Factor de crecimiento epidérmico (plasma)	2	1	Disminuido	67
Epinefrina (plasma, sangre, metabolitos intestinales)	3	0	En 2 aumentado, en 1 disminuido	67
Glutamato (suero, sangre)	2	1	Aumentado	67
Hexanol-lisina (orina)	2	1	Aumentado	67
Hipoxantina (orina)	2	1	Aumentado	67
Interleucina-17-A (plasma, suero)	2	1	Aumentado	67
Ácido indol-3-acético (orina)	2	1	Aumentado	67
Ácido oxálico (orina)	2	1	Aumentado	67
Glutatión oxidado (plasma)	2	1	Aumentado	67
Pentacarboxiporfirina (orina)	2	1	Aumentado	67
Ácido fosfórico (orina)	2	1	Disminuido	67
Proteína B de unión al calcio S100 (suero, plasma)	4	2	Aumentado	67
Factor de necrosis tumoral alfa (saliva, suero)	2	1	Aumentado	67
Hormona estimulante del tiroides (suero)	2	1	Disminuido	67
Ácido úrico (suero, orina)	3	0	En 2 aumentado, en 1 disminuido	67
Vitamina E (plasma)	2	1	Disminuido	67
Glutatión S-transferasa (suero, plasma)	3	0	En 1 aumentado, en 2 disminuido	67
Factor neurotrófico derivado del cerebro (suero, plasma, sangre)	9	1	En 6 aumentado, en 3 disminuido	67
Cortisol (saliva, plasma, metabolitos intestinales)	3	2	Aumentado	60
Ácido eicosapentaenoico (suero)	3	2	Aumentado	60
Ferritina (suero)	3	2	Disminuido	60
Homocisteína (suero, orina, plasma)	9	1	En 6 aumentado, en 3 disminuido	60
Interleucina-8 (suero, plasma)	6	4	Aumentado	60
Creatinina (orina)	4	3	Aumentado	57
Mercurio (células sanguíneas, suero, orina, cabello)	4	3	Aumentado	57
Interleucina-1-beta (plasma)	7	4	En 6 aumentado, en 1 disminuido	54

un total de 20.583 participantes con TEA y 33.450 controles. La puntuación BIOCROSS total media fue 5,2 (sobre 10). Las puntuaciones medias fueron 0,8 para el ítem 3; 1,0 para el ítem 4; 1,3 para el ítem 5; 1,3 para el ítem 8; y 0,7 para el ítem 9.

Los estudios incluidos evaluaron, en total, 1.298 biomarcadores (ver información complementaria). De estos, 73 biomarcadores se investigaron en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo y más del 50% de frecuencia de replicación (Tabla 2). Los biomarcadores con repeticiones positivas solamente, sin hallazgos negativos, en la misma dirección (es decir, aumentados en TEA vs. controles, o disminuidos en TEA vs. controles) incluyeron: ácido 2-aminobutírico (dos estudios, aumentado); ácido 2-hidroxibutírico (dos estudios, aumentado); 8-isoprostano, isómero de prostaglandina (tres estudios, aumentado); ácido adrenico (dos estudios, disminuido); alanina (dos estudios, disminuido); alfa-1-antitripsina, inhibidor enzimático que actúa como protector contra las enzimas de las células inflamatorias (dos estudios, aumentado); anandamida, endocannabinoide (dos estudios, disminuido); ácido araquídico (dos estudios, aumentado); ácido aspártico (dos estudios, disminuido); parabacteroides (dos estudios, aumentado); creatina cinasa, enzima que cataliza la conversión de creatina (dos estudios, aumentado); coproporfirina, producto de la síntesis de hemo (cuatro estudios, aumentado); cisteína (tres estudios, disminuido); glutamina (cuatro estudios, disminuido); relación glutatión/glutatión oxidado (tres estudios, disminuido); lipoproteínas de alta densidad (dos estudios, disminuido); ácido hipúrico (dos estudios, aumentado); proteína C-reactiva de alta sensibilidad, marcador de inflamación (dos estudios, aumentado); proteína de choque térmico 70, chaperona molecular que estabiliza los sustratos proteicos frente a la desnaturalización (dos estudios, aumentado); proteína 16 inducible por interferón gamma (dos estudios, aumentado); ácido quinurénico (dos estudios, disminuido); ácido láctico (dos estudios, aumentado); plomo (tres estudios, aumentado); neurotensina, neurotransmisor y modulador (tres estudios, aumentado); para-cresol o 4-metilfenol, derivado del fenol que puede convertirse en antioxidante (tres estudios, aumentado); peroxirredoxina 1, antioxidante (dos estudios, aumentado); fosfatidilcolina, fosfolípido (dos estudios, disminuido); sulfato de pregnenolona (dos estudios, disminuido); proteína precursora de amiloide secretada alfa, proteína neuroprotectora y neurotrófica (tres estudios, aumentado); ácido succínico (tres estudios, aumentado); factor de crecimiento transformante humano beta (tres estudios, aumentado); tiol, organosulfuro que protege contra el estrés oxidativo (dos estudios, disminución); y triglicéridos (dos estudios, aumentado). Se evaluó especificidad, sensibilidad, VPP, VPN y/o ROC AUC de 303 biomarcadores candidatos o combinaciones de biomarcadores. Al considerar los biomarcadores notificados en más de un estudio, con al menos un estudio que mostrara una especificidad del 80% o superior, encontramos 15 biomarcadores. Del mismo modo, localizamos 15 biomarcadores notificados en más de un estudio, con al menos un estudio que mostraba una sensibilidad del 80% o superior. Además, 16 biomarcadores notificados en más de un estudio tenían al menos un estudio que mostraba un ROC AUC de al menos 0,8 (Tabla 3). No hubo compuestos para los que se informara sobre el VPP o VPN en más de un estudio.

Los únicos biomarcadores que mostraron una especificidad de al menos el 80% en dos o más estudios, sin estudios en que la especificidad fuera inferior al 80%, con la misma dirección (es decir, biomarcador aumentado o disminuido en todos los estudios) fueron la oxitocina (disminuido, dos estudios) y la vitamina E (disminuido, dos estudios). La proteína de choque térmico 70 (aumen-

tado, dos estudios), la proteína 16 inducible por interferón gamma (aumentado, dos estudios), el interferón-gamma (aumentado, dos estudios) y la vitamina E (disminuido, dos estudios) mostraron una sensibilidad de al menos el 80% en dos o más estudios, sin estudios en que la sensibilidad fuera inferior al 80%, con la misma dirección. Cabe destacar que los dos estudios sobre especificidad y sensibilidad en relación con la vitamina E procedían de grupos de investigación no independientes.

En relación con el ROC AUC, los siguientes biomarcadores candidatos mostraron valores de al menos 0,8 en dos o más estudios, sin estudios en los que el ROC AUC fuera inferior a 0,8, con la misma dirección: proteína de choque térmico 70 (aumentado, 2 estudios), interferón-gamma (aumentado, dos estudios), mercurio (aumentado, dos estudios) y vitamina E (disminuido, tres estudios).

Por lo tanto, de forma similar al TDAH, ninguno de los biomarcadores para los que se detectó y replicó una asociación significativa con el TEA, sin asociaciones negativas, tenía pruebas de especificidad y sensibilidad del 80% o superior, junto con un ROC AUC de 0,8 o superior. Cabe destacar que también encontramos estudios en los que se exploraba la clasificación diagnóstica basada en modelos que incluían una amplia gama de metabolitos o microbiota, y cuatro de ellos (todos de China) proporcionaron un ROC AUC de al menos 0,8, pero ninguno de estos modelos se probó en otros estudios independientes.

### ***Trastorno de la conducta***

Solo se mantuvieron cinco estudios (tres transversales y dos longitudinales), recogidos en cinco artículos, tres realizados en EEUU, uno en Croacia y uno en varios países, que incluían un total de 298 participantes con trastorno de conducta y 362 controles.

La puntuación BIOCROSS total media fue 6,3 (sobre 10). Las puntuaciones medias fueron 1,0 para el ítem 3; 1,0 para el ítem 4; 1,7 para el ítem 5; 1,7 para el ítem 8; y 1,0 para el ítem 9. Así pues, las puntuaciones BIOCROSS fueron en general más altas que las encontradas para TDAH y TEA, a pesar de que provenían de un número mucho menor de estudios.

En total, se evaluaron 13 biomarcadores únicos. El cortisol fue el único biomarcador evaluado en más de un estudio (n=2), y se encontró significativamente asociado con el trastorno de conducta en un estudio, pero no en el otro. No se notificaron valores de sensibilidad y especificidad para ningún biomarcador en dos o más estudios independientes.

### ***Retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual***

Solo se incluyeron cinco estudios (todos transversales), recogidos en seis artículos, uno realizado en China, uno en Francia, uno en Corea del Sur, uno en Irán y uno en Turquía, que abarcaban un total de 954 casos de discapacidad intelectual y 189 controles.

Nuestra calificación de la calidad de los estudios fue inferior en comparación con los otros trastornos, pero esto debe considerarse con cautela, ya que se basa en un número limitado de estudios. La puntuación BIOCROSS total media fue 4,0 (sobre 10). Las puntuaciones medias fueron 0,7 para el ítem 3; 0,7 para el ítem 4; 1,3 para el ítem 5; 1,3 para el ítem 8; y 0,5 para el ítem 9. En total, se evaluaron 14 biomarcadores únicos. BDNF fue el único biomarcador evaluado en más de un estudio (n=2), y se encontró significativamente asociado con la discapacidad

**Tabla 3** Especificidad y sensibilidad de al menos 80% y área característica operativa del receptor bajo la curva (ROC AUC) de al menos 0,8 en relación con los biomarcadores de diagnóstico para el trastorno del espectro autista investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo.

Biomarcador	Número de estudios con métricas por encima del umbral	Número de estudios con métricas por debajo del umbral	Dirección de la asociación en estudios con métricas por encima del umbral	Frecuencia de replicación (%)
<b>Especificidad <math>\geq</math> 80%</b>				
Oxitocina (suero, plasma)	2	0	Disminuido	100
Vitamina E (plasma)	2	0	Disminuido	100
Ácido gamma-aminobutírico (plasma)	4	0	En 3 aumentado, en 1 disminuido	75
Factor neurotrófico derivado del cerebro (suero)	2	1	Aumentado	67
Factor de necrosis tumoral alfa (plasma)	3	0	En 2 disminuido, en 1 aumentado	67
Catalasa (sangre)	1	1	Aumentado	50
Glutamato (plasma)	1	1	Aumentado	50
Homocisteína (suero, plasma)	2	0	En 1 aumentado, en 1 disminuido	50
Proteína de choque térmico 70 (plasma)	1	1	Aumentado	50
Interferón-gamma (plasma)	1	1	Aumentado	50
Metionina (plasma)	1	1	Aumentado	50
Potasio (suero)	1	1	Aumentado	50
Interleucina-6 (plasma)	3	1	En 2 disminuido, en 1 aumentado	50
Glutatión S-transferasa (plasma)	1	2	Disminuido	33
Serotonina (plasma)	2	2	En 1 aumentado, en 1 disminuido	25
<b>Sensibilidad <math>\geq</math> 80%</b>				
Proteína de choque térmico 70 (plasma)	2	0	Aumentado	100
Proteína 16 inducible por interferón-gamma (plasma)	2	0	Aumentado	100
Interferón-gamma (plasma)	2	0	Aumentado	100
Vitamina E (plasma)	2	0	Disminuido	100
Sodio (plasma)	1	0	Aumentado	100
Ácido gamma-aminobutírico (plasma)	4	0	En 3 aumentado, en 1 disminuido	75
Catalasa (sangre)	2	0	En 1 aumentado, en 1 disminuido	50
Glutamato (plasma)	1	1	Aumentado	50
Potasio (suero)	1	1	Aumentado	50
Oxitocina (suero)	1	1	Disminuido	50
Factor neurotrófico derivado del cerebro (suero)	1	2	Aumentado	33
Glutatión S-transferasa (plasma)	1	2	Disminuido	33
Factor de necrosis tumoral alfa (plasma)	1	2	Aumentado	33
Interleucina-6 (plasma)	3	4	En 2 disminuido, en 1 aumentado	28,5
Serotonina (plasma)	1	3	Disminuido	25
<b>ROC AUC <math>\geq</math> 0,8</b>				
Proteína de choque térmico 70 (plasma)	2	0	Aumentado	100
Interferón-gamma (plasma)	2	0	Aumentado	100
Mercurio (suero, plasma)	2	0	Aumentado	100
Vitamina E (plasma)	3	0	Disminuido	100
Ácido gamma-aminobutírico (plasma)	4	0	En 3 aumentado, en 1 disminuido	75
Glutatión S-transferasa (plasma)	3	0	En 2 disminuido, en 1 aumentado	67
Proteína 16 inducible por interferón-gamma (plasma)	2	1	Aumentado	67

**Tabla 3 (Cont.)** Especificidad y sensibilidad de al menos 80% y área característica operativa del receptor bajo la curva (ROC AUC) de al menos 0,8 en relación con los biomarcadores de diagnóstico para el trastorno del espectro autista investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo.

Biomarcador	Número de estudios con métricas por encima del umbral	Número de estudios con métricas por debajo del umbral	Dirección de la asociación en estudios con métricas por encima del umbral	Frecuencia de replicación (%)
Potasio (suero)	3	0	En 2 disminuido, en 1 aumentado	67
Factor de necrosis tumoral alfa (plasma)	3	0	En 2 disminuido, en 1 aumentado	67
Factor neurotrófico derivado del cerebro (suero)	1	1	Aumentado	50
Catalasa (sangre)	1	1	Aumentado	50
Glutamato (plasma)	1	1	Aumentado	50
Interleucina-6 (plasma)	4	2	En 2 aumentado, en 2 disminuido	33
Melatonina (suero)	1	2	Disminuido	33
Oxitocina (suero, plasma)	2	1	Disminuido	33
Serotonina (plasma, sangre)	2	3	En 1 disminuido, en 1 aumentado	20

intelectual en un estudio, pero no en el otro. Ningún biomarcador tenía valores de sensibilidad y especificidad de dos o más estudios independientes.

### Trastorno de tics/síndrome de Tourette

Se encontraron siete estudios elegibles (todos transversales), informados en siete artículos; dos realizados en China, dos en los Países Bajos, uno en Israel, uno en EE.UU. y uno en varios países; incluyendo un total de 569 casos de tic nervioso/síndrome de Tourette y 425 controles.

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,4 (sobre 10). Las puntuaciones medias fueron 0,6 para el ítem 3; 0,9 para el ítem 4; 1,3 para el ítem 5; 1,0 para el ítem 8; y 0,7 para el ítem 9. Así pues, los aspectos más preocupantes, en términos de calidad del estudio, fueron los relativos a la falta de información sobre el marco muestral, la tasa de participación y el cálculo de la potencia.

En total, se evaluaron 50 biomarcadores únicos. Ninguno se analizó en más de un estudio.

### Otros trastornos o trastornos combinados

Solo se encontró un estudio para el trastorno del desarrollo de la coordinación. Solo tres estudios incluyeron casos con más de un diagnóstico, es decir, dos estudios que evaluaron participantes con TDAH más TEA, informando sobre biomarcadores no superpuestos en los dos estudios, y un estudio que incluyó individuos con TDAH y trastorno de conducta/trastorno opositor desafiante.

### Genética

Se incluyeron cinco GWAS (Tabla 4), que abarcaban TDAH, TEA, retraso global del desarrollo y autismo, trastorno de tics y síndrome de Tourette, y trastorno del habla/lenguaje. Se llevaron a cabo en el Reino Unido o EE.UU. o por consorcios multinacio-

nales, abarcando un total de 51.083 participantes con trastornos del neurodesarrollo y 81.918 controles.

Se hallaron doce polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) significativamente asociados con TDAH, cinco con TEA, uno con trastorno de tics/síndrome de Tourette, y ninguno con retraso global del desarrollo o trastorno del habla/lenguaje. No hubo solapamiento de SNP significativos entre trastornos (Tabla 4).

A pesar de este número limitado de biomarcadores genéticos sólidamente identificados, varios de los estudios estimaron la contribución total de los factores de riesgo genéticos comunes vinculados a cada fenotipo (es decir, la “heredabilidad basada en SNP” o SNP-h<sup>2</sup>). La SNP-h<sup>2</sup> se estimó en aproximadamente 21,6% para TDAH, 11,8% para TEA, 7,7% para retraso global del desarrollo y 21,0% para trastorno de tics/síndrome de Tourette.

En cuanto a la calidad de los estudios, según los criterios BIOCROSS seleccionados, los estudios de TDAH, TEA y retraso global del desarrollo obtuvieron una puntuación alta (puntuación total: 7 sobre 8), mientras que los de trastorno de tics/síndrome de Tourette y trastornos del habla/lenguaje obtuvieron puntuaciones moderadas (6 sobre 8 y 5 sobre 8, respectivamente), lo que indica que los estudios estaban en gran medida bien realizados.

Cabe destacar que, si bien estos GWAS proporcionaron una estimación del grado de asociación, en ninguno de ellos se evaluó la especificidad, sensibilidad, VPP, VPN o ROC AUC.

No pudimos localizar ningún estudio GWAS centrado en TOD o TC como entidades diagnósticas. Sin embargo, ha habido varios GWAS relacionados con TOD y TC que se centraron en un concepto amplio de problemas de “externalización” (incluyendo, por ejemplo, el trastorno por consumo de sustancias) y consistieron principalmente en muestras de adultos. El mayor GWAS relevante en niños<sup>37</sup> operacionalizó la “agresión” y se basó en síntomas en la población general, en lugar de en el trastorno o el diagnóstico.

### Neuroimágenes

Se incluyó un total de 203 estudios (198 transversales y 5 longitudinales), 176 de ellos realizados en 22 países individuales y

**Tabla 4** Características de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) de biomarcadores diagnósticos en trastornos del neurodesarrollo.

Estudio	País	Diseño	Trastorno/s	Diagnóstico	N probandos	N controles	Biomarcador(es)	Tamaño del efecto más ajustado o valor de p
Demontis et al <sup>32</sup>	Múltiples	Transversal	TDAH	Varios (DSM/CIE)	20.183	35.191	Global SNP-h <sup>2</sup> rs11420276 rs1222063 rs9677504 rs4858241 rs28411770 rs4916723 rs5886709 rs74760947 rs11591402 rs1427829 rs281324 rs212178	SNP-h <sup>2</sup> = 0,216±0,014  Todos los SNP: p<5×10 <sup>-8</sup> , OR rango = 0,835-0,928 y 1,079-1,124
Grove et al <sup>33</sup>	Múltiples	Transversal	TEA	Varios (DSM/CIE)	18.381	27.969	SNP-h <sup>2</sup> global rs910805 rs10099100 rs201910565 rs71190156 rs111931861	SNP-h <sup>2</sup> = 0,118±0,010  Todos los SNP: p<5×10 <sup>-8</sup>
Niemi et al <sup>34</sup>	Reino Unido e Irlanda	Transversal	Retraso global del desarrollo y autismo	Varios	6.987	9.270		SNP-h <sup>2</sup> = 0,077±0,021
Yu et al <sup>35</sup>	Múltiples	Transversal	Trastorno de tics y síndrome de Tourette	Varios	4.819	9.488	SNP-h <sup>2</sup> global rs2504235	SNP-h <sup>2</sup> = 0,21±0,024 OR=1,16, p=2,1×10 <sup>-8</sup>
Nudel et al <sup>36</sup>	Reino Unido	Transversal	Deterioro del habla o el lenguaje	Varios	278	No aplicable (estudio basado en la familia)	Ningún SNP significativo en todo el genoma	

TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TEA: trastorno del espectro autista, SNP-h<sup>2</sup>: heredabilidad basada en polimorfismos de un solo nucleótido, OR: odds ratio.

27 en múltiples países, que abarcaban un total de 28.636 casos y 39.508 controles (ver información complementaria).

Los estudios seleccionados abarcaban diversas técnicas y medidas de imágenes cerebrales. A nivel estructural, se incluyeron medidas morfométricas de resonancia magnética (RM), es decir, volumen cerebral, área de superficie, espesor cortical (específico de la región y de todo el cerebro), así como conectividad estructural (mediante imágenes de tensor de difusión, DTI). A nivel funcional, se midieron diferentes niveles de conectividad funcional (incluida la conectividad efectiva, conectividad de todo el cerebro, conectividad basada en redes, eficiencia global/local y fluctuaciones de baja frecuencia) con RM funcional basada en tareas o en estado de reposo. Además, algunos estudios informaron sobre fenotipos funcionales medidos con menos frecuencia, como la coherencia o entropía de ondícula, otras medidas (p. ej., el contenido de hierro cerebral en TDAH), o utilizaron modalidades de imágenes distintas de la RM, p. ej. espectroscopia funcional de infrarrojo cercano (fNIRS) (ver también información complementaria).

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,86 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 0,98 para el ítem 3; 1,03 para el ítem 4; 1,40 para el ítem 5; y 1,44 para el ítem 8. Por lo tanto, las principales preocupaciones giraban en torno a la fuente de la población de estudio, la notificación de la tasa de participación y la justificación del tamaño de la muestra.

Cuatro estudios incluyeron dos o más trastornos del neurodesarrollo en comparación con los controles; el resto se centró en tras-

tornos individuales. Cabe destacar que solo cinco estudios probaron el biomarcador candidato en una muestra externa e independiente.

### TDAH

Se incluyeron 66 estudios (64 transversales y 2 longitudinales), 61 realizados en 17 países y 5 en múltiples países, que abarcaban un total de 10.273 casos y 20.518 controles.

La puntuación BIOCROSS total media fue 5,14 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 1,00 para el ítem 3; 1,12 para el ítem 4; 1,50 para el ítem 5; y 1,56 para el ítem 8.

Más de la mitad de los estudios (53%) comunicaron los resultados solo como valores p, que son poco informativos, ya que la significación depende del tamaño de la muestra. Las magnitudes de efecto (d) comunicadas fueron inferiores a 1, y con frecuencia bajas (en torno a 0,2-0,4). Cabe destacar que tanto la especificidad como la sensibilidad fueron al menos del 80% solo en cuatro estudios. Estos estudios se basaban, respectivamente, en un algoritmo de aprendizaje semisupervisado que descubre agrupaciones naturales de cerebros basadas en los patrones espaciales de variación en la morfología de la corteza cerebral y otras regiones del cerebro; la conectividad funcional fNIRS; un modelo de máquina de vectores de soporte (SVM) que incluye la actividad de la corteza prefrontal (fNIRS) durante la interferencia con el control inhibitorio; y características del grosor y volumen cortical (ver información comple-

mentaria). Sin embargo, es importante destacar que no hubo otros estudios que replicaran estos hallazgos. Otras medidas como el VPP y VPN solo se comunicaron de forma no sistemática.

### **Trastorno del espectro autista**

Se seleccionaron 115 estudios (112 transversales y 3 longitudinales), 94 realizados en 14 países y 21 en varios países, que incluían un total de 17.632 casos y 18.254 controles.

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,72 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 0,97 para el ítem 3; 0,99 para el ítem 4; 1,36 para el ítem 5; y 1,40 para el ítem 8.

Casi la mitad de los estudios (47%) informaron únicamente valores de *p*. En siete estudios, tanto la especificidad como la sensibilidad fueron superiores al 80%: en uno se evaluó la coherencia basada en ondas en estado de reposo a través de redes funcionales a mayor escala; en cuatro se evaluó la conectividad funcional en estado de reposo en diferentes redes; y en dos se evaluaron diferentes parámetros DTI. Solo en un estudio, la especificidad y la sensibilidad fueron superiores al 80% y el ROC AUC superior a 0,8; en ese estudio se utilizó un modelo SVM que incluía diez subredes funcionales críticas en estado de reposo (ver información complementaria).

### **Trastorno de conducta**

Se encontraron seis estudios elegibles (que incluían 197 casos y 194 controles), todos transversales, cinco realizados en China y uno en el Reino Unido. La puntuación BIOCROSS total media fue 4,60 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 1,00 para el ítem 3; 1,00 para el ítem 4; 1,16 para el ítem 5; y 1,50 para el ítem 8.

En tres estudios se informaron únicamente valores de *p*. La sensibilidad y la especificidad fueron iguales o superiores al 80% en un solo estudio, basado en un modelo de red neuronal convolucional (CNN) para extraer automáticamente características multicapa de alta dimensión de la RM estructural (ver información complementaria).

### **Trastorno de tics/síndrome de Tourette**

Se seleccionaron ocho estudios (196 casos y 211 controles), todos ellos transversales, seis realizados en China y dos en EE.UU.

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,50 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 1,00 para el ítem 3; 1,00 para el ítem 4; 1,20 para el ítem 5; y 1,50 para el ítem 8.

En cuatro de los estudios (50,0%) solo se comunicaron valores de *p*. Tanto la sensibilidad como la especificidad fueron de al menos el 80% en tres de los estudios incluidos. El primero de estos estudios se centró en la conectividad funcional intrínseca interhemisférica de la circunvolución orbitofrontal bilateral, el mesencéfalo bilateral y el cuerpo estriado ventral bilateral; el segundo, en las propiedades funcionales globales de la red; y el tercero, en la entropía multiescala. En todos estos estudios, el ROC AUC fue superior a 0,8, pero no se encontró ninguna replicación de los resultados.

### **Otros trastornos**

Solo se encontró un estudio elegible sobre retraso del desarrollo, otro sobre dislexia y otro sobre dislexia/trastornos del aprendizaje.

En ninguno de estos estudios, la especificidad y la sensibilidad fueron superiores al 80%.

### **Neurofisiología**

Se seleccionó un total de 133 estudios, 121 transversales, 11 longitudinales y 1 transversal más longitudinal, 128 realizados en un total de 24 países y cinco en múltiples países, incluyendo un total de 7.045 casos y 6.923 controles (ver información complementaria). La puntuación BIOCROSS total media fue 4,87 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 0,97 para el ítem 3; 1,11 para el ítem 4; 1,32 para el ítem 5; y 1,52 para el ítem 8. Por lo tanto, los ítems más críticos estaban relacionados con el marco muestral, la tasa de participación y la justificación del tamaño de la muestra.

Los biomarcadores analizados en los estudios seleccionados incluían medidas de electroencefalograma (EEG), magnetoencefalografía (MEG), cardiovasculares, reflejo de sobresalto acústico, oculomotoras, actigrafía y pupilometría.

### **TDAAH**

La amplitud N2, la amplitud de la variación negativa contingente (CNV), la latencia de la negatividad de desajuste (MMN), la coherencia gamma y los niveles de actividad tuvieron una tasa de replicación del 100%, aunque en un pequeño número de estudios (cuatro para la amplitud N2 y dos para las otras medidas) (Tabla 5).

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,88 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 0,97 para el ítem 3; 1,12 para el ítem 4; 1,33 para el ítem 5; y 1,52 para el ítem 8.

No hubo biomarcadores para los que la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y ROC AUC se hubieran evaluado en más de un estudio por biomarcador (ver información complementaria).

### **Trastorno del espectro autista**

El único biomarcador con una tasa de replicación del 100% fue la latencia acústica del sobresalto con parpadeo (Tabla 6). La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN o ROC AUC no se evaluaron en más de un estudio por biomarcador (ver información complementaria).

La puntuación BIOCROSS total media fue 4,87 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 0,97 para el ítem 3; 1,11 para el ítem 4; 1,32 para el ítem 5; y 1,51 para el ítem 8.

### **Otros trastornos**

No pudimos evaluar las tasas de replicación de los biomarcadores en otros trastornos, debido a la escasez de datos.

### **Neuropsicología**

Se incluyeron 65 estudios, 61 transversales, tres longitudinales y uno transversal más longitudinal, 61 realizados en un total de 24 países y cuatro en múltiples países, incluyendo un total de 7.335 casos y 6.341 controles (ver información complementaria).

**Tabla 5** Biomarcadores neurofisiológicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo, en relación con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Biomarcador	Número de efectos significativos	Número de efectos no significativos	Dirección	Tasa de replicación (%)
<b>Medidas de MEG/EEG</b>				
Amplitud N2	4	0	En 4 aumentado	100
Amplitud de la variación negativa contingente (CNV)	2	0	En 2 aumentado	100
Latencia de la negatividad de discordancia (MMN)	2	0	En 2 aumentado	100
Coherencia gamma	2	0	En 2 disminuido	100
Amplitud P3	6	3	En 6 disminuido	67
Amplitud de la negatividad de discordancia (MMN)	2	1	En 2 aumentado	67
Coefficiente de agrupación alfa	2	1	En 2 disminuido	67
Longitud de la ruta alfa	2	1	En 2 disminuido	66
Potencia delta	10	2	En 6 aumentado, en 4 disminuido	50
Coherencia alfa	2	0	En 1 aumentado, en 1 disminuido	50
Relación theta/beta	5	7	En 5 aumentado	42
Potencia alfa	13	6	En 5 aumentado, en 8 disminuido	42
Potencia theta	5	9	En 5 aumentado	36
Latencia P3	1	2	En 1 aumentado	33
Potencia gamma	2	4	En 2 disminuido	33
Pico de frecuencia alfa	1	2	En 1 disminuido	33
Asimetría alfa	2	4	En 2 aumentado	33
Coherencia theta	3	0	En 1 aumentado, en 2 disminuido	33
Potencia beta	9	11	En 4 aumentado, en 5 disminuido	25
<b>Actigrafía</b>				
Nivel de actividad	2	0	Aumentado	100
<b>Medidas oculomotoras y atención visual</b>				
Exploración de la información social	1	2	En 1 aumentado	33
Orientación de la atención visual	3	5	En 2 aumentado, en 1 disminuido	25
<b>Pupilometría</b>				
Cambios en el diámetro pupilar	1	1	En 1 disminuido	50

MEG: magnetoencefalografía, EEG: electroencefalografía.

La puntuación BIOCROSS total media fue 5,09 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 1,04 para el ítem 3; 1,19 para el ítem 4; 1,69 para el ítem 5; y 1,16 para el ítem 8.

### TDAH

La memoria a largo y corto plazo se caracterizaron por tasas de replicación del 100%, pero en un número reducido de estudios (dos y cinco, respectivamente) (Tabla 7). La puntuación BIOCROSS total media fue 5 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 0,95 para el ítem 3; 1,14 para el ítem 4; 1,67 para el ítem 5; y 1,24 para el ítem 8.

En ningún caso, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN o ROC AUC se han probado en más de un estudio por biomarcador (ver información complementaria).

### Trastorno del espectro autista

La memoria a largo plazo y a corto plazo tuvieron tasas de replicación del 100%, pero en un número reducido de estudios (dos y cinco, respectivamente) (Tabla 8).

La puntuación BIOCROSS total media fue 5,17 (sobre 8). Las puntuaciones medias fueron 1,09 para el ítem 3; 1,21 para el ítem 4; 1,74 para el ítem 5; y 1,12 para el ítem 8.

**Tabla 6** Biomarcadores neurofisiológicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo, en relación con el trastorno del espectro autista

Biomarcador	Número de efectos significativos	Número de efectos no significativos	Dirección	Tasa de replicación (%)
<b>Medidas MEG/EEG</b>				
Amplitud P3	3	1	En 3 aumentado	75
Potencia Alfa	5	3	En 5 disminuido	62,5
Amplitud N1	5	1	En 3 aumentado, en 2 disminuido	50
Amplitud N170	1	1	En 1 disminuido	50
Amplitud N2	2	2	En 2 aumentado	50
Amplitud de la negatividad de discordancia (MMN)	4	3	En 3 aumentado, en 1 disminuido	43
Potencia gamma	22	11	En 13 aumentado, en 9 disminuido	39
Amplitud P1	1	2	En 1 aumentado	33
Amplitud P2	1	2	En 1 disminuido	33
Potencia theta	1	2	En 1 disminuido	33
Potencia Delta	1	3	En 1 disminuido	25
Potencia beta	1	10	En 1 disminuido	9
<b>Medidas cardiovasculares</b>				
Frecuencia cardiaca	3	0	En 1 aumentado, en 2 disminuido	67
Variabilidad de la frecuencia cardiaca - alta frecuencia	3	0	En 1 aumentado, en 2 disminuido	67
<b>Reflejo de sobresalto acústico</b>				
Latencia del sobresalto acústico con parpadeo ocular	3	0	En 3 aumentado	100
Magnitud de sobresalto acústico con parpadeo ocular	10	5	En 10 aumentado	66
Habitación al sobresalto acústico con parpadeo ocular	1	8	En 1 disminuido	11
<b>Medidas oculomotoras y atención visual</b>				
Exploración de estímulos visuales	4	0	En 1 aumentado, en 3 disminuido	75
Atención visual - movimiento biológico	4	1	En 1 aumentado, en 3 disminuido	60
Perseverancia ante estímulos visuales	8	4	En 6 aumentado, en 2 disminuido	50
Atención visual - social	22	33	En 8 aumentado, en 19 disminuido	34
Atención visual - no social	11	10	En 5 aumentado, en 6 disminuido	28
<b>Pupilometría</b>				
Reflejo pupilar a la luz - dilatación	3	1	En 2 más lento	75
Reflejo pupilar a la luz - constricción	7	3	En 6 más lento, en 1 más rápido	60
Diámetro pupilar	4	4	En 2 aumentado, en 2 disminuido	25

MEG: magnetoencefalografía, EEG: electroencefalografía.

No pudimos localizar ningún biomarcador para el que la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN o ROC AUC se hubieran probado en más de un estudio por biomarcador (ver información complementaria).

### **Síndrome de Tourette**

No se encontró replicación, para ningún biomarcador, en relación con el síndrome de Tourette.



**Tabla 7** Biomarcadores neuropsicológicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo, en relación con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Biomarcador	Número de efectos significativos	Número de efectos no significativos	Dirección	Tasa de replicación (%)
Memoria a largo plazo	2	0	En 2 disminuido	100
Memoria a corto plazo	5	0	En 5 disminuido	100
CI	6	1	En 6 disminuido	86
Otras medidas de precisión de las tareas	13	2	En 13 disminuido	86
Memoria de trabajo	20	4	En 20 disminuido	83
Errores de omisión con atención sostenida	8	2	En 8 aumentado	80
Variabilidad del tiempo de reacción	17	5	En 17 aumentado	77
Sigma ex-Gaussiano	3	1	En 3 aumentado	75
Errores de comisión por inhibición de la respuesta	8	5	En 8 aumentado	62
Precisión de la interferencia (p. ej., prueba Stroop)	5	3	En 5 disminuido	62
Tiempo medio de reacción	11	7	En 11 aumentado	61
Tau ex-Gaussiana	3	2	En 3 aumentado	60
Aversión al retraso	3	2	En 3 aumentado	60
Variabilidad de la tarea de cronometraje	2	2	En 2 aumentado	50
Precisión en el reconocimiento de caras y emociones	1	1	En 1 disminuido	50
Velocidad de reconocimiento de caras y emociones	1	1	En 1 disminuido	50
Ajustar la precisión del cambio	3	5	En 3 disminuido	37,5
Otras medidas de memoria	3	7	En 3 disminuido	30
Medidas de frecuencia del tiempo de reacción	4	8	En 3 aumentado, en 1 disminuido	25
Precisión en la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin	1	3	En 1 disminuido	25

**Tabla 8** Biomarcadores neuropsicológicos candidatos investigados en al menos dos estudios, con al menos un hallazgo positivo, en relación con el trastorno del espectro autista.

Biomarcador	Número de efectos significativos	Número de efectos no significativos	Dirección	Tasa de replicación (%)
Memoria a largo plazo	2	0	En 2 disminuido	100
Memoria a corto plazo	5	0	En 5 disminuido	100
Memoria de trabajo	4	1	En 4 disminuido	80
Precisión en el reconocimiento de caras y emociones	3	1	En 3 disminuido	75
Variabilidad del tiempo de reacción	5	2	En 5 aumentado	71
Tau ex-Gaussiana	2	1	En 2 aumentado	67
Coordinación motriz	2	1	En 2 disminuido	67
Otras medidas de memoria	3	2	En 3 disminuido	60
Otras medidas de precisión de las tareas	3	3	En 3 disminuido	50
Medidas de frecuencia del tiempo de reacción	2	4	En 2 aumentado	33
Velocidad de reconocimiento de caras y emociones	2	1	En 1 aumentado, en 1 disminuido	33
Tiempo medio de reacción	1	8	En 1 aumentado	11

### ¿Existen biomarcadores prometedores que sean transdiagnósticos?

Como no encontramos ningún biomarcador prometedor según los criterios que establecimos, no pudimos abordar nuestro objetivo adicional, es decir, evaluar hasta qué punto los biomarcadores prometedores son transdiagnósticos entre los trastornos del neurodesarrollo.

Sin embargo, las tasas de replicación de las asociaciones, cuando estaban disponibles, no sugerían la naturaleza transdiagnóstica de ningún biomarcador candidato, con la posible excepción de la memoria a largo y corto plazo, que tuvo una replicación del 100% para TDAH y TEA, y de la memoria de trabajo, que tuvo una replicación de ~80% para estos trastornos. De forma similar, no hubo solapamiento entre los SNP de los trastornos del neurodesarrollo en los GWAS incluidos.

## DISCUSIÓN

Hemos llevado a cabo la primera revisión sistemática de estudios sobre biomarcadores diagnósticos candidatos para trastornos del neurodesarrollo, incluyendo 780 estudios que abarcan mediciones bioquímicas, genéticas, de neuroimagen, neurofisiológicas y neuropsicológicas.

En principio, sería muy valioso encontrar biomarcadores válidos, fiables y ampliamente utilizables para detectar o confirmar la presencia de cualquier trastorno del neurodesarrollo. De hecho, dado que estos trastornos se manifiestan en fases tempranas del desarrollo, un diagnóstico preciso y temprano es crucial desde el punto de vista clínico y de salud pública. Sin embargo, a pesar de décadas de investigación y cientos de publicaciones, no pudimos encontrar ningún biomarcador que pudiera definirse como prometedor basándonos en la evidencia de dos o más estudios independientes con una especificidad y sensibilidad de al menos 80%. Otros parámetros importantes para evaluar la validez de un biomarcador, como el VPP y VPN, se comunicaron con poca frecuencia. No se encontró ningún estudio de la relación coste-efectividad.

Los hallazgos en las diferentes áreas incluidas en esta revisión sistemática indican que, si bien es poco probable que un único biomarcador candidato resulte prometedor en términos de traducción clínica, los modelos que incluyen múltiples biomarcadores, que convergen en las mismas vías biológicas o en vías relacionadas, podrían tener más éxito. Un objetivo adicional de esta revisión era evaluar si los biomarcadores prometedores son transdiagnósticos entre los trastornos del neurodesarrollo. No pudimos encontrar datos de ello en ninguna combinación de los trastornos incluidos, pero este resultado negativo se debió probablemente a la ausencia de biomarcadores prometedores en trastornos individuales en primer lugar. Si bien el conjunto de investigaciones consideradas en esta revisión sistemática puede parecer impresionante, la mayoría de los estudios incluidos se han centrado simplemente en las asociaciones, informando principalmente los valores de *p*, que son poco informativos ya que se ven muy afectados por el tamaño de la muestra. En los casos en que se comunicaron las magnitudes de efecto, se encontraban generalmente en el rango bajo o moderado, y ciertamente no en el rango de una magnitud de efecto de  $d=1,66$  que sería necesaria para dar lugar a una sensibilidad y especificidad del 80%<sup>8</sup>.

Incluso cuando se han notificado asociaciones estadísticamente significativas, no está clara la forma en que los biomarcadores candidatos se relacionan con los síntomas y la fisiopatología de un trastorno determinado. Además, un gran número de biomarcadores se han relacionado significativamente con un trastorno dado, pero en direcciones opuestas, con explicaciones igualmente plausibles, al menos en teoría. Por ejemplo, una disminución significativa de la melatonina en el TEA se ha interpretado como un reflejo de la alteración genéticamente determinada de la vía serotonina-N-acetil-serotonina-melatonina<sup>38</sup>; por el contrario, el aumento de los niveles de melatonina se ha explicado como consecuencia de una supuesta alteración de la barrera hematoencefálica en el TEA<sup>39</sup>.

Además, el papel de los posibles efectos de confusión al interpretar las asociaciones es crucial. De hecho, algunos marcadores pueden verse influidos por factores como la dieta, peso anormal, estrés, niveles de actividad, tabaquismo o el tratamiento farmacológico<sup>40</sup>. Nuestra evaluación de la calidad mediante la herramienta BIOCROSS indicó que el control de los efectos de confusión no era consistente entre los estudios. Y lo que es más importante, el tipo de factores ajustados variaba sustancialmente de un estudio

a otro. Los estudios longitudinales pueden ayudar a comprender mejor el posible papel causal de los biomarcadores candidatos. Sin embargo, solo en algunos ( $n=36$ ; 4,6%) de los estudios incluidos se utilizó un diseño longitudinal. Este hallazgo es consistente con la evidencia en relación con los biomarcadores candidatos para otras condiciones de salud mental. Por ejemplo, una revisión sistemática de estudios sobre biomarcadores periféricos para los principales trastornos psiquiátricos mostró que solo en el 34% de los estudios incluidos se utilizó un diseño longitudinal<sup>12</sup>.

Más allá de las asociaciones, una minoría de estudios se centró en métricas que son cruciales para evaluar hasta qué punto un biomarcador es prometedor, incluyendo principalmente la especificidad, sensibilidad o ROC AUC. Otras métricas importantes, como los valores VPP o VPN, solo se evaluaron en contadas ocasiones. Cabe destacar que no pudimos encontrar ningún biomarcador con evidencia de dos o más estudios con especificidad y sensibilidad aceptables, o pruebas de VPP, VPN y ROC AUC aceptables.

Más allá de los problemas metodológicos relacionados con el pequeño tamaño de la muestra, escasa replicabilidad, falta de estandarización y factores de confusión, el principal problema que parece obstaculizar el descubrimiento exitoso de biomarcadores es la propia naturaleza de los diagnósticos psiquiátricos actuales, incluido el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo, que se basa en grupos heterogéneos de síntomas más que en la neurobiología subyacente. Aunque existen diferentes conceptualizaciones<sup>41-46</sup>, las caracterizaciones y delimitaciones clínicas de los diagnósticos psiquiátricos siguen siendo problemáticas. La estratificación de los pacientes basada en características más homogéneas puede hacer avanzar el campo y conducir a biomarcadores más válidos. Como señalaron Kapur et al<sup>47</sup>, el campo del cáncer de mama se enfrentó a un problema similar hasta que los tumores pudieron clasificarse con herramientas histológicas. El marco de Criterios de Dominio de Investigación<sup>48</sup>, destinado a establecer dimensiones subyacentes desde el nivel micro (es decir, genético) al macro (es decir, síntomas autoinformados), aparece así como una notable oportunidad para la estratificación de pacientes con trastornos del neurodesarrollo y, por tanto, el descubrimiento de biomarcadores diagnósticos válidos.

Podría decirse que, dada la complejidad y heterogeneidad de los trastornos del neurodesarrollo desde el punto de vista de la fisiopatología, es muy poco probable que las aplicaciones de biomarcadores basadas en un único parámetro sean significativas en la práctica clínica<sup>49-52</sup>. De hecho, encontramos que los modelos basados en múltiples parámetros se asociaban en general con mayor especificidad, sensibilidad y ROC AUC, aunque todavía no se han replicado dichos modelos. A este respecto, la comunidad científica centrada en los trastornos del neurodesarrollo debería inspirarse en iniciativas de otros campos que integran varias modalidades en el mismo estudio, como la Canadian Biomarker Integration Network on Depression (CANBIND), que conecta información clínica con datos de neuroimágenes (p. ej., estructura cerebral), moleculares (p. ej., genéticos, hormonales) y electrofisiológicos (p. ej., respuesta a la estimulación magnética transcranial)<sup>53</sup>.

Sin embargo, incluso una vez que se encuentren biomarcadores con buena especificidad, sensibilidad y otros parámetros, será necesario validarlos primero en muestras externas, independientes y, lo que es más importante, evaluarlos también en cuanto a viabilidad y costo-efectividad en la práctica clínica diaria. Sorprendentemente, solo encontramos un número limitado de estudios con validación externa, principalmente limitados a estudios de neuroimágenes, y, en una búsqueda adicional, ninguna réplica de estudios que evaluaran la rentabilidad de cualquier biomarcador para los trastornos del

neurodesarrollo. Hasta que no se complete este camino, cualquier planteamiento sobre la relevancia clínica de los biomarcadores candidatos sería engañoso. De hecho, ha habido informes de casos judiciales en los que los hallazgos de neuroimagen y polimorfismos genéticos se han utilizado para argumentar que el acusado tenía un trastorno psiquiátrico atenuante<sup>40</sup>. Nuestros hallazgos no aportan pruebas que apoyen un enfoque similar para los trastornos del neurodesarrollo<sup>40</sup>.

Aunque es muy poco probable que los biomarcadores diagnósticos sustituyan a la evaluación clínica, es posible que acaben apoyando la toma de decisiones clínicas. Por ejemplo, la evidencia preliminar de un ensayo aleatorizado, paralelo, simple ciego y controlado mostró que el diagnóstico de TDAH con el apoyo de una prueba informatizada de atención y actividad (QbTest), en comparación con el diagnóstico clínico estándar, conllevaba una reducción de la duración de las consultas en un 15% (cociente de tiempo: 0,85; IC 95%: 0,77-0,93) y un aumento de la confianza de los clínicos en sus decisiones diagnósticas (odds ratio: 1,77; IC 95%: 1,09-2,89)<sup>54</sup>. Sin embargo, dado que la atención es el núcleo de los síntomas clínicos que definen el diagnóstico, es discutible hasta qué punto la medición de la atención es un biomarcador candidato del TDAH o una evaluación estandarizada de síntomas.

La posible aplicación clínica futura de los biomarcadores diagnósticos también deberá tener en cuenta importantes aspectos éticos. A pacientes, legos y algunos profesionales les preocupa que los biomarcadores puedan aumentar la estigmatización y discriminación en el ámbito de la salud mental. De hecho, como reacción al proyecto Genoma Humano, alimentada por preocupaciones históricas sobre la eugenesia, en algunos países se ha desarrollado una legislación nacional para prevenir la discriminación genómica<sup>55</sup>. En nuestra opinión, las campañas educativas serán cruciales para abordar las cuestiones relacionadas con el estigma y, al mismo tiempo, apoyar el descubrimiento de biomarcadores. La falta de evidencia de una naturaleza transdiagnóstica de los biomarcadores que se han explorado hasta ahora en los trastornos del neurodesarrollo contradice las conclusiones de otra revisión sistemática<sup>12</sup>, que apoya la naturaleza transdiagnóstica de biomarcadores periféricos en varias enfermedades mentales (trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia), así como las pruebas de estudios neurofisiológicos en niños y adolescentes<sup>13</sup>. Sin embargo, las conclusiones de esa revisión sistemática se basaron en el tipo de palabras clave recuperadas de artículos relevantes, así como en la variación (aumento o disminución) de los biomarcadores en los distintos trastornos. Por el contrario, nosotros nos centramos en los patrones de replicación, en conformidad con las recomendaciones del Informe del Grupo de Trabajo de la APA sobre Marcadores de Neuroimagen de los Trastornos Psiquiátricos<sup>9</sup>.

Además, la falta de evidencia de transdiagnosticidad de GWAS debe considerarse con cautela, dado el pequeño tamaño de la muestra para los trastornos del neurodesarrollo (en particular, los trastornos del aprendizaje) y la evidencia metaanalítica que indica grandes correlaciones genéticas entre la mayoría de los trastornos del neurodesarrollo<sup>56</sup>. De hecho, las estimaciones de correlación genética entre trastornos cruzados muestran claramente que existen sustanciales riesgos genéticos comunes compartidos (p. ej., entre TDAH y TEA) y, por tanto, los futuros estudios de SNP específicos que estén implicados en múltiples trastornos deberán identificarse mediante análisis de múltiples trastornos<sup>32</sup>. Del mismo modo, estudios previos a gran escala y metaanálisis de alteraciones en neuroimágenes, neurofisiológicas y neuropsicológicas han puesto de relieve áreas de solapamiento, en particular entre TDAH y TEA<sup>57-60</sup>.

Cabe señalar que la gran mayoría de los estudios se han centrado en casos de un trastorno del neurodesarrollo en comparación con controles neurotípicos o de población, un diseño que puede determinar si una medida puede ser un buen biomarcador diagnóstico. En caso de que surjan biomarcadores diagnósticos prometedores de esta bibliografía, su potencial utilidad clínica podría ser ayudar a tomar decisiones diagnósticas cuando no esté claro si un niño cumple los criterios de un trastorno determinado. Sin embargo, un escenario mucho más probable en la práctica clínica es la necesidad de herramientas objetivas que puedan aumentar la validez del diagnóstico diferencial entre diferentes trastornos del neurodesarrollo o para determinar si un niño tiene un diagnóstico de uno o más trastornos del neurodesarrollo comórbidos. Sin embargo, en un escaso número de estudios se han realizado comparaciones entre diferentes trastornos del neurodesarrollo.

## Biomarcadores bioquímicos

Los biomarcadores bioquímicos aportaron el mayor conjunto de estudios incluidos en la presente revisión sistemática. Este hecho puede no ser sorprendente, ya que, en comparación con otras modalidades (p. ej., las imágenes cerebrales), podría decirse que es menos difícil, desde un punto de vista logístico y económico, realizar estudios sobre biomarcadores bioquímicos. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios en este campo, las réplicas son escasas, y a veces proceden del mismo grupo de investigación.

Además de las cuestiones generales que hemos tratado anteriormente, existen problemas, pero también oportunidades, que son específicos de los biomarcadores bioquímicos. Las sustancias bioquímicas analizadas en los estudios seleccionados en la presente revisión se obtuvieron generalmente de muestras de sangre, plasma, suero u orina. La obtención a partir de líquido cefalorraquídeo (LCR) se considera de especial interés, debido a su proximidad al cerebro. Sin embargo, esta obtención es muy compleja, debido a ser un procedimiento invasivo. Además, el LCR contiene muchas menos proteínas que el plasma, lo que contribuye a reducir las posibilidades de identificar biomarcadores proteómicos<sup>2</sup>.

Un enfoque alternativo sería el uso de tejidos cerebrales *post mortem*, lo que impulsaría los vínculos traslacionales entre los modelos animales de trastornos del neurodesarrollo y los estudios en seres humanos vivos, aunque debe considerarse que dichos estudios no son informativos sobre la actividad cerebral<sup>61</sup>. En general, el uso de tejidos *post mortem* para los trastornos del neurodesarrollo aún está en pañales y se limita principalmente al TEA. Una reciente revisión sistemática<sup>62</sup> centrada en el TEA y trastornos relacionados identificó solo tres estudios *post mortem* que evaluaban proteínas y metabolitos, sin resultados replicados<sup>62</sup>. Los esfuerzos en este campo, como la colección Autism BrainNet de tejido cerebral *post mortem* de la Fundación Simons<sup>63</sup>, son por tanto loables y reflejan una tendencia para otros trastornos psiquiátricos, como la creación del Banco de Cerebros Douglas-Bell de Canadá<sup>64</sup>, o el Banco de Cerebros para Psiquiatría de los Países Bajos<sup>65</sup>.

Otro aspecto se refiere al tipo de biomarcador bioquímico. Aunque se ha investigado una amplia gama de sustancias, algunos en este campo sostienen que los metabolitos (“metabolómica”) deberían ser particularmente prometedores ya que, a diferencia de la genómica, captan la naturaleza dinámica de una enfermedad y, en contraste con las proteínas (“proteómica”), proporcionan información sobre el producto final de interacciones complejas entre proteínas, cascadas de señalización y entornos celulares<sup>2</sup>. Sin

embargo, suele haber un alto grado de heterogeneidad en cuanto a los paneles de metabolitos entre los distintos estudios.

Por último, el procedimiento de recopilación de datos también es muy relevante. Se sabe que factores como la hora del día o el tiempo transcurrido desde la última comida influyen en los niveles de determinados biomarcadores (p. ej., citocinas, expresión génica o cortisol)<sup>61</sup>. Por lo tanto, los futuros estudios deberían esforzarse por seguir procedimientos estandarizados, tanto dentro de los estudios como entre ellos.

## Biomarcadores genéticos

En comparación con los GWAS de otros trastornos psiquiátricos en adultos (p. ej., el trastorno depresivo mayor, con más de 135.000 casos<sup>66</sup>, o la esquizofrenia, con más de 76.000 casos<sup>67</sup>), los cinco GWAS seleccionados de trastornos del neurodesarrollo infantil son relativamente pequeños y no tienen la potencia suficiente para detectar factores de riesgo genéticos comunes sólidamente asociados en relación con estos trastornos. Sin embargo, los resultados de los GWAS disponibles sugieren que estos trastornos son altamente poligénicos, con miles de variantes genéticas comunes que contribuyen colectivamente a un mayor riesgo de trastorno.

Hay que tener en cuenta que los GWAS de trastornos infantiles suelen incluir también a adultos, y es necesario seguir trabajando para comprender hasta qué punto los mismos factores de riesgo genético están implicados en las formas infantiles o con remisión *vs.* formas persistentes del trastorno. Este tipo de investigación ya se ha emprendido para algunos trastornos del neurodesarrollo, por ejemplo, el TDAH<sup>68</sup>.

Además, en el caso de muchos fenotipos del neurodesarrollo infantil, los mayores análisis genéticos disponibles se han centrado en síntomas y rasgos distribuidos de forma continua en cohortes de población general de niños (p. ej., el Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos<sup>69</sup>), que solo incluyen un pequeño número de “casos” diagnosticados. Estos estudios no se incluyeron en esta revisión, debido a que estaban fuera de su alcance, pero es plausible que los conocimientos biológicos que se obtienen de GWAS de rasgos y síntomas también puedan ser relevantes para los trastornos diagnosticados, debido a un alto grado de riesgos genéticos compartidos entre trastornos y rasgos para muchos trastornos del neurodesarrollo<sup>70</sup>. También hay que tener en cuenta que, además de GWAS, los estudios han empezado a descubrir variantes genéticas raras, como variantes en el número de copias o mutaciones de truncamiento de proteínas, especialmente en el TEA<sup>71,72</sup>, que deberían evaluarse como posibles biomarcadores diagnósticos.

En general, aunque el descubrimiento genético todavía tiene un largo camino por recorrer para ser potencialmente informativo para los trastornos del neurodesarrollo en niños, los GWAS existentes ya se pueden aplicar a través de métodos de puntuación de riesgo poligénico para obtener información sobre la heterogeneidad fenotípica, y así informar a la investigación sobre biomarcadores diagnósticos.

## Biomarcadores de neuroimagen

Desde un punto de vista metodológico, destacamos tres aspectos importantes que han dificultado el descubrimiento de biomarcadores y que son especialmente aplicables al campo de la neuroimagen. En primer lugar, se ha observado que este campo se ha encontrado

principalmente en una fase de descubrimiento mecanicista, en que el principal objetivo ha sido detectar alteraciones en las medidas de imágenes cerebrales en lugar de buscar biomarcadores prometedores<sup>10</sup>. Algunos profesionales de este campo han sugerido que, aunque lo ideal sería que los biomarcadores se basaran en hallazgos interpretables desde el punto de vista neurobiológico y mecanicista, esto podría no ser siempre necesario, siempre que los biomarcadores se validen rigurosamente. Paralelamente al desarrollo de fármacos, algunos medicamentos descubiertos por casualidad y con eficacia clínica demostrada se incorporaron a la práctica clínica antes de que se hubieran dilucidado por completo sus mecanismos biológicos<sup>10</sup>.

En segundo lugar, el desarrollo cerebral afecta significativamente a las comparaciones entre casos y controles, y las diferencias en la etapa de desarrollo podrían explicar una mayor heterogeneidad durante la infancia y adolescencia. Incluso si se encuentran biomarcadores, la falta de modelos de referencia del desarrollo cerebral hace muy difícil la interpretación de ciertos patrones como un retraso o aceleración madurativa en los trastornos del neurodesarrollo. En este contexto, los enfoques de aprendizaje automático han incorporado recientemente avances que permiten caracterizar las trayectorias normativas y analizar la heterogeneidad a nivel individual<sup>73</sup>. En particular, estas estadísticas a nivel individual han revelado un mayor poder predictivo de la funcionalidad en comparación con los datos brutos no modelados<sup>74</sup>. Del mismo modo, en consonancia con la complejidad de los procesos y mecanismos que subyacen a la mayoría de los trastornos psiquiátricos, las técnicas avanzadas de modelado<sup>75</sup> permiten la integración de características de imágenes multivariadas y multimodales en los trastornos del neurodesarrollo, que con suerte es de esperar que avance en el descubrimiento de biomarcadores.

En tercer lugar, los estudios de neuroimagen incluidos en esta revisión, y en general en toda la literatura sobre neuroimagen, proporcionaron las magnitudes de efecto como *d* de Cohen. Sin embargo, este parámetro puede no ser interpretable si se deriva de distribuciones no normales, como ocurre a menudo en neuroimagen<sup>8</sup>.

En términos de traslación/implantación en la práctica clínica, a menudo se informa que los biomarcadores de neuroimagen presentan la desventaja de unos costes más elevados en relación con otras modalidades (p. ej., EEG). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los costes pueden disminuir con el tiempo, y la atención debe centrarse en la rentabilidad, más que en el coste *per se*. Merecería la pena evaluar hasta qué punto los biomarcadores de neuroimagen podrían evitar gastos adicionales, relacionados con diagnósticos tardíos o erróneos, al sistema sanitario.

## Biomarcadores neurofisiológicos y neuropsicológicos

Varias medidas neurofisiológicas y neuropsicológicas solo se han investigado en un pequeño número de estudios, y principalmente en niños con TDAH o TEA. Los hallazgos para estas modalidades son muy variados y sugieren muy pocos biomarcadores prometedores. Con excepción de los marcadores del rendimiento de la memoria (disminuido tanto en TDAH como en TEA), las tasas de replicación más altas fueron evidentes en general para las medidas que se han investigado en menor medida. Los hallazgos parecían más consistentes para los biomarcadores neuropsicológicos que para los neurofisiológicos. Es probable que esto se deba a que los efectos techo/suelo de las medidas neuropsicológicas significan que

es más probable que los perfiles alterados para una medida determinada surjan de forma consistente en la misma dirección (p. ej., menor precisión de la memoria de trabajo en niños con TDAH)<sup>76</sup>. Por el contrario, los perfiles atípicos pueden representar aumentos o disminuciones en relación con los controles neurotípicos para la mayoría de medidas neurofisiológicas (p. ej., aumento o disminución de la conectividad o potencia del EEG).

Cabe destacar que estudios previos indican que los perfiles neurofisiológicos son muy heterogéneos en niños con trastornos del neurodesarrollo, en particular con TDAH<sup>77</sup> y TEA<sup>78</sup>, lo que significa que la falta de replicación de estas medidas puede no ser atribuible únicamente a las limitaciones metodológicas de los estudios originales (p. ej., muestras no representativas y con poca potencia estadística). Así lo demuestran los estudios que identifican subgrupos de pacientes basados en datos caracterizados por diferentes perfiles de EEG, que aparecen asociados a diversas características clínicas<sup>79</sup> y diferentes tasas de respuesta al tratamiento<sup>80,81</sup>.

Otra consideración importante a tener en cuenta para este tipo de medidas es que, de forma similar a la literatura sobre neuroimagen, la mayor parte de la investigación sobre marcadores neurofisiológicos y neuropsicológicos se ha centrado en la identificación de posibles mecanismos implicados en los trastornos del neurodesarrollo (fase de descubrimiento mecanicista), más que en el desarrollo de biomarcadores. Nuestra búsqueda se centró explícitamente en biomarcadores potenciales (o términos similares), por lo que no recuperó estudios que investigaran medidas relevantes, pero sin identificarlas con estos términos. El enfoque limitado en el desarrollo de biomarcadores de esta literatura también se refleja en el número muy limitado de estudios que informan de métricas de diagnóstico (p. ej., ROC AUC, sensibilidad, especificidad) necesarias para establecer si las posibles diferencias entre casos y controles a nivel de grupo pueden apuntar a biomarcadores viables. Los estudios futuros que combinen técnicas de subagrupación basadas en datos para analizar la heterogeneidad con pruebas formales de las propiedades de los biomarcadores pueden ser especialmente prometedores para identificar biomarcadores candidatos a partir de evaluaciones neurofisiológicas y neuropsicológicas.

## Limitaciones

Los resultados de esta revisión sistemática deben considerarse a la luz de algunas limitaciones. En primer lugar, utilizamos el término “biomarcador” o términos equivalentes (marcador, prueba diagnóstica, endofenotipo) para recuperar estudios en los que los propios autores habían etiquetado su(s) medida(s) como “(bio)marcador”, pero no pudimos buscar todos los posibles (bio)marcadores individualmente, lo que no habría sido factible. Otras revisiones sistemáticas<sup>p. ej., 12</sup>, sobre biomarcadores, han utilizado la misma estrategia. Esta limitación es especialmente relevante para los estudios de neuroimagen, neurofisiológicos y neuropsicológicos, de los cuales solo una parte utilizó el término “biomarcador” o equivalentes en el artículo.

Una síntesis metaanalítica estaba fuera del alcance de esta revisión. Sin embargo, dado el número generalmente limitado de estudios para cada biomarcador específico, no habría sido posible explorar las fuentes de heterogeneidad en relación con las estimaciones metaanalíticas. Por lo tanto, nuestro enfoque en términos de una presentación narrativa de los datos es preferible y apropiado para la etapa actual del campo. Además, no pudimos localizar ninguna herramienta específica para la valoración de la calidad de los

estudios longitudinales. En lugar de adaptar el actual BIOCROSS para los estudios transversales, adoptamos un enfoque más conservador y cauteloso y no calificamos la calidad de los estudios longitudinales; sin embargo, éstos solo representaban el 4,6% del número total de estudios.

Aunque fuimos cuidadosos al determinar el número de replicaciones positivas y negativas para cada biomarcador, es posible que algunos estudios informaran selectivamente solo resultados positivos, sesgando así nuestras estimaciones. Además, aunque nos esforzamos por contar los participantes de la misma muestra solo una vez, los números totales de participantes informados en esta revisión sistemática son aproximados, porque algunos grupos de investigación informaron resultados con muestras parcialmente superpuestas. Por último, nos centramos en los biomarcadores relacionados con niños, pero no incluimos biomarcadores ambientales ni biomarcadores maternos durante el embarazo, que estaban fuera del alcance de este trabajo y requeriría una revisión sistemática específica adicional.

## CONCLUSIONES

El presente trabajo es la revisión sistemática más completa de biomarcadores diagnósticos candidatos para los trastornos del neurodesarrollo en niños y adolescentes, y debería orientar futuras investigaciones en este campo. Los resultados apuntan a la necesidad de realizar estudios con buena potencia, replicación, estandarización de los procedimientos, uso de enfoques multimodales en el mismo estudio, centrados en métricas que sean relevantes para la validez de un biomarcador –en contraposición a evaluar e informar de meras asociaciones– y un mayor enfoque en los trastornos menos investigados, como el trastorno de tics/síndrome de Tourette, discapacidad intelectual, trastornos del aprendizaje y del lenguaje, así como un diseño que compare dos o más trastornos del neurodesarrollo.

Se espera que en el futuro, la investigación de biomarcadores en jóvenes con trastornos del neurodesarrollo se beneficie de muestras más grandes, métodos consistentes, esfuerzos concertados centrados en la replicación, basándose en consorcios recientes y otros esfuerzos prometedores en curso<sup>82,83</sup>. Esta investigación debería seguir el ejemplo de la investigación de biomarcadores en adultos con trastornos mentales graves<sup>84,85</sup> y de otras áreas de la medicina<sup>86,87</sup>, que pueden informar sobre técnicas de evaluación apropiadas. La investigación futura debería centrarse en el aprendizaje automático y otras técnicas avanzadas de análisis de datos, así como en enfoques de biomarcadores multivariables y multinivel que podrían ser los más adecuados para responder a las complejidades de los trastornos mentales.

## AGRADECIMIENTOS

S. Cortese cuenta con el apoyo del National Institute for Health and Care Research, NIHR, del Reino Unido (subvenciones n.º NIHR203035, RP-PG-0618-20003, NIHR203684 y NIHR130077). G. Michelini cuenta con el apoyo de una beca de la Fundación Klingenstein de Tercera Generación; L.C. Farhat, de la Fundación de Investigación de São Paulo; D. Teixeira Leffa, de una beca NARSAD para Jóvenes Investigadores de la Fundación para la Investigación del Cerebro y el Comportamiento; G. Salazar de Pablo, de la Fundación Alicia Koplowitz; C. Carlisi y V. Carter Leno por una

beca postdoctoral de Wellcome Trust; D. Floris por el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea (acuerdo de subvención Marie Skłodowska Curie n° 101025785); N. Holz por la Fundación Alemana de Investigación y la Beca de Excelencia Radboud. S. Cortese y M. Solmi han contribuido a partes iguales en este trabajo. La información complementaria del estudio está disponible en [https://osf.io/wp4je/?view\\_only=8c349f45a9ac441490981acf946c8d9a](https://osf.io/wp4je/?view_only=8c349f45a9ac441490981acf946c8d9a).

## BIBLIOGRAFÍA

1. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) resource. Bethesda: National Institutes of Health, 2016.
2. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Sala F et al. Biomarkers in psychiatry: concept, definition, types and relevance to the clinical reality. *Front Psychiatry* 2020;11:432.
3. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
4. Lutz W, Schwartz B. Trans-theoretical clinical models and the implementation of precision mental health care. *World Psychiatry* 2021;20:380-1.
5. 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.
6. 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;L20:336-56.
7. 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.
8. Loth E, Ahmad J, Chatham C et al. The meaning of significant mean group differences for biomarker discovery. *PLoS Comput Biol* 2021;17:e1009477.
9. First M, Botteron K, Carter C et al. Consensus Report of the APA Work Group on Neuroimaging Markers of Psychiatric Disorders. <https://www.psychiatry.org>.
10. Abi-Dargham A, Horga G. The search for imaging biomarkers in psychiatric disorders. *Nat Med* 2016;22:1248-55.
11. Kapczynski F, Vieta E, Andreazza AC et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32:675-92.
12. Pinto JV, Moulin TC, Amaral OB. On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:97-108.
13. Bellato A, Norman L, Idrees I et al. A systematic review and meta-analysis of altered electrophysiological markers of performance monitoring in obsessive-compulsive disorder (OCD), Gilles de la Tourette syndrome (GTS), attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:964-87.
14. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
15. Kim JY, Son MJ, Son CY et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019;6:590-600.
16. Kim JH, Kim JY, Lee J et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry* 2020;7:955-70.
17. Ioannidis JP, Trikalinos TA. An exploratory test for an excess of significant findings. *Clin Trials* 2007;4:245-53.
18. Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry* 2017;4:339-46.
19. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* 2022;27:281-95.
20. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision (ICD-11). <https://icd.who.int/browse11>.
21. Solmi M, Song M, Yon DK et al. Incidence, prevalence, and global burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019 across 204 countries. *Mol Psychiatry* 2022; doi: 10.1038/s41380-022-01630-7.
22. Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of polygene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
23. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry* 2020;19:214-32.
24. Correll CU, Cortese S, Croatto G et al. Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry* 2021;20:244-75.
25. Godoy PBG, Sumiya FM, Seda L et al. A systematic review of observational, naturalistic, and neurophysiological outcome measures of nonpharmacological interventions for autism. *Braz J Psychiatry* 2022; doi: 10.47626/1516-4446-2021-2222.
26. Fairchild G, Hawes DJ, Frick PJ et al. Conduct disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:43.
27. Scassellati C, Bonvicini C, Faraone SV et al. Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1003-19.e20.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an up-dated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021;18:e1003583.
29. Kamp-Becker I, Albertowski K, Becker J et al. Diagnostic accuracy of the ADOS and ADOS-2 in clinical practice. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:1193-207.
30. Wirsching J, Graßmann S, Eichelmann F et al. Development and reliability assessment of a new quality appraisal tool for cross-sectional studies using biomarker data (BIOCROSS). *BMC Med Res Methodol* 2018;18:122.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an up-dated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
32. Demontis D, Walters RK, Martin J et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019;51:63-75.
33. Grove J, Ripke S, Als TD et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet* 2019;51:431-44.
34. Niemi MEK, Martin HC, Rice DL et al. Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature* 2018;562:268-71.
35. Yu D, Sul JH, Tsetsos F et al. Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. *Am J Psychiatry* 2019;176:217-27.
36. Nudel R, Simpson NH, Baird G et al. Genome-wide association analyses of child genotype effects and parent-of-origin effects in specific language impairment. *Genes Brain Behav* 2014;13:418-29.
37. Ip HF, van der Laan CM, Krapohl EML et al. Genetic association study of childhood aggression across raters, instruments, and age. *Transl Psychiatry* 2021;11:413.
38. Pagan C, Delorme R, Callebort J et al. The serotonin-N-acetylserotonin-melatonin pathway as a biomarker for autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry* 2014;4:e479.
39. El-Ansary A, Hassan WM, Daghestani M et al. Preliminary evaluation of a novel nine-biomarker profile for the prediction of autism spectrum disorder. *PLoS One* 2020;15:e0227626.
40. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38:75-7.
41. Watson D, Levin-Aspenson HF, Waszczuk MA et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): III. Emotional dysfunction superspectrum. *World Psychiatry* 2022;21:26-54.
42. Krueger RF, Hobbs KA, Conway CC et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): II. Externalizing superspectrum. *World Psychiatry* 2021;20:171-93.
43. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. Validity and utility of Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): I. Psychosis superspectrum. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
44. Waszczuk MA. The utility of hierarchical models of psychopathology in genetics and biomarker research. *World Psychiatry* 2021;20:65-6.
45. Astle DE, Holmes J, Kievit R et al. Annual Research Review: The transdiagnostic revolution in neurodevelopmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:397-417.
46. Michelini G, Barch DM, Tian Y et al. Delineating and validating higher-order dimensions of psychopathology in the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study. *Transl Psychiatry* 2019;9:261.
47. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
48. Sanislow CA. RDoC at 10: changing the discourse for psychopathology. *World Psychiatry* 2020;19:311-2.
49. Paulus MP, Thompson WK. The challenges and opportunities of small effects: the new normal in academic psychiatry. *JAMA Psychiatry* 2019;76:353-4.

50. Loo SK, McGough JJ, McCracken JT et al. Parsing heterogeneity in attention-deficit hyperactivity disorder using EEG-based subgroups. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:223-31.
51. Pulini AA, Kerr WT, Loo SK et al. Classification accuracy of neuroimaging bio-markers in attention-deficit/hyperactivity disorder: effects of sample size and circular analysis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:108-20.
52. Michelini G, Cheung CHM, Kitsune V et al. The etiological structure of cognitive-neurophysiological impairments in ADHD in adolescence and young adulthood. *J Atten Disord* 2021;25:91-104.
53. MacQueen GM, Hassel S, Arnott SR et al. The Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND): magnetic resonance imaging protocols. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44:223-36.
54. Hollis C, Hall CL, Guo B et al. The impact of a computerised test of attention and activity (QbTest) on diagnostic decision-making in children and young people with suspected attention deficit hyperactivity disorder: single-blind randomised controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:1298-308.
55. Brannan C, Foulkes AL, Lázaro-Muñoz G. Preventing discrimination based on psychiatric risk biomarkers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2019;180:159-71.
56. Gidziela A, Ahmadzadeh Y, Micheline G et al. Genetic influences on neurodevelopmental disorders and their overlap with co-occurring conditions in childhood and adolescence: a meta-analysis. *medRxiv* 2022; doi: 10.1101/2022.02.17.22271089.
57. Karcher NR, Michelini G, Kotov R et al. Associations between resting-state functional connectivity and a hierarchical dimensional structure of psychopathology in middle childhood. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021;6:508-17.
58. Lukito S, Norman L, Carlisi C et al. Comparative meta-analyses of brain structural and functional abnormalities during cognitive control in attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Psychol Med* 2020;50:894-919.
59. Kushki A, Cardy RE, Panahandeh S et al. Cross-diagnosis structural correlates of autistic-like social communication differences. *Cereb Cortex* 2021;31:5067-76.
60. Tung YH, Lin HY, Chen CL et al. Whole brain white matter tract deviation and idiosyncrasy from normative development in autism and ADHD and unaffected siblings link with dimensions of psychopathology and cognition. *Am J Psychiatry* 2021;178:730-43.
61. Kirkpatrick RH, Munoz DP, Khalid-Khan S et al. Methodological and clinical challenges associated with biomarkers for psychiatric disease: a scoping review. *J Psychiatr Res* 2021;143:572-9.
62. Fetit R, Hillary RF, Price DJ et al. The neuropathology of autism: a systematic review of post-mortem studies of autism and related disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;129:35-62.
63. Anderson MP, Quinton R, Kelly K et al. Autism BrainNet: a collaboration between medical examiners, pathologists, researchers, and families to advance the understanding and treatment of autism spectrum disorder. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145:494-501.
64. Almeida D, Turecki G. A slice of the suicidal brain: what have postmortem molecular studies taught us? *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:98.
65. Rademaker MC, de Lange GM, Palmen S. The Netherlands Brain Bank for Psychiatry. *Handb Clin Neurol* 2018;150:3-16.
66. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
67. Trubetskov V, Pardiñas AF, Qi T et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature* 2022;604:502-8.
68. Rovira P, Demontis D, Sánchez-Mora C et al. Shared genetic background between children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:1617-26.
69. Ruisch IH, Dietrich A, Glennon JC et al. Interplay between genome-wide implicated genetic variants and environmental factors related to childhood antisocial behavior in the UK ALSPAC cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:741-52.
70. Taylor MJ, Martin J, Lu Y et al. Association of genetic risk factors for psychiatric disorders and traits of these disorders in a Swedish population twin sample. *JAMA Psychiatry* 2019;76:280-9.
71. 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.
72. 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.e23.
73. Marquand AF, Kia SM, Zabihi M et al. Conceptualizing mental disorders as deviations from normative functioning. *Mol Psychiatry* 2019;24:1415-24.
74. Holz NE, Floris DL, Llera A et al. Age-related brain deviations and aggression. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S003329172200068X.
75. Groves AR, Beckmann CF, Smith SM et al. Linked independent component analysis for multimodal data fusion. *Neuroimage* 2011;54:2198-217.
76. Kuntsi J, Rogers H, Swinard G et al. Reaction time, inhibition, working memory and 'delay aversion' performance: genetic influences and their interpretation. *Psychol Med* 2006;36:1613-24.
77. Karalunas SL, Nigg JT. Heterogeneity and subtyping in attention-deficit/hyperactivity disorder – considerations for emerging research using person-centered computational approaches. *Biol Psychiatry* 2020;88:103-10.
78. Hobson H, Petty S. Moving forwards not backwards: heterogeneity in autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2021;26:7100-1.
79. Dwyer P, Wang X, De Meo-Monteil R et al. Defining clusters of young autistic and typically developing children based on loudness-dependent auditory electrophysiological responses. *Mol Autism* 2020;11:48.
80. Voetterl H, van Wingen G, Michelini G et al. Brainmarker-I differentially predicts remission to various attention-deficit/hyperactivity disorder treatments: a discovery, transfer, and blinded validation study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2022; doi: 10.1016/j.bpsc.2022.02.007.
81. Juárez-Martínez EL, Sprengers JJ, Cristian G et al. Prediction of behavioral improvement through resting-state electroencephalography and clinical severity in a randomized controlled trial testing bumetanide in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021; doi: 10.1016/j.bpsc.2021.08.009.
82. Shic F, Naples AJ, Barney EC et al. The autism biomarkers consortium for clinical trials: evaluation of a battery of candidate eye-tracking biomarkers for use in autism clinical trials. *Mol Autism* 2022;13:15.
83. Charman T, Loth E, Tillmann J et al. The EU-AIMS Longitudinal European Autism Project (LEAP): clinical characterisation. *Mol Autism* 2017;8:27.
84. Onitsuka T, Hirano Y, Nemoto K et al. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci* 2022;76:1-14.
85. Kato H, Kimura H, Kushima I et al. The genetic architecture of schizophrenia: review of large-scale genetic studies. *J Hum Genet* 2022; doi: 10.1038/s10038-022-01059-4.
86. Veysière H, Bidet Y, Penault-Llorca F et al. Circulating proteins as predictive and prognostic biomarkers in breast cancer. *Clin Proteomics* 2022;19:25.
87. Hu X, Li G, Wu S. Advances in diagnosis and therapy for bladder cancer. *Cancers* 2022;14:3181.

DOI:10.1002/wps.21037

## Experiencias infantiles protectoras y compensatorias y su impacto en la salud mental adulta

La salud mental adulta está influenciada por la exposición en la infancia tanto a experiencias adversas como protectoras.

El histórico estudio de Experiencias Adversas en la Infancia (ACE)<sup>1</sup> corroboró la existencia de una asociación entre diez categorías de adversidades, experimentadas desde el nacimiento hasta los 18 años, y posteriores problemas de salud física y mental. Estos diez tipos de adversidad (maltrato físico, emocional y sexual; abandono físico y emocional; divorcio de los padres; violencia doméstica; convivencia con miembros de la familia que abusan del alcohol o de otras sustancias, que padecen enfermedades mentales o que son delincuentes) resultaron ser frecuentes, y más de dos tercios de las personas declararon haber sufrido al menos una de ellas. Además, las ACE tenían un efecto acumulativo o de dosis-respuesta en múltiples medidas de salud y bienestar.

Las investigaciones llevadas a cabo en todo el mundo y en muchas poblaciones han revelado consistentemente que la exposición a las ACE entre el nacimiento y los 18 años altera la adaptación neurobiológica al estrés, aumentando la probabilidad de dificultades en la regulación de las emociones, control de los impulsos, la atención y los vínculos sociales, todo lo cual contribuye a los problemas de salud mental<sup>2</sup>. Una puntuación ACE acumulada de 4 o más aumenta 2,5 veces la probabilidad (utilizando odds ratios ajustadas) de sufrir reacciones de pánico; 3,6 veces depresión; 2,4 veces ansiedad y 2,7 veces alucinaciones<sup>3</sup>.

Mientras que el trauma y la adversidad son factores de riesgo bien establecidos para la enfermedad mental, los factores protectores que promueven la resiliencia son menos conocidos. La investigación sobre la resiliencia se centró inicialmente en la identificación de las cualidades de los niños que tuvieron éxito como adultos a pesar de la pobreza infantil, el abuso o el abandono<sup>4</sup>. Más recientemente, los investigadores han empezado a caracterizar las cualidades de los entornos de los niños que fomentan la resiliencia, identificando los tipos de relaciones y recursos de apoyo que mitigan los efectos de las ACE.

Así como las ACE parecen tener efectos negativos acumulativos, las experiencias protectoras también parecen tener un efecto acumulativo en el funcionamiento adulto, atenuando los impactos negativos. Por ejemplo, en una amplia muestra del Medio Oeste de EEUU, las experiencias positivas en la infancia predijeron menor depresión y mejor salud mental en adultos, incluso después de tener en cuenta la exposición a ACE<sup>5</sup>. Gran parte de la investigación sobre experiencias positivas se ha limitado a la existencia de relaciones de apoyo, haciendo hincapié en la importancia de que los niños se sientan apoyados y seguros como contrapeso a los sentimientos de estrés asociados con ACE<sup>6</sup>.

Numerosos estudios indican que las experiencias positivas durante la infancia sientan las bases de la salud mental adulta. Hemos identificado diez experiencias protectoras y compensatorias específicas (PACE) que promueven resultados positivos frente a la adversidad, así como un desarrollo saludable en general<sup>2,7</sup>. Al igual que las ACE, evaluamos las PACE como experiencias que ocurren antes de los 18 años.

Los PACE se clasifican en dos dominios: relaciones de apoyo y recursos enriquecedores. Las relaciones de apoyo comprenden el

amor incondicional de un cuidador, tener un mejor amigo, trabajar como voluntario en la comunidad, formar parte de un grupo y tener un mentor. Se ha comprobado que la paternidad positiva, el apoyo social y la pertenencia facilitan el desarrollo de la empatía, la autorregulación y las habilidades sociales en los niños. Nuestro segundo dominio, los recursos enriquecedores, incluye vivir en un hogar seguro donde se satisfagan las necesidades; recibir una educación de calidad; tener un hobby; ser físicamente activo; y tener normas y rutinas. Tanto los estudios en animales como en humanos señalan la importancia de los entornos enriquecidos para el aprendizaje, el manejo del estrés y la evitación de conductas de riesgo<sup>8</sup>.

La investigación sobre las PACE indica específicamente que los adultos que declaran más PACE suelen declarar menos ACE, lo que sugiere que las relaciones y recursos de protección están menos disponibles entre niños que experimentan disfunción familiar y maltrato. Un mayor número de PACE está relacionado con menos depresión, ansiedad, consumo de sustancias, dificultades en la regulación de las emociones y estrés vital. Además, las PACE protegen a los adultos de los síntomas depresivos, de modo que un mayor número de PACE debilita el vínculo entre las ACE y la depresión, actuando como factor protector en la edad adulta<sup>2</sup>.

También hay evidencia de que las PACE pueden afectar a las actitudes y comportamientos de los padres. Por ejemplo, se ha observado que las PACE actúan como amortiguador entre las actitudes negativas de los padres y las experiencias infantiles adversas<sup>2,8</sup>. Del mismo modo, las PACE se han asociado con mayor resiliencia y menor estrés durante el embarazo (p. ej., futuras preocupaciones sobre la crianza de los hijos<sup>9</sup>). En conjunto, estos hallazgos sugieren que las PACE amortiguan los efectos nocivos de las ACE en el funcionamiento y salud mental de los adultos.

Hemos identificado PACE específicas para distintos grupos de edad (bebés y niños pequeños, adolescentes y adultos jóvenes, niños en edad escolar<sup>2</sup>). Sin embargo, la base de las PACE sigue siendo la misma –relación y recursos– y la idea básica de cada PACE es similar. Por ejemplo, tener un mejor amigo en la primera infancia es tener oportunidades de jugar con un niño o un hermano de edad similar.

Las PACE pueden utilizarse como herramienta para que los adultos ayuden a los niños a manejar el estrés, y esto puede ser particularmente importante en épocas de estrés crónico y extremo, como la pandemia de COVID-19. Por otra parte, el estrés y la salud mental de los padres están muy influenciados por el bienestar y la salud mental de sus hijos, y las estrategias que promueven una crianza óptima pueden tener un gran impacto en el propio funcionamiento de los padres<sup>2</sup>.

El modelo PACEs Heart se corresponde con el modelo piramidal de las ACE, que postula que las ACE conducen a un desarrollo neurológico alterado; deterioro social, neurológico y cognitivo; adopción de conductas de riesgo para la salud; enfermedad, discapacidad y problemas sociales; y muerte prematura<sup>1</sup>. El modelo PACEs Heart postula que las relaciones y los recursos de apoyo conducen a un desarrollo neurológico óptimo; al funcionamiento social, emocional y cognitivo; a comportamientos saludables; a la consecución de hitos en el desarrollo; y a la salud y longevidad<sup>8</sup>. Estos modelos integran la ciencia del desarrollo, la psicología clí-



nica y la investigación sobre salud mental y física, detallando posibles trayectorias vitales derivadas de experiencias de la infancia.

Los cuentos de hadas, el folclore y los mitos de todo el mundo están repletos de ejemplos del viaje del joven héroe o la heroína desde la adversidad y la desesperación hasta el triunfo y el éxito, apoyando la evidencia empírica de que el camino hacia la resiliencia está pavimentado con relaciones y recursos protectores. Lo que falta en muchas intervenciones centradas en el trauma es el reconocimiento de que las PACE son elementos poderosos de la vida cotidiana que ya existen, o que pueden idearse para que ocurran de forma rutinaria y frecuente, y que pueden aprovecharse para apoyar los objetivos y actividades del tratamiento.

Nuestra investigación indica que los adultos pueden beneficiarse de las PACE actuales, así como de experiencias previas de la infancia. Hemos creado un Plan PACE para adultos que anima a los adultos a elegir una o dos PACE para trabajar cada mes con un grupo de adultos. Al igual que las PACE para niños de distintas edades, las PACE para adultos se centran en las relaciones y las experiencias enriquecedoras<sup>2</sup>. Como anécdota, hemos observado que las personas se benefician al concentrarse en actividades sencillas que refuerzan las relaciones e imponen una estructura y una rutina. En resumen, las PACE son herramientas poderosas que a

menudo se pasan por alto, y que pueden apoyar las intervenciones terapéuticas y la salud mental a lo largo de toda la vida.

**Amanda Sheffield Morris<sup>1</sup>, Jennifer Hays-Grudo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychology, Oklahoma State University, Stillwater, OK, USA; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Oklahoma State University Center for Health Sciences, Tulsa, OK, USA

1. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
2. Hays-Grudo J, Morris AS. Adverse and protective childhood experiences: a developmental perspective. Washington: American Psychological Association, 2020.
3. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006;256:174-86.
4. Masten AS. *Am Psychol* 2001;56:227-38.
5. Bethell C, Jones J, Gombojav N et al. *JAMA Pediatr* 2019;173:e193007.
6. Narayan AJ, Lieberman AF, Masten AS. *Clin Psychol Rev* 2021;85:101997.
7. Hays-Grudo J, Morris AS, Beasley L et al. *Am Psychol* 2021;76:203-15.
8. Morris AS, Hays-Grudo J, Kerr KL et al. *Dev Psychopathol* 2021;33:533-44.
9. Armans M, Addante S, Ciciolla et al. *Advers Resil Sci* 2020;1:295-305.

DOI:10.1002/wps.21042

*(Morris AS, Hays-Grudo J. Protective and compensatory childhood experiences and their impact on adult mental health. World Psychiatry 2023;22:150-151)*

## Despejar el aire: aclarar el papel causal del tabaquismo en las enfermedades mentales

Décadas de investigación observacional han identificado una amplia gama de factores de riesgo que pueden contribuir a la aparición de diversos trastornos mentales. Una revisión reciente publicada en esta revista<sup>1</sup> reunió datos de 380 metaanálisis sobre este tema, encontrando más de 1.000 asociaciones diferentes incluso para factores no genéticos que pueden influir en el riesgo de trastornos mentales. Algunos ejemplos de factores de riesgo bien establecidos son la adversidad/abuso en la infancia y las circunstancias laborales estresantes en la edad adulta<sup>1</sup>. Además, un conjunto más reciente de investigaciones ha implicado fuertemente la asociación de una serie de trastornos de salud física y comportamientos –como la diabetes, la inactividad física y la obesidad– con mayor riesgo de enfermedad mental<sup>1,2</sup>.

En este marco, el tabaquismo se ha revelado como un factor fuerte especialmente relacionado con la aparición de trastornos mentales. Los metaanálisis de estudios longitudinales han mostrado evidencia sólida de una asociación prospectiva entre el tabaquismo y los trastornos mentales, en particular con la depresión mayor, trastornos psicóticos y trastorno por consumo de opioides<sup>1,2</sup>. Sin embargo, los hallazgos de estos estudios observacionales tradicionales pueden estar sujetos a sesgos de causalidad inversa (por ejemplo, a través de síntomas prodrómicos no medidos que llevan a los individuos a empezar a fumar) y confusión residual (por ejemplo, a través de otros comportamientos no medidos que influyen tanto en el tabaquismo como en la salud mental).

La aleatorización mendeliana (MR) es un método epidemiológico cada vez más aplicado que puede abordar estos sesgos, utilizando variantes genéticas conocidas por predisponer a los individuos a determinados comportamientos y resultados (p. ej., empezar a fumar o fumar mucho), y examinar sus asociaciones con otros resultados (p. ej., diagnósticos de salud mental)<sup>3,4</sup>. En la MR, las variantes genéticas actúan como variables instrumentales, heredadas al azar y fijadas en la concepción, reduciendo así el sesgo de confusión y causalidad inversa<sup>3</sup>. Ya se han realizado varios

estudios de MR sobre tabaquismo y salud mental para examinar las relaciones causales, y una reciente revisión sistemática de esta literatura identificó evidencia de alta calidad de un efecto del tabaquismo sobre la depresión, la esquizofrenia y el trastorno bipolar<sup>4</sup>.

Sin embargo, estos estudios presentan varias limitaciones que deben tenerse en cuenta<sup>3</sup>. En primer lugar, aunque los estudios de MR sugieren que las conductas de tabaquismo son causales de algunos resultados en la salud mental, existe un alto grado de bidireccionalidad, con evidencia sólida de efectos inversos también evidentes para la depresión y la esquizofrenia<sup>2,4</sup>. Esto presenta la posibilidad de un círculo vicioso, en el que los síntomas de la enfermedad mental aumentan el tabaquismo y la dependencia, mientras que fumar aumenta el riesgo y gravedad de las enfermedades mentales. En segundo lugar, aún no comprendemos del todo los mecanismos biológicos subyacentes a la mayoría de los instrumentos genéticos del tabaquismo utilizados en los análisis de MR. Por lo tanto, la evidencia más sólida de los efectos causales del tabaquismo sobre la enfermedad mental procederá, en última instancia, de la triangulación de resultados a través de diferentes metodologías de investigación.

El enfoque estándar oro para determinar la causalidad sería realizar un ensayo controlado aleatorizado (ECA), pero no sería ético probar los efectos del tabaquismo como exposición experimental directamente de esta forma (debido al potencial adictivo y a los conocidos efectos sobre la salud física). De todos modos, los resultados sobre la salud mental de las intervenciones para dejar de fumar en los ECA pueden utilizarse en cambio para inferir relaciones causales. De hecho, una revisión Cochrane de 2021 de 102 estudios sobre este tema mostró consistentemente que las personas que dejaron de fumar, por término medio, experimentaron una mejora en todos los resultados de salud mental examinados<sup>5</sup>.

Es importante destacar que los efectos observados: a) fueron sólidos en múltiples análisis de sensibilidad; b) persistieron tras el ajuste con respecto a una amplia gama de covariables sociodemográficas, conductuales y clínicas; y c) fueron evidentes en los 56

ECA, mostrando colectivamente mejores resultados del abandono del tabaquismo en la salud mental en los participantes que habían decidido dejar de fumar *antes de ser* aleatorizados a las intervenciones para dejar de fumar *versus* las intervenciones de control (eliminando así el potencial de causalidad inversa)<sup>5</sup>.

A pesar de la creciente evidencia causal, aún no se han determinado las vías neurobiológicas a través de las cuales fumar afecta negativamente a la salud mental. Un mecanismo plausible está relacionado con las neuroadaptaciones en las vías nicotínicas del cerebro<sup>6</sup> que se asocian con síntomas psicológicos de abstinencia, como estado de ánimo deprimido, agitación y ansiedad. Los síntomas de abstinencia se alivian al fumar, pero reaparecen cuando los niveles de nicotina en sangre disminuyen unos 20 minutos después de fumar, lo que provoca cambios repetidos en el estado psicológico del fumador a lo largo del día<sup>6</sup>, y quizá también respalde la “hipótesis de la automedicación” en torno al tabaquismo y la salud mental. Las fluctuaciones en el estado de ánimo que experimentan los fumadores podrían empeorar la salud mental con el tiempo, y los efectos biológicos asociados de los síntomas psicológicos inducidos por la abstinencia podrían aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad mental<sup>6</sup>.

Otra vía biológica potencial está relacionada con la inflamación y el estrés oxidativo, ambos implicados en diversas enfermedades mentales. Un amplio estudio de cohortes realizado en 2021 confirmó que el tabaquismo se asociaba con un aumento de los biomarcadores de estrés oxidativo, en forma de dosis-respuesta<sup>7</sup>. Además, la observación de que las personas que habían dejado de fumar durante más de 10 años presentaban niveles de biomarcadores de estrés oxidativo similares a los que nunca habían fumado indica que los efectos biológicos relevantes para la salud mental son reversibles<sup>7</sup>, lo que también concuerda con la evidencia antes mencionada de ECA que muestran que dejar de fumar mejora el estado de salud mental de los fumadores<sup>5</sup>.

La investigación continuada de las vías mecánicas implicadas en los efectos del tabaquismo sobre la salud mental servirá tanto para confirmar la naturaleza de las relaciones causales indicadas, como para aumentar nuestra comprensión de cómo el dejar de fumar u otras estrategias pueden mejorar los resultados neurológicos y psicológicos en fumadores (con o sin enfermedad mental diagnosticada). En relación con esto, la reciente adopción de los cigarrillos electrónicos en la sociedad exige más investigación sobre cómo su uso afecta a la salud mental.

Mientras que los estudios en entornos psiquiátricos han sugerido que los cigarrillos electrónicos pueden ser una herramienta beneficiosa para ayudar a las personas con enfermedades mentales a reducir el consumo de tabaco<sup>8</sup>, y por lo tanto los efectos adversos del tabaquismo para la salud física y mental, otras investigaciones en la población general han indicado que el consumo de nicotina en forma de cigarrillos electrónicos todavía puede tener un impacto adverso en el bienestar psicológico<sup>9</sup>. Se necesita más investigación para establecer una base de evidencia clara y un consenso sobre el uso de cigarrillos electrónicos en relación con la salud mental, tanto

en la población general como en entornos psiquiátricos. Mientras tanto, como la literatura en torno a la magnitud y mecanismos de los efectos psiquiátricos de la nicotina y el tabaquismo sigue evolucionando, promover el abandono del hábito tabáquico en poblaciones con enfermedades mentales o en riesgo de padecerlas debería considerarse de todos modos una prioridad urgente. En las últimas décadas, las iniciativas de salud pública en muchas sociedades occidentales han reducido con éxito el consumo de tabaco en la población general. Sin embargo, estas iniciativas no han llegado a algunos de los miembros más vulnerables de la sociedad, lo que ha provocado que las disparidades en el consumo de tabaco entre las poblaciones con enfermedades mentales sean más evidentes que nunca. En la actualidad, las personas con enfermedades mentales fuman >40% de todos los cigarrillos que se venden, y representan aproximadamente la mitad de todas las muertes relacionadas con el tabaquismo en la población, lo que convierte a este único comportamiento de salud en un factor clave de la mortalidad prematura observada en personas con enfermedades mentales graves<sup>8</sup>.

En resumen, existe una triangulación cada vez más sólida de evidencia procedente de diversos diseños de estudios y poblaciones que demuestran que el tabaquismo afecta negativamente a la salud mental, tanto en términos de aumento del riesgo de padecer enfermedad mental como de aumento de los síntomas psiquiátricos en personas con y sin enfermedades diagnosticadas. Mientras que las prioridades de la investigación consisten en dilucidar los mecanismos causales de los efectos, las prioridades clínicas se refieren de forma más inmediata al establecimiento y difusión de intervenciones eficaces para dejar de fumar dentro de la atención de la salud mental, con el fin de proteger tanto la salud física como mental de los fumadores tratados por enfermedad mental.

**Joseph Firth<sup>1,2</sup>, Robyn E. Wootton<sup>3,4</sup>, Chelsea Sawyer<sup>1</sup>, Gemma M. Taylor<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>2</sup>Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>3</sup>Medical Research Council Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, Bristol, UK; <sup>4</sup>Nic Waals Institute, Lovisenberg Diaconal Hospital, Oslo, Norway; <sup>5</sup>Addiction and Mental Health Group, Department of Psychology, University of Bath, Bath, UK

1. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. *World Psychiatry* 2021;20:417-36.
2. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
3. Wootton RE, Jones HJ, Sallis HM. *Mol Psychiatry* 2022;27:53-7.
4. Treur JL, Munafò MR, Logtenberg E et al. *Psychol Med* 2021;51:1593-624.
5. Taylor GM, Lindson N, Farley A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD013522.
6. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. *Handb Exp Pharmacol* 2009;192:29-60.
7. Salem AA, Trares K, Kohl M et al. *Environ Res* 2022;204:111923.
8. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi AI et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
9. Lechner WV, Janssen T, Kahler CW et al. *Prev Med* 2017;96:73-8.

DOI:10.1002/wps.21023

(Firth J, Wootton RE, Sawyer C, Taylor GM. *Clearing the air: clarifying the causal role of smoking in mental illness. World Psychiatry* 2023;22:151–152)

## Un modelo clínicamente útil de psicopatología debe tener en cuenta la dinámica interpersonal

Una taxonomía útil de la psicopatología no solo debe describir las variaciones del trastorno mental, sino también tener en cuenta cómo se producen y apuntar a soluciones terapéuticas. Los modelos

diagnósticos contemporáneos basados en un sistema de categorías de trastornos politéticos no captan de forma válida la covariación de trastornos y síntomas entre personas, introduciendo tanto la

comorbilidad como la heterogeneidad del trastorno. Como resultado, no se han logrado avances significativos en la explicación de categorías definidas de psicopatología ni en la derivación de soluciones terapéuticas específicas para cada trastorno.

Estos fallos han dado lugar a nuevos enfoques de la taxonomía psiquiátrica, como los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC)<sup>1</sup> y la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP)<sup>2</sup>. Ambos sistemas conceptualizan los síntomas y los trastornos como dimensiones que se pueden organizar jerárquicamente, relacionando síntomas estrechos entre sí debido a sus mutuas asociaciones con dominios más amplios. Al reconfigurar las variables de salud mental, HiTOP y RDoC proporcionan modelos basados en la evidencia de cómo las personas difieren entre sí por término medio y permiten predicciones más fiables sobre qué tipos de disfunciones es probable que experimenten las personas.

Sin embargo, estos modelos carecen de dos elementos críticos para explicar los problemas de salud mental y generar tratamientos. En primer lugar, mientras que HiTOP y RDoC explican la psicopatología únicamente en términos de niveles elevados de ciertos signos y síntomas en la persona, la psicopatología se manifiesta como un patrón de transacciones dinámicas entre las personas y sus entornos<sup>3</sup>. Las personas con síntomas psicóticos perciben erróneamente la información sobre el mundo que les rodea; las personas con síntomas ansiosos experimentan situaciones benignas como amenazantes; las personas con rasgos antisociales experimentan situaciones peligrosas como emocionantes, aumentando a menudo los riesgos para sí mismas y para los demás.

En segundo lugar, ni RDoC ni HiTOP conceptualizan cómo las personas se mueven dinámicamente a lo largo de sus vidas. Los problemas de salud mental y las disfunciones asociadas generalmente no son constantes. Suelen evocarse y manifestarse en determinados contextos situacionales. La persona psicótica percibe erróneamente *cierto tipo de cosas*, la persona ansiosa suele preocuparse por *cierto tipo de problemas* y la persona antisocial busca *cierto tipo de emociones*. HiTOP y RDoC pueden hacer predicciones sobre qué personas tienen más o menos probabilidades de experimentar problemas de salud mental en abstracto, pero no sobre cuándo, dónde y cómo se manifestarán estos problemas en las situaciones que las personas encuentran en su vida.

La teoría interpersonal integrativa contemporánea (CIIT) es un modelo de personalidad y psicopatología basado en 70 años de evidencia sobre cómo difieren las personas entre sí (cómo son las personas) y cómo funcionan en contextos ambientales (qué hacen las personas)<sup>4</sup>. Al igual que HiTOP y RDoC, proporciona un modelo taxonómico y un conjunto de herramientas bien validadas para evaluar las diferencias individuales en personalidad y psicopatología<sup>5</sup>. Sin embargo, a diferencia de HiTOP y RDoC, CIIT se centra fundamentalmente en cómo funcionan las personas en el contexto en el que viven. El modelo tiene dos características clave que complementan los nuevos enfoques para el diagnóstico. En primer lugar, CIIT es esencialmente relacional. La transición de la comprensión de los individuos en el vacío a la comprensión de las personas en su contexto ha sido un trampolín en todos los ámbitos académicos. La filosofía se volvió intersubjetiva cuando los existencialistas entendieron que Descartes tenía que estar pensando en algo. La tabla periódica derivó del principio de que los electrones cumplen la función de conectar unos elementos con otros. La energía nuclear fue posible gracias a la intuición de Einstein sobre la conexión entre energía y tiempo. Los principales modelos de psicopatología siguen basándose en el supuesto de que el trastorno mental puede entenderse como algo que ocurre

en el vacío. Por el contrario, el primer supuesto de CIIT es que las expresiones funcionales fundamentalmente importantes de la personalidad y la psicopatología se producen en situaciones interpersonales<sup>6</sup>.

En CIIT, la situación interpersonal –que abarca las interacciones personales directas con los objetos del entorno, sobre todo con otras personas, así como las representaciones mentales de las interacciones, tanto recordadas como imaginadas– se considera la unidad básica de la personalidad y la psicopatología<sup>5</sup>. En la situación interpersonal, el yo y el otro interactúan a través de cuatro sistemas de interpenetración que explican las características importantes de la función y disfunción socioafectiva. Cada sistema está representado por planos circulares bidimensionales (circumplex) que reflejan las principales dimensiones respaldadas empíricamente del funcionamiento interpersonal o la emoción. El *sistema del yo* está estructurado por los motivos de agencia y comunitarios del individuo. El *sistema afectivo* se organiza en torno al nivel de excitación emocional y valencia de la persona. El *sistema del comportamiento* incluye el dominio y la calidez conductual de cada persona. El *sistema de percepción* refleja las percepciones de agencia y comunión de cada persona en sí misma y en el otro. Las interacciones entre estos sistemas marcan los componentes clave de los procesos diádicos que impulsan una situación interpersonal, ya que uno mismo y el otro ciclan dinámicamente a través de una transacción continua.

En segundo lugar, CIIT es fundamentalmente dinámica. Se supone que la satisfacción de los motivos de agencia (poder, estatus) y comunión (conexión, amor) impulsan el comportamiento interpersonal. Esto conduce a predicciones específicas y probabilísticas sobre cómo las personas tenderán a realizar transacciones con otros a través de procesos afectivos, conductuales y perceptivos, y cómo eso puede salir mal. El funcionamiento adaptativo no se define por los niveles de disposición *per se*, sino más bien por la capacidad de coordinar y satisfacer de forma estable pero flexible los motivos propios y ajenos en los contextos de demandas de desarrollo, socioculturales y situacionales. En consecuencia, la disfunción refleja un fallo sostenido en cualquiera de los procesos que apoyan y mantienen la regulación flexible, estable y efectiva del yo, el afecto y/o el comportamiento interpersonal.

Se han desarrollado herramientas de medición circunfleja para captar la variación en el sistema del yo, el afecto y el comportamiento, y pueden utilizarse evaluaciones de múltiples perspectivas para captar las variaciones en la percepción. Dichas herramientas incluyen cuestionarios y escalas de valoración autoinformados y a través de informantes, muestreo de experiencias a través de dispositivos móviles y métodos de evaluación observacional continuada facilitados por ordenador<sup>7</sup>. Las dimensiones de CIIT y sus métodos de evaluación asociados pueden utilizarse para distinguir a las personas entre sí, en promedio, como en HiTOP o RDoC, pero también pueden utilizarse para describir cómo las personas difieren entre sí en el curso del tiempo y de las situaciones. Estos métodos permiten realizar pruebas empíricas de hipótesis sobre la dinámica en investigaciones grupales y en casos clínicos individuales. Los parámetros de las medidas de evaluación interpersonal dinámica validadas se han relacionado empíricamente con la disfunción<sup>8</sup> y los procesos psicoterapéuticos<sup>9</sup>.

CIIT va más allá de los modelos que describen cómo las personas difieren entre sí en promedio, y cómo esas diferencias suponen un riesgo de síntomas, para tener en cuenta también el contexto en el que se manifiestan esos síntomas, y qué tipo de transacciones ambientales pueden exacerbarlos o aliviarlos. Al unir un modelo

estructural de diferencias individuales con un modelo funcional de transacciones persona-entorno, CIIT apoya una comprensión más completa de la personalidad, la psicopatología y la intervención, y proporciona un complemento relacional y dinámico a los modelos basados en el individuo como HiTOP y RDoC.

**Christopher J. Hopwood<sup>1</sup>, Aaron L. Pincus<sup>2</sup>, Aidan G.C. Wright<sup>3</sup>**  
<sup>1</sup>University of Zurich, Zurich, Switzerland; <sup>2</sup>Pennsylvania State University, State College, PA, USA; <sup>3</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

1. Cuthbert BN. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
2. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
3. Hopwood CJ, Wright AGC, Bleidorn W. *Nat Rev Psychol* (in press).
4. Pincus AL. In: Lenzenweger MF, Clarkin JF (eds). *Major theories of personality disorder*. New York: Guilford, 2005:282-331.

5. Pincus AL, Hopwood CJ, Wright AGC. In: Funder D, Rauthmann JF, Sherman R (eds). *Oxford handbook of psychological situations*. New York: Oxford University Press, 2020:124-42.
6. Wright AGC, Pincus AL, Hopwood CJ. *PsyArXiv* 2022; doi:10.31234/osf.io/fknc8.
7. Pincus AL, Sadler P, Woody E et al. In: Hopwood CJ, Bornstein RF (eds). *Multimethod clinical assessment*. New York: Guilford, 2014:51-91.
8. Wright AGC, Stepp SD, Scott LN et al. *J Abnorm Psychol* 2017;126:898-910.
9. Altstein D, Krieger T, Grosse Holtforth M. *J Couns Psychol* 2013;60:445-52.

DOI:10.1002/wps.21044

*(Hopwood CJ, Pincus AL, Wright AGC. A clinically useful model of psychopathology must account for interpersonal dynamics. World Psychiatry 2023;22:152-154)*

## Psicopatología inespecífica: un concepto de ayer y siempre

Una estrategia popular para criticar las categorías diagnósticas en psiquiatría es señalar que dos personas pueden cumplir los criterios para el mismo trastorno y, sin embargo, tener pocos o incluso ningún síntoma en común. Por ejemplo, dos personas pueden cumplir los criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor y tener un solo síntoma en común. En el caso del trastorno de estrés postraumático (TEPT), dos personas pueden cumplir los criterios diagnósticos y no compartir ningún síntoma.

Algunos críticos también enumeran las distintas formas de cumplir los criterios diagnósticos. A modo de ejemplo, hay 126 formas de combinar los nueve criterios de depresión del DSM y cumplir el umbral de cinco para establecer el diagnóstico. Considerando todas las combinaciones, hay 227 formas de cumplir los criterios de depresión según el DSM. ¿Esto equivale a 227 tipos de depresión?

Al introducir el concepto de definiciones operativas, Bridgman escribió: “Si tenemos más de un conjunto de operaciones, tenemos más de un concepto, y estrictamente debería haber un término distinto para corresponder a cada conjunto diferente de operaciones”<sup>1</sup>, p.10. Ciertamente, deberíamos intentar comprender las implicaciones de las distintas definiciones operativas de un mismo concepto diagnóstico, pero algunos filósofos de la ciencia creen que Bridgman fue demasiado lejos.

Veamos un ejemplo de las pruebas psicológicas. En la Escala de Depresión del Cuestionario Multifásico de Personalidad-2 de Minnesota (MMPI-2), con 57 ítems puntuados con 0 o 1, una persona tiene que puntuar 26 o más para cruzar el umbral de la depresión. Haciendo cuentas, hay más de 12 cuatrillones de maneras de que una persona puntúe solo 26. Afirmar que deberíamos intentar nombrar más de 12 cuatrillones de tipos de depresión en la MMPI-2 es absurdo y, al menos potencialmente, hace que la afirmación de que hay 227 tipos de depresión parezca un poco absurda.

Una de las razones por la que dos personas pueden cumplir los mismos criterios diagnósticos y tener solo un síntoma en común es que los conceptos diagnósticos operacionalizados suelen subrepresentar el cuadro sintomático, es decir, carecen de validez de contenido. En parte, esto se debe a que muchos nosólogos adoptan una convención relativa al diagnóstico diferencial que sostiene que, idealmente, un conjunto de criterios diagnósticos debería indicar cuándo está presente un trastorno, distinguir el trastorno de los no trastornos, y distinguir el trastorno de otros trastornos. En lenguaje técnico, los criterios diagnósticos deben ser a la vez sensibles a la presencia de un trastorno y específicos de ese trastorno.

Cuando se quita importancia a los síntomas inespecíficos, dos personas que solo comparten un síntoma de depresión pueden, sin embargo, ser similares en otros rasgos comunes del trastorno que no están incluidos en el conjunto de criterios sobreespecificados. En el caso de la depresión, los síntomas comunes pero inespecíficos consisten en, por ejemplo, ira, ansiedad, despersonalización, malestar digestivo, cefaleas y rumiación.

Además de ser poco representativas, las definiciones operativas son *conceptos abiertos*, lo que significa que nueva información y nuevos usos de un concepto pueden impulsarnos a revisar el concepto y ampliarlo en diferentes direcciones. Según la teoría de los conceptos abiertos, existe una indeterminación inherente a los fenómenos de la psiquiatría y, por tanto, los conceptos psiquiátricos no pueden encorsetarse de una vez por todas, porque existen potencialmente nuevos hechos en el horizonte que mantienen vivo el proceso de definición y refinamiento. Esto significa que los síntomas inespecíficos que han sido relegados a un segundo plano pueden pasar a un primer plano, y viceversa. Las transiciones históricas de la historia clásica a los trastornos de síntomas somáticos y el TEPT podrían considerarse un ejemplo de cambio entre segundo y primer plano.

La naturaleza mutable y diversa de los trastornos psiquiátricos no es una observación nueva. Al escribir sobre la historia en el siglo XVII, Sydenham observó que sus síntomas variaban tanto y eran tan irregulares que resultaba difícil describir el trastorno con precisión<sup>2</sup>. Más recientemente, los psicopatólogos han reconocido la relevancia de la psicopatología inespecífica.

Un ejemplo es el síndrome de riesgo pluripotencial descrito por McGorry y colaboradores<sup>3</sup>. Fenotípicamente amplio y difícil de subtipificar, se denomina “síndrome” porque los síntomas se asocian a un deterioro del funcionamiento. Estos síntomas incluyen una intensificación de rasgos normales como la preocupación y la ira, y la aparición de rasgos novedosos como la hipervigilancia y la compulsividad. Los síntomas también van y vienen de forma “heterotípica”. Heterotípico puede referirse tanto al mismo perfil de riesgo que presenta una amplia gama de resultados (“multifuncionalidad”) como a un mismo individuo que expresa cuadros sintomáticos cambiantes a lo largo del tiempo (“una trayectoria divergente”)<sup>4</sup>. Los síntomas que van y vienen pueden ser transitorios y remitir. Alternativamente, pueden evolucionar hacia síndromes de riesgo más específicos para categorías amplias como el trastorno del estado de ánimo o la psicosis. Esto puede ir seguido de una fase prodrómica y, finalmente, de una categoría específica, como

el trastorno depresivo mayor, pero esa trayectoria lineal no es la norma.

Un segundo ejemplo procede de la psicología analítica factorial. El factor de psicopatología general “p” representa una causa común y un riesgo para todas las formas de psicopatología<sup>5</sup>. Las puntuaciones más altas en “p” se asocian con cuadros sintomáticos variados y graves. Una de las razones por las que ha sido difícil validar las etiologías específicas del trastorno puede deberse a que muchos factores de riesgo y causas están asociados con el factor general (es decir, son inespecíficos).

El factor “p” se ha incorporado al proyecto de desarrollar una taxonomía jerárquica de la psicopatología y se ha situado en el vértice de la jerarquía. Debajo de “p” hay dimensiones amplias como internalización, externalización y trastorno del pensamiento. Bajo las dimensiones anidan categorías específicas, como el trastorno depresivo mayor y el trastorno de pánico, pero no está predeterminado que la estrategia más útil sea profundizar en constructos más específicos. A modo de analogía, si alguien tiene una reacción alérgica a un analgésico, es posible que se quiera saber si tomó un antiinflamatorio no esteroideo, pero si fue específicamente ibuprofeno o ácido acetilsalicílico es irrelevante.

Berrios<sup>6</sup> sostiene que la lista de síntomas utilizada para describir la psicopatología se cerró prematuramente en el siglo XIX y es poco probable que se amplíe a menos que los psiquiatras se dediquen menos a diagnosticar trastornos y más a describir síntomas. Maj et al<sup>7</sup> argumentan que sería útil disponer de medidas que evalúen toda la gama de síntomas de depresión más allá de los contenidos en las listas de criterios diagnósticos.

Una barrera potencial para un proyecto de extensión es que conceptos como la depresión tienen una validez aparente considerable, debido en parte a su familiaridad. Este atrincheramiento puede funcionar como una restricción *a priori* si las personas asignan más peso a los síntomas que parecen encajar con conceptos familiares y dejan en segundo plano al resto.

Una advertencia sobre el cambio hacia el estudio de síntomas inespecíficos que trascienden las categorías diagnósticas tradicionales se refiere a lo que los pensadores europeos del siglo XIX denominaron “formas de enfermedad”. Parnas<sup>8</sup> y Thornton<sup>9</sup> argumentan que los síntomas pueden parecer inespecíficos porque a menudo se refieren a conceptos abstractos descontextualizados como las obsesiones y la anhedonia. En su opinión, los síntomas

pueden tener más especificidad dentro de los *gestalts* representados por constructos como la esquizofrenia. Por ejemplo, obsesiones y compulsiones pueden parecer transdiagnósticas a simple vista, pero ser cualitativamente distintas en contextos diagnósticos diferentes. A modo de ejemplo, en el espectro de la psicosis, el contenido de las obsesiones y compulsiones tiende a ser más sexual y agresivo, y los síntomas tienen un carácter delirante en el que, a diferencia de los trastornos de ansiedad, la persona no los considera irracionales.

Un objetivo científico importante debería ser explicar por qué los problemas psiquiátricos suelen comenzar con una intensificación de síntomas inespecíficos que van y vienen, siendo en algunos casos mutables o diversos y en otros asentándose en síndromes específicos. La teoría de los conceptos abiertos también sugiere que los constructos para los trastornos psiquiátricos han sido y serán “imperfectos” no solo debido a la falta de conocimiento, o porque están operacionalizados, o porque son descriptivos, no etiológicos. También son imperfectos debido a los límites inherentes e inevitables a la conceptualización de fenómenos complejos y ruidosos.

#### **Peter Zachar**

Department of Psychology, Auburn University Montgomery, Montgomery, AL, US

El autor agradece a M. Waugh, D. Stein y M. Maj por ayudarlo a articular mejor sus ideas.

1. Bridgman PW. The logic of modern physics. New York: Macmillan, 1927.
2. Sydenham T. In: Hunter R, Macalpine I (eds). Three hundred years of psychiatry (1535-1860). Oxford: Oxford University Press, 1963:221-4.
3. McGorry PD. Schizophr Res 2010;120:49-53.
4. Nolen-Hoeksema S, Watkins ER. Perspect Psychol Sci 2011;6:589-609.
5. Lahey BB, Moore TM, Kaczurkin AN et al. World Psychiatry 2021;20:57-63.
6. Berrios GE. In: Hamanaka T, Berrios GE (eds). Two millennia of psychiatry in West and East. Tokyo: Gakujū Shoin, 2003:81-91.
7. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. World Psychiatry 2020;19:269-93.
8. Parnas J. Schizophr Bull 2011;37:1121-30.
9. Thornton T. In: Keil G, Keuck L, Hauswald R (eds). Vagueness in psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2017:119-37.

DOI:10.1002/wps.21043

(Zachar P. *Non-specific psychopathology: a once and future concept. World Psychiatry* 2023;22:154-155)

## ¿Qué hay detrás del término “esquizofrenia”? Una perspectiva clínica, de investigación y de experiencia vivida

“¿Qué hay en un nombre? Lo que llamamos una rosa, con cualquier otro nombre olería igual de dulce”. En respuesta al creciente impulso internacional para cambiar el nombre de “esquizofrenia”, algunas personas han invocado esta famosa frase de Shakespeare de *Romeo y Julieta* para sugerir que cambiar una palabra es irrelevante ante los esfuerzos por abordar las inexactitudes y el estigma asociados con el término. Como personas con experiencia en investigación, vivida, clínica y/o de apoyo entre pares, discrepamos respetuosamente.

Lo que *hay* en un nombre es cómo se utiliza. Un nombre no debe hacer daño. Sin embargo, desde su concepción hace más de un siglo, el nombre “esquizofrenia” ha conllevado discriminación, estigma e incompreensión. El término fue concebido por primera vez por E. Bleuler en 1908, derivado del griego para significar “mente dividida”, una idea que diverge de la comprensión científica y coloquial moderna de las experiencias que describe, y de los avances en el tratamiento<sup>1</sup>. Como afirmó nuestro colega L. Larson, de la Junta Asesora del Consumidor del Centro de Salud Mental de Massachusetts, “el término esquizofrenia no ha evolucionado con el tratamiento”<sup>2</sup>.

El término también se ha utilizado para oprimir. En su libro *The Protest Psychosis: How Schizophrenia Became a Black Disease (La psicosis protesta: cómo la esquizofrenia se convirtió en una enfermedad de negros)*<sup>3</sup>, J. Metzl señala que el nombre se distorsionó para significar “agresión racializada”, y se utilizó para diagnosticar e institucionalizar a hombres negros encarcelados tras participar en manifestaciones por los derechos civiles en EE.UU. Las tensiones dentro de la sociedad pueden haber transformado la “esquizofrenia” en un instrumento del racismo sistémico para oprimir a los estadounidenses negros, al menos durante la década de 1960.

Varias iniciativas en todo el mundo han intentado abordar los problemas asociados con el término “esquizofrenia”. Entre ellas se incluyen cambios de nombre en algunos países asiáticos, con evidencia de beneficios como la disminución de prejuicios y del estigma, más clínicos dispuestos a revelar el diagnóstico a sus pacientes y mayor número de pacientes dispuestos a buscar cuidado<sup>4</sup>. En este campo, las organizaciones profesionales, las revistas y el DSM-5 han revisado su terminología para reflejar la naturaleza espectral de la enfermedad. Los defensores de un nuevo término también señalan el éxito de los cambios de nombre de otros trastornos psiquiátricos, como en el caso del Trastorno de Personalidad Múltiple, que ha pasado a denominarse Trastorno de Identidad Disociativo, o el Trastorno Maníaco Depresivo, que ha pasado a denominarse Trastorno Bipolar. Además, en un contexto social más amplio, cada vez se presta más atención a la importancia del lenguaje y la elección de las palabras.

Además, varias encuestas apoyan firmemente el cambio de nombre de “esquizofrenia”, incluidas dos recientes realizadas en Italia<sup>5</sup> y EE.UU.<sup>6</sup>. La encuesta de EE.UU.<sup>6</sup> comprendía la muestra más amplia y diversa, con múltiples grupos de partes interesadas, incluyendo personas con experiencia vivida, familias, profesionales clínicos de salud mental, investigadores, funcionarios del gobierno y público en general. Este estudio se asoció de manera única con personas con experiencia vivida de psicosis en todos los aspectos del proyecto, obteniendo así una experiencia y perspectivas vitales e infrarrepresentadas. El nombre alternativo más popular fue Síndrome de Percepción Alterada, seguido de Síndrome del Espectro de la Psicosis y Trastorno de Integración Neuroemocional. Cabe destacar que el Síndrome de Percepción Alterada fue el único término alternativo de esta encuesta acuñado por una persona con experiencia de la enfermedad y que no se utiliza como nombre alternativo de “esquizofrenia” en la literatura o en otros países. La popularidad de este término subraya lo imperativo que es incluir las ideas y opiniones de las personas que padecen la enfermedad en todas las iniciativas de cambio de nombre.

El lenguaje nos permite conectar con los demás y comprendernos a nosotros mismos. No solo se basa en definiciones, sino que está entrelazado con las acciones que realizamos y se ve afectado por el mundo que nos rodea. La palabra “esquizofrenia” es un ejemplo particularmente conmovedor de la influencia que el lenguaje ejerce sobre las personas, tanto en la visión de la sociedad como en la identidad. En un comentario reciente, E. Saks escribe que la esquizofrenia es una compañera de por vida y que su nombre y concepto se están volviendo “demasiado escleróticos”<sup>7</sup>. Como señala, “un cambio de nombre puede contribuir más que otra cosa a desestabilizar los conceptos de la sociedad”.

El estigma propio y público, los prejuicios y la discriminación se ven agravados por las etiquetas asignadas a síntomas y experiencias. Hacer hincapié en los avances en el tratamiento y la aceptación de las experiencias al tiempo que se eliminan las connotaciones negativas de etiquetas como “esquizofrenia” puede animar a más personas a buscar apoyo temprano y abogar por su propio bienestar mental. De hecho, recientemente se ha publicado una guía para profesionales clínicos que comparten diagnósticos de psicosis con individuos y sus familias, utilizando el acrónimo INSPIRES: para utilizar un lenguaje individualizado, normalizador y no estigmatizante, específico del entorno, centrado en la persona, informativo, tranquilizador e inspirador, empático y empoderador, y posteriormente expresar los siguientes pasos estratégicos<sup>8</sup>. Este enfoque ayuda a “centrarse en infundir un sentido de esperanza para la recuperación en lugar de simplemente informar a las personas con la enfermedad de sus síntomas y pronóstico”. Cambiar el nombre de “esquizofrenia” es uno de los muchos peldaños en el camino para mejorar el apoyo a las personas a las que atendemos con un lenguaje que ilustre la esperanza en la recuperación.

Somos conscientes de que un cambio de nombre no es fácil y lleva tiempo. También sabemos que algunas personas han argumentado que aún no es el momento adecuado para un cambio de nombre; señalan que no debería considerarse una revisión del nombre hasta que surjan nuevos hallazgos científicos. Pero, nos preguntamos, ¿cuándo es exactamente el momento adecuado? Hace más de un siglo que se acuñó el término “esquizofrenia”. ¿Cuándo habrá suficientes avances en la investigación y el tratamiento que justifiquen un cambio de nombre? Ciertamente aún nos quedaba (y nos queda) mucho camino por recorrer en nuestra comprensión

y tratamiento de otras enfermedades mentales cuyos nombres ya han sido cambiados.

Un cambio de nombre no es la panacea para los problemas asociados al término “esquizofrenia”, y tendría que ir acompañado de otras iniciativas como la educación pública y la legislación. Como ocurre con la mayoría de los problemas complejos, la solución debe ser estratégica, coordinada y multifacética. También es vital seguir investigando, ya que lo ideal sería que el consenso sobre cualquier nuevo nombre procediera de una muestra amplia y diversa de todas las partes interesadas relevantes y de un consenso científico riguroso. Es particularmente crítico seguir contando con las voces de personas que viven con esta enfermedad, que a menudo son marginadas y sufren desigualdades, como ilustra de forma contundente y elocuente un reciente artículo publicado en esta revista<sup>9</sup> en el que se describe la experiencia vivida de la psicosis.

Las palabras importan. Si un cambio de nombre puede contribuir a mejorar la vida de las personas afectadas, entonces ¿no merece la pena? ¿Por qué mantener un nombre con el que la mayoría de los afectados no se sienten cómodos, que consideran estigmatizante y discriminatorio y que les disuade de buscar atención médica? ¿No es esa razón suficiente?

¿Qué hay en un nombre? Los nombres cambian para reflejar la transformación, y los nuevos nombres catalizan el cambio. Como escribió E. Dickinson: “No conozco nada en el mundo que tenga tanto poder como una palabra”.

## ¿Son universales las características del lenguaje asociadas al riesgo de psicosis? Un estudio en jóvenes que hablan mandarín con alto riesgo clínico de psicosis

Los análisis del procesamiento del lenguaje natural (NLP) han mostrado una disminución de la coherencia (tangencialidad, descarrilamiento) y la complejidad (pobreza de contenido) en la esquizofrenia y en los estados de alto riesgo clínico de psicosis (CHR). Anteriormente informamos en esta revista<sup>1</sup> que un clasificador de aprendizaje automático de NLP, que incluía medidas de coherencia y complejidad, predijo la aparición de psicosis en dos muestras independientes de CHR de habla inglesa. Además, la reducción de la complejidad se ha asociado con un aumento de las pausas y los síntomas negativos en jóvenes en riesgo<sup>2</sup>.

Múltiples estudios recientes de NLP en cohortes de esquizofrenia y CHR, utilizando diferentes métodos, han mostrado en gran medida este mismo patrón de alteración en la estructura del lenguaje y el habla<sup>3</sup>. La mayoría de estos estudios se han realizado en inglés, con notables excepciones como el holandés, el portugués y el español<sup>4</sup>. Sin embargo, aún se desconoce si los hallazgos de NLP obtenidos en inglés u otros idiomas indoeuropeos se generalizarían a otros idiomas menos similares, como el mandarín, que tiene convenciones gramaticales y prosódicas muy diferentes.

Este estudio incluyó a 20 jóvenes con CHR que buscaban ayuda y 25 controles sanos que fueron reclutados como parte del estudio Shanghai-At-Risk for Psychosis (SHARP) financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU. (NIMH) en el Centro de Salud Mental de Shanghai, donde se obtuvo la aprobación de la junta de revisión institucional. La casuística y los síntomas se determinaron mediante la Entrevista Estructurada para Síndromes de Riesgo de Psicosis (SIPS)<sup>5</sup>. Los participantes eran chinos Han y hablaban mandarín con fluidez, y dieron su consentimiento informado. La distribución por género fue similar entre los participantes

**Raquelle I. Mesholam-Gately<sup>1,2</sup>, Dan Johnston<sup>3</sup>, Matcheri S. Keshavan<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>2</sup>Massachusetts Mental Health Center, Public Psychiatry Division of the Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Consumer Advisory Board, Massachusetts Mental Health Center, Public Psychiatry Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA

Los autores agradecen a todos los miembros de la Junta Asesora del Consumidor del Centro de Salud Mental de Massachusetts y a otros colaboradores del Proyecto de Encuesta para Cambiar el Nombre de la Esquizofrenia por sus ideas, inspiración y revisión de esta carta.

1. Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. *Schizophr Res* 2011;127:3-13.
2. Brown K. “Schizophrenia” still carries a stigma. Will changing the name help? *New York Times*, December 20, 2021.
3. Metz J. The protest psychosis: how schizophrenia became a black disease. Boston: Beacon Press, 2009.
4. Yamaguchi S, Mizuno M, Ojio Y et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:347-62.
5. Lasalvia A, Vita A, Bellomo A et al. *Schizophr Res* 2021;228:502-9.
6. Mesholam-Gately RI, Varca N, Spitzer C et al. *Schizophr Res* 2021;238:152-60.
7. Saks ER. *Schizophr Res* 2022;242:121-2.
8. Keshavan MS, Davis B, Friedman-Yakoobian M et al. *Schizophr Res* 2022;239:92-4.
9. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. *World Psychiatry* 2022;21:168-88.

DOI:10.1002/wps.21033

*(Mesholam-Gately RI, Johnston D, Keshavan MS. What's in the name “schizophrenia”? A clinical, research and lived experience perspective. World Psychiatry 2023;22:156–157)*

con CHR y los controles (55% vs. 48% mujeres), pero los participantes con CHR eran más jóvenes (19,6±6,4 vs. 24,9±1,9 años) y tenían menos estudios (11,4±4,0 vs. 16,7±1,4 años).

Las entrevistas duraron aproximadamente 30 minutos y se basaron en métodos cualitativos previamente descritos<sup>6</sup>. Se transcribieron literalmente en mandarín y se tradujeron al inglés mediante Google Translate, con verificación por investigadores bilingües. Las grabaciones de audio se registraron en un diario (segmentadas por hablante mediante marcas de tiempo de la transcripción) para poder realizar análisis acústicos del habla de los participantes.

Las características del NLP analizadas tanto para el inglés como para el mandarín incluyeron coherencia, complejidad y sentimiento (es decir, la valencia emocional –positiva, negativa, neutra–), tal y como se informó anteriormente<sup>1-7</sup>. En el caso del NLP en inglés, el sentimiento también incluyó ira, miedo, tristeza, alegría y asco; así mismo se evaluó la frecuencia de palabras wh (p. ej., “which”). Para el NLP en mandarín únicamente, también se calculó la frecuencia de palabras de medida, posesivos y localizadores (p. ej., *gongzuo-shang*, “durante el trabajo”; o *liangge-renzhijian*, “entre dos personas”)<sup>8</sup>. Entre los rasgos acústicos analizados en mandarín se incluyeron aquellos característicos de la esquizofrenia o de los estados CHR entre los individuos angloparlantes, como pausas anormales, entonación plana, cortes de voz y variación del tono<sup>7</sup>.

Todas las características se corrigieron en función de la edad y la educación aplicando coeficientes de regresión de controles sanos, y se eliminaron del análisis las características altamente correlacionadas. La clasificación mediante aprendizaje automático se realizó utilizando bosques aleatorios y máquinas de vectores de soporte (SVM) para el NLP en mandarín, el NLP en inglés y la

acústica, y cada experimento se repitió 20 veces, identificando las cinco características principales de cada modelo. También se probaron las asociaciones entre las características lingüísticas (análisis de idiomas cruzados) y con los síntomas (inferencia de síntomas) (ver también la información complementaria).

Cada uno de los tres clasificadores de aprendizaje automático SVM mostró una alta precisión para discriminar el lenguaje hablado de los sujetos CHR del de controles sanos: NLP específico en inglés (95%), NLP específico en mandarín (94%) y análisis acústico (88%), con resultados similares para el bosque aleatorio. Las principales características del aprendizaje automático del NLP específico en inglés fueron el uso de palabras *wh* y sustantivos (mayor en CHR), y la coherencia, el uso de adjetivos y el uso de adverbios (todas menores en CHR). Las características más destacadas para el aprendizaje automático de NLP específico en mandarín fueron el uso de localizadores (mayor en CHR) y el sentimiento positivo, dos métricas de coherencia y el uso de adjetivos (todas menores en CHR). Cabe destacar que las características comunes al aprendizaje automático de NLP para ambos idiomas estaban altamente correlacionadas, específicamente la coherencia ( $r=0,70$ ) y el uso de adjetivos ( $r=0,60$ ).

En cuanto a la acústica, las principales características del clasificador de aprendizaje automático fueron dos métricas de pausa y tres índices de calidad acústica: croma nº 11 (timbre/calidad), formante de ancho de banda nº 1 (disfonía/ronquera) y dispersión espectral (energía - decibelios/frecuencia). Cabe destacar que solo las características acústicas se asociaron significativamente con los síntomas (negativo:  $r=0,69$ ;  $p=8E-4$ ; positivo:  $r=0,49$ ;  $p=3E-2$ ) (ver también la información complementaria).

De este estudio de prueba preliminar se desprenden varios hallazgos importantes. En primer lugar, en mandarín, el lenguaje hablado puede diferenciar a los individuos CHR de los controles sanos con gran precisión, utilizando características lingüísticas o acústicas. En segundo lugar, la aplicación del NLP específico del inglés a las transcripciones traducidas del mandarín tiene utilidad, ya que el NLP específico del inglés y el específico del mandarín tuvieron una precisión comparable. Además, se produjo un solapamiento en las características principales de los dos clasificadores de NLP, específicamente en las disminuciones del uso de adjetivos y en la coherencia, y ambas características estaban altamente correlacionadas en los dos idiomas, lo que sugiere que estas métricas clave sobreviven a la traducción. No obstante, la aplicación del NLP específico del mandarín permitió identificar un rasgo lingüístico clave que no se hubiera captado de otro modo: el mayor uso de localizadores entre individuos CHR, lo que puede reflejar concreción o mayor uso de modismos; se trata de un nuevo hallazgo que merece ser replicado e investigado más a fondo. Por último, el clasificador acústico, además de tener alta precisión, identificó características similares a las encontradas en las cohortes de CHR y esquizofrenia de habla inglesa, incluido el comportamiento de pausas anómalas e índices de calidad y energía de la voz. Al igual que en estudios previos, las características acústicas se asociaron con síntomas, en particular con síntomas negativos.

Este estudio es el primero en utilizar el procesamiento del lenguaje natural y los análisis acústicos para caracterizar el lenguaje hablado entre hablantes nativos de mandarín en China identificados como de alto riesgo clínico de psicosis. Nuestros hallazgos apoyan la idea de que puede haber características universales de alteración del lenguaje hablado en la psicosis y sus estados de riesgo, en particular con respecto a una coherencia reducida, pero también por el uso de palabras y el comportamiento de pausas que pueden indexar una complejidad reducida. Sin embargo, nuestro

estudio también muestra que hay rasgos lingüísticos específicos característicos del riesgo de psicosis, lo que sugiere que es esencial analizar también el lenguaje hablado utilizando métodos de NLP específicos para cada idioma.

Se trata de un pequeño estudio de prueba preliminar con los posibles factores de confusión de edad y educación, y ninguno de los clasificadores generados se validó de forma cruzada en una segunda cohorte. Por lo tanto, estos hallazgos deberían investigarse y replicarse en una cohorte más amplia de individuos CHR que hablan mandarín y controles sanos que tengan características demográficas más similares.

En términos más generales, los estudios futuros deberían incluir una heurística similar de uso de enfoques de NLP basados tanto en el inglés como en idiomas específicos, así como análisis acústicos, para evaluar el lenguaje hablado en cohortes de CHR (p. ej., inglés, mandarín, cantonés, coreano, español, alemán, portugués, danés, francés, italiano) de todo el mundo, como está previsto para el Programa Accelerating Medicines Partnership® - Schizophrenia, a fin de determinar las características tanto universales como específicas de cada idioma respecto a las alteraciones del lenguaje típicas del riesgo clínico de psicosis.

**Carla Agurto<sup>1</sup>, Raquel Norel<sup>1</sup>, Bo Wen<sup>1</sup>, Yanyan Wei<sup>2</sup>, Dan Zhang<sup>2</sup>, Zarina Bilgrami<sup>3</sup>, Xiaolu Hsi<sup>4</sup>, Tianhong Zhang<sup>2</sup>, Ofer Pasternak<sup>5</sup>, Huijun Li<sup>6</sup>, Matcheri Keshavan<sup>4</sup>, Larry J. Seidman<sup>4</sup>, Susan Whitfield-Gabrieli<sup>7</sup>, Martha E. Shenton<sup>5,8</sup>, Margaret A. Niznikiewicz<sup>9</sup>, Jijun Wang<sup>2</sup>, Guillermo Cecchi<sup>10</sup>, Cheryl Corcoran<sup>10</sup>, William S. Stone<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>IBM T.J. Watson Research Center, Yorktown Heights, NY, USA; <sup>2</sup>Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China; <sup>3</sup>Department of Psychology, Emory University, Atlanta, GA, USA; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>6</sup>Department of Psychology, Florida A&M University, Tallahassee, FL, USA; <sup>7</sup>Department of Psychology, Northeastern University, Boston, MA, USA; <sup>8</sup>Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>9</sup>Department of Psychiatry, VA Boston Healthcare System, Brockton, MA, USA; <sup>10</sup>Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Los autores desean dar las gracias a los participantes en el estudio del Centro de Salud Mental de Shanghai. C. Agurto y R. Norel contribuyeron en partes iguales al trabajo. Puede encontrarse información complementaria sobre este estudio en <https://wenboown.github.io/SHARP-NLP-Letter-to-WP/>.

1. Corcoran CM, Carrillo F, Fernandez-Slezak D et al. *World Psychiatry* 2018; 17:67-75.
2. Stanislawski ER, Bilgrami ZR, Sarac C et al. *NPJ Schizophr* 2021;7:3.
3. Corcoran CM, Cecchi G. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:770-9.
4. Corcoran CM, Mittal VA, Bearden CE et al. *Schizophr Res* 2020;226:158-66.
5. McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW. *Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes*. New Haven: PRIME Research Clinic, Yale School of Medicine, 2017.
6. Ben-David S, Birnbaum ML, Eilenberg ME et al. *Psychiatr Serv* 2014;65: 1499-501.
7. Agurto C, Cecchi GA, Norel R et al. *Neuropsychopharmacology* 2020;45: 823-32.
8. Chappell H, Peyraube A. In: Xu D (ed). *Space in languages of China: cross-linguistic, synchronic and diachronic perspectives*. Dordrecht: Springer, 2008:15-37.

DOI:10.1002/wps.21045

*(Agurto C, Norel R, Wen B, Wei Y, Zhang D, Bilgrami Z, et al. Are language features associated with psychosis risk universal? A study in Mandarin-speaking youths at clinical high risk for psychosis. World Psychiatry 2023;22:157-158)*



# Asociación entre acontecimientos vitales estresantes y recaída en la psicosis: un estudio prospectivo de 2 años en psicosis de primer episodio

Los acontecimientos vitales estresantes que se producen tras el inicio de la psicosis se han asociado con peores resultados a largo plazo<sup>1</sup>. Sin embargo, los problemas metodológicos con la evidencia existente, como la consideración inadecuada del efecto de confusión de la etapa de la enfermedad y de variables sociodemográficas y clínicas, limitan una clara comprensión de las implicaciones de este hallazgo. Además, como la mayor parte de la evidencia disponible se basa en estudios retrospectivos, que son susceptibles de sesgo de recuerdo, se necesita evidencia prospectiva de que los acontecimientos vitales precedieron y estuvieron en una proximidad temporal razonable a la recaída en la psicosis para apoyar la noción de que estos acontecimientos podrían tener un papel precipitante.

Aproximadamente uno de cada dos pacientes presentará una recaída tan grave que requiera un reingreso hospitalario en los dos primeros años de su primer episodio de psicosis<sup>2</sup>. Las recaídas no solo causan un sufrimiento considerable a las personas y sus familias, sino que también tienen implicaciones en la utilización de los recursos sanitarios. Aquí, empleamos un enfoque de cohortes prospectivo para investigar el efecto de los acontecimientos vitales estresantes sobre el riesgo de recaída, indexado por el ingreso hospitalario, durante los dos primeros años tras el inicio de la psicosis.

Se reclutó prospectivamente a pacientes con un primer episodio de psicosis no orgánica (CIE-10: F20-F29 y F30-F33) de 18 a 65 años de edad, ingresados en servicios psiquiátricos de la zona de captación del sur de Londres, y se les realizó un seguimiento durante al menos dos años. Los acontecimientos vitales estresantes ocurridos durante el periodo de seguimiento se evaluaron mediante el Cuestionario Breve de Acontecimientos Vitales (BLEQ), una herramienta que permite evaluar el momento de presentación de cada acontecimiento y su impacto emocional, con alta validez y fiabilidad<sup>3</sup>. Se registró el historial completo del tratamiento mediante el programa Life Chart Schedule<sup>4</sup> de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La recaída se definió como el ingreso en una unidad de hospitalización psiquiátrica debido a una exacerbación de los síntomas psicóticos en los dos años siguientes a la primera presentación en los servicios psiquiátricos y la recepción de un diagnóstico de psicosis.

Se realizaron análisis de las tasas de supervivencia por separado para investigar el efecto de cualquier acontecimiento vital y del número total de acontecimientos vitales (ocurridos en el periodo de dos años posterior al inicio de la psicosis) en el tiempo transcurrido hasta la primera recaída, utilizando la regresión de riesgos proporcionales de Cox en un modelo multivariable que controla el efecto de los posibles factores de confusión (género, etnia, estado civil, edad de inicio de la psicosis, intensidad de la atención al inicio, diagnóstico al inicio, adherencia a la medicación, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos, consumo de otras drogas ilícitas). Dado que el supuesto de riesgos proporcionales se violó en diferentes niveles de consumo de cannabis, el modelo se estratificó en función de esa variable. Se utilizaron diagramas de Kaplan-Meier (creados con el paquete “survminer” en R) para representar los datos de supervivencia no ajustados.

Se reclutaron para el estudio 256 pacientes con primer episodio de psicosis. La mayoría eran hombres (61%), de origen étnico no blanco (66%) y sin pareja (74%). La prevalencia de consumo de

cigarrillos era del 57%, la de consumo problemático de alcohol del 14%, la de consumo de cannabis del 39% y la de consumo de otras drogas ilícitas del 18%. La edad media de inicio de la psicosis fue de 28,06±8,03 años. La mayoría de pacientes presentaba psicosis no afectiva (82%), ingresaron en el hospital cerca del inicio de la psicosis (78%) y en el contexto de un ingreso obligatorio (60%).

En los dos años siguientes al inicio del trastorno, el 36% de los pacientes reclutados experimentó al menos una recaída de la psicosis que requirió ingreso hospitalario. El mayor número de recaídas registrado en el periodo de estudio fue de tres, y la estancia hospitalaria más larga duró 14,8 meses.

Los pacientes que habían experimentado algún acontecimiento vital estresante tras el inicio de su psicosis (42%) tenían un riesgo significativamente mayor de recaída (según el índice de hospitalización) en comparación con los que no habían experimentado ningún acontecimiento vital estresante (hazard ratio, HR=1,71; IC 95%: 1,11-2,64;  $p=0,016$ ), tras controlar los factores sociodemográficos y clínicos antes mencionados (ver también información complementaria).

La inclusión de la adherencia a la medicación en el modelo, sin dejar de controlar los factores sociodemográficos y clínicos, no modificó sustancialmente los resultados (HR=1,77; IC 95%: 1,13-2,79;  $p=0,013$ ). Se observó un mayor riesgo de recaída en función del número de acontecimientos vitales estresantes experimentados, pero solo fue estadísticamente significativo tras ajustar con respecto a la adherencia a la medicación, así como por los factores sociodemográficos y clínicos anteriormente mencionados (HR=1,23; IC 95%: 1,01-1,50;  $p=0,037$ ).

Entre los factores sociodemográficos y clínicos controlados, el origen étnico africano, no tener pareja, ser fumador, recibir una asistencia de mayor intensidad al inicio (es decir, estar hospitalizado) y tener mala adherencia a la medicación, se asociaron significativamente con mayor riesgo de recaída en el análisis de supervivencia (ver información complementaria).

En este estudio, intentamos abordar la mayoría de las limitaciones de investigaciones anteriores. En particular, utilizamos un diseño longitudinal prospectivo para evitar el sesgo de recuerdo que es inherente a los estudios retrospectivos<sup>5</sup>. Nuestros resultados, por lo tanto, proporcionan evidencia que apoya una relación temporal entre la exposición a acontecimientos vitales estresantes y la posterior recaída en la psicosis, en línea con la hipótesis “descadenante” de psicosis<sup>6</sup>. Además, al restringir el reclutamiento a pacientes con un primer episodio, pudimos mitigar el efecto de potencial confusión de una evolución clínica muy variable de la psicosis, que es especialmente relevante en pacientes que sufren trastornos psicóticos de mayor duración.

Se ha observado que una mayor gravedad clínica al inicio<sup>7</sup> y una mala adherencia a la medicación<sup>2</sup> son indicadores sólidos de ingresos posteriores y malos resultados en pacientes con psicosis. Además, la evidencia convergente apoya una mayor probabilidad de malos resultados en pacientes con psicosis de origen étnico no blanco<sup>8</sup>, y en los consumidores de cigarrillos<sup>9</sup>. Al incluir estos factores predictores en nuestro modelo, descubrimos que nuestros resultados eran consistentes con los de investigaciones anteriores, pero pudimos añadir acontecimientos vitales estresantes a la lista

de factores de riesgo de recaída en la psicosis que están respaldados por evidencia sólida.

Al respaldar la idea de que los acontecimientos vitales estresantes pueden desempeñar un papel importante en la recaída psicótica, los presentes resultados pueden tener implicaciones clínicas y de salud pública para la prevención y tratamiento de la psicosis. En particular, requieren enfoques que permitan medir en tiempo real los acontecimientos vitales en entornos clínicos, de modo que puedan aplicarse intervenciones oportunas para prevenir posibles consecuencias adversas.

**Marco Colizzi<sup>1,2</sup>, Alexis E. Cullen<sup>1,3</sup>, Natasha Martland<sup>1</sup>, Marta Di Forti<sup>1</sup>, Robin Murray<sup>1</sup>, Tabea Schoeler<sup>1,4</sup>, Sagnik Bhattacharyya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>2</sup>Unit of Psychiatry, Department of Medicine, University of Udine, Udine, Italy; <sup>3</sup>Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>4</sup>Department of Computational Biology, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

## Determinantes sociales de la salud y sesgo de selección en estudios de asociación del genoma completo

El rápido ritmo de la investigación continúa arrojando luz sobre la compleja estructura genética que contribuye al riesgo de padecer trastornos psiquiátricos. Este ritmo se ha visto acelerado en parte por la recogida y el análisis de muestras cada vez mayores de participantes en estudios de asociación del genoma completo (GWAS).

Los GWAS a gran escala suelen informar de asociaciones muy pequeñas y estadísticamente significativas con numerosas variantes comunes, y producen cada vez más puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) al combinar asociaciones de estas variantes con trastornos en puntuaciones de sumas ponderadas o transformadas de otro modo. Sin embargo, sigue habiendo limitaciones fundamentales en el modo en que se generan e interpretan los resultados de los GWAS en psiquiatría.

Dos limitaciones fundamentales para el progreso científico son la insuficiente consideración de los determinantes sociales de la salud y el sesgo de selección en las muestras de GWAS. Estas cuestiones también son relevantes para las asociaciones descubiertas en el mapeo fino de próxima generación. Nuestros puntos de vista a este respecto proceden en gran medida de la epidemiología psiquiátrica, un campo en el que estas cuestiones han ocupado un lugar destacado durante mucho tiempo.

Los objetivos de los GWAS incluyen identificar nuevos loci de riesgo, cuantificar el riesgo genético y mejorar nuestra comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de los trastornos mentales. Los resultados tienden a presentarse de forma prospectiva, con avisos de que los hallazgos de los GWAS podrían eventualmente traducirse en aplicaciones útiles. A menudo se destacan las implicaciones para la predicción individualizada del riesgo o la “medicina de precisión” en el ámbito clínico.

El éxito de los GWAS en la identificación de un gran número de variantes genéticas que podrían ser marcadores de loci de riesgo depende en gran medida del tamaño de las muestras de descubrimiento, ejemplificado por la fuerte correlación entre el tamaño de la muestra de descubrimiento y el número de asociaciones estadísticamente significativas con variantes genéticas que se identifican<sup>1</sup>. De hecho, para algunos rasgos se ha demostrado que la tasa creciente de identificación de loci genéticos estadísticamente

S. Bhattacharyya ha recibido el apoyo del Premio al Científico Clínico del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) del Reino Unido (NIHR CS-11-001) y del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (MR/J012149/1). Los autores agradecen el apoyo de infraestructura del NIHR Mental Health Biomedical Research Centre en South London y del Maudsley NHS Foundation Trust y del King's College London. La información complementaria sobre el estudio está disponible en <https://sites.google.com/view/supp-inf-colizzi-22-world-psy>.

1. Martland N, Martland R, Cullen AE. *Psychol Med* 2020;50:2302-16.
2. Alvarez-Jimenez M, Priede A, Hetrick SE et al. *Schizophr Res* 2012;139:116-28.
3. Brugha T, Bebbington P, Tennant C et al. *Psychol Med* 1985;15:189-94.
4. Susser E, Finnerty M, Mojtabai R et al. *Schizophr Res* 2000;42:67-77.
5. Howard RW. *Behav Res Methods* 2011;43:931-41.
6. Day R. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64:97-122.
7. Colenda CC, Hamer RM. *Psychiatr Q* 1989;60:227-36.
8. Bhugra D, Leff J, Mallett R et al. *Psychol Med* 1997;27:791-8.
9. Colizzi M, Carra E, Fraietta S et al. *Schizophr Res* 2016;170:311-7.

DOI:10.1002/wps.21046

*(Colizzi M, Cullen AE, Martland N, Di Forti M, Murray R, Schoeler T, et al. Association between stressful life events and psychosis relapse: a 2-year prospective study in first-episode psychosis. World Psychiatry 2023;22:159-160)*

significativos no parece estabilizarse, incluso cuando el tamaño de las muestras supera el millón de observaciones<sup>1</sup>. Dado que una proporción desconocida de estos loci puede indicar una asociación válida, el diseño del estudio de muchos GWAS ha puesto un fuerte énfasis en acumular muestras cada vez más grandes, y algunos autores han pedido –de forma un tanto controvertida– que se dé prioridad al aumento del tamaño de las muestras por encima de otras características importantes del diseño del estudio<sup>2</sup>.

No cabe duda de que la agregación de muestras más grandes podría ser útil para alcanzar los objetivos de los GWAS. Al mismo tiempo, sin embargo, una atención excesiva al tamaño de la muestra como prioridad primordial en el diseño del estudio podría socavar el progreso. Proponemos que se preste más atención a las dos características fundamentales que comentamos aquí –los determinantes sociales de la salud y el sesgo de selección– a fin de avanzar en el potencial de los GWAS para comprender la fisiopatología y, en última instancia, para contribuir a la atención clínica y a la salud mental de la población.

La prevalencia de los factores sociales dentro de las muestras y entre ellas afecta directamente a la validez de los resultados de los GWAS con respecto a los trastornos mentales. El valor de los GWAS reside en su potencial para identificar alelos genéticos que pueden influir en un resultado fenotípico determinado. Sin embargo, en la búsqueda de dichos alelos, los GWAS rara vez tienen en cuenta cómo el patrón de los determinantes sociales de la salud en su muestra puede influir en los resultados observados. La composición de la muestra con respecto a los determinantes sociales tendrá un impacto importante en la magnitud de los efectos detectados para loci genéticos individuales, así como para la PRS.

El impacto de la composición de la muestra en la magnitud del efecto deriva directamente de la lógica básica de la epidemiología, y su potencial para influir en los resultados ha sido evidente en estudios empíricos; por ejemplo, en un estudio que consideró características como la aculturación y la edad en el momento de la inmigración, y sus relaciones con resultados como el índice de masa corporal y la presión arterial<sup>3</sup>.

Los diseños de estudios emergentes, como los estudios de interacción genoma-entorno (GWEIS), combinados con los movimien-

tos hacia la medición a gran escala de los determinantes sociales de la salud a través de registros de salud electrónicos y la vinculación a biobancos, representan pasos potencialmente importantes para mejorar el sesgo y detectar las influencias del entorno en los trastornos<sup>4</sup>.

Sin embargo, una aplicación equivocada de los GWEIS puede tener la consecuencia no deseada de reducir el entorno social a una medida no informativa. Por ejemplo, décadas de investigación epidemiológica psiquiátrica dejan claro que las listas de verificación básicas o, peor aún, las preguntas únicas sobre “acontecimientos vitales estresantes” tienen una utilidad limitada (si no nula) para caracterizar el entorno social.

Además, los GWAS rara vez consideran en profundidad las teorías que podrían explicar el patrón social de la salud mental en sus muestras. Adoptar un enfoque relacional social para estudiar el entorno es fundamental. Los determinantes sociales de la salud comprenden no solo las características individuales (p. ej., ingresos, educación más alta alcanzada), sino también los determinantes estructurales y los acuerdos sociales (p. ej., ubicación de la clase). Estudios recientes sugieren que puede haber relaciones importantes entre el riesgo genético y el contexto social incluso a nivel de barrio (p. ej., eficacia colectiva)<sup>5</sup>, y es probable que la influencia del contexto sociocultural sea mayor a niveles superiores (p. ej., minoría racializada frente a mayoría dominante; naciones con recursos abundantes *versus* escasos). En consecuencia, los GWEIS limitados al estrecho rango captado por las medidas biológicas estándar del “exposoma” también serán bastante poco informativos a este respecto. Esperamos que los esfuerzos actuales por incluir conceptos sociales y sus medidas tengan éxito<sup>6</sup>. En conjunto, basar los diseños de nuestros estudios en teorías sociales basadas en la evidencia acelerará el progreso hacia investigaciones significativas sobre genes-entorno.

En lo que respecta al sesgo de selección, aumentar el tamaño de la muestra solo permite que surjan señales válidas de causalidad cuando los modelos no están mal especificados. De lo contrario, sigue sin estar claro el *significado* de las señales obtenidas en los GWAS y lo que representan fundamentalmente estas asociaciones: si se trata de una asociación verdadera, un falso positivo, una interacción con otros genes u otra cosa.

El sesgo de selección se produce cuando los individuos de una población de estudio difieren sistemáticamente de la población diana (la población sobre la que se quieren hacer inferencias) y no son representativos de ella. Cuando hay sesgo de selección, las muestras de gran tamaño amplificarán los resultados sesgados, lo que suele ocurrir en los estudios que utilizan controles “buenos” o “normales”, así como en aquellos con fenotipado mínimo<sup>7</sup>. Por consiguiente, la importancia de permanecer atento a este aspecto del diseño del estudio aumenta –no disminuye– a medida que aumenta el tamaño de la muestra. En otras palabras, mientras que los aumentos

en el tamaño de la muestra reducen el error aleatorio, amplifican el error sistemático. Por ejemplo, ahora se acepta generalmente que los resultados de los GWAS no son directamente transportables entre poblaciones de distinta ascendencia. Esto se debe no solo a la variación alélica entre poblaciones, sino también a que categorías socialmente construidas como la “raza” pueden cruzarse e interactuar con genes o con otros factores causales del entorno<sup>8</sup>.

En consecuencia, los investigadores deben estar muy atentos a la estructura causal que subyace a las PRS u otras mediciones genéticas. Como mínimo, especificar las poblaciones objetivo e informar de lo que se sabe sobre el posible sesgo de selección de esas poblaciones, así como especificar las hipótesis sobre los modificadores de las medidas de efecto de las PRS, es esencial para realizar inferencias válidas basadas en los resultados de los GWAS<sup>9</sup>.

En resumen, el objetivo fundamental de la epidemiología psiquiátrica es la prevención de enfermedades. La psiquiatría genética tiene un inmenso potencial para contribuir a esta causa, pero debe combinar el entusiasmo por las muestras de gran tamaño con una consideración similar por el diseño y la interpretación de los estudios. Un cambio de paradigma –que se aleje de un enfoque predominante en el tamaño de la muestra y se oriente hacia evaluaciones integrales de los determinantes sociales de la salud en muestras de descubrimiento genético– mejorará nuestra comprensión de la arquitectura genética de los trastornos mentales y de sus implicaciones para la prevención.

**Kira E. Riehm<sup>1</sup>, Katherine M. Keyes<sup>1</sup>, Ezra S. Susser<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>2</sup>New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

K.E. Riehm cuenta con el apoyo del Programa de Formación en Epidemiología Psiquiátrica del National Institute of Mental Health (NIMH) (5T32MH013043-50) en la Columbia University.

1. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. *Am J Hum Genet* 2017;101:5-22.
2. Mitchell BL, Thorp JG, Wu Y et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1152-60.
3. Hollister BM, Farber-Eger E, Aldrich MC et al. *Front Genet* 2019;10:428.
4. Aschard H, Lutz S, Maus B et al. *Hum Genet* 2012;131:1591-613.
5. McDaniel T, Wilson DK, Coulon MS et al. *Ann Behav Med* 2020;55:708-19.
6. Robinson O, Tamayo I, De Castro M et al. *Environ Health Perspect* 2018;126:077005.
7. Schwartz S, Susser E. *Psychol Med* 2011;41:1127-31.
8. Borrell LN, Elhawary JR, Fuentes-Afflick E et al. *N Engl J Med* 2021;384:474-80.
9. Westreich D, Edwards JK, Lesko CR et al. *Am J Epidemiol* 2019;188:438-43.

DOI:10.1002/wps.21047

(Riehm KE, Keyes KM, Susser ES. *Social determinants of health and selection bias in genome-wide association studies. World Psychiatry* 2023;22:160-161)

## Paquete de Servicios Mínimos (MSP) para mejorar la respuesta a las necesidades psicosociales y de salud mental en situaciones de emergencia

Las situaciones de emergencia como los conflictos armados, desastres naturales, epidemias y hambrunas afectan profundamente la salud mental y el bienestar psicosocial de las personas. A nivel mundial, una de cada cinco personas (22,1%) que viven en zonas afectadas por un conflicto durante los últimos diez años padecen trastornos mentales como depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastorno bipolar o esquizofrenia<sup>1</sup>. En los niños, las experiencias adver-

sas en situaciones de emergencia pueden alterar el desarrollo cognitivo, emocional, social y físico, con consecuencias duraderas<sup>2,3</sup>. Las emergencias afectan a la disponibilidad de unos servicios de salud mental ya de por sí escasos, y pueden erosionar la capacidad de las familias, cuidadores y comunidades para apoyarse mutuamente.

A lo largo de los años, ha aumentado notablemente la atención a la salud mental y al apoyo psicosocial en situaciones de emer-

gencia<sup>4</sup>. La salud mental se ha convertido actualmente en una parte rutinaria de las intervenciones de atención primaria en contextos humanitarios<sup>5</sup>. La acumulación de evidencia en torno a un conjunto de intervenciones psicológicas breves y escalables, adaptadas a las necesidades de las personas afectadas por emergencias, ha alimentado el optimismo de que podemos tratar eficazmente los trastornos mentales comunes con medios relativamente modestos<sup>6,7</sup>.

Pero no hay motivo para la autocomplacencia. La cruda realidad es que, en contextos humanitarios, la salud mental y el apoyo psicosocial siguen sin estar suficientemente priorizados, y la programación a menudo sigue siendo fragmentada, inconsistente y poco equitativa<sup>8</sup>. Se reconoce la necesidad de un paquete único y fácil de usar que refuerce la acción humanitaria colectiva facilitando una respuesta unificada, integrando la salud mental y el apoyo psicosocial en diversos sectores como salud, protección, educación, violencia de género, nutrición, refugio y la coordinación y gestión de campamentos.

El nuevo Paquete de Servicios Mínimos de Salud Mental y Apoyo Psicosocial (MHPSS MSP) ha sido impulsado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Fondo Internacional de Emergencia para la Infancia (UNICEF) de las Naciones Unidas (ONU), el Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados (ACNUR) y el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA). Es un recurso para las organizaciones que planifican, apoyan, coordinan, implementan, financian y evalúan actividades humanitarias. Entre ellas se incluyen gobiernos, organizaciones no gubernamentales nacionales e internacionales, sociedad civil, redes de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja, agencias de la ONU y donantes financieros. Describe un conjunto de actividades que tienen la máxima prioridad para satisfacer las necesidades críticas inmediatas en materia de salud mental de las poblaciones afectadas por emergencias, basándose en las guías, la evidencia, la investigación y el consenso de expertos existentes.

Cada actividad del MSP se presenta con una breve introducción en la que se explica por qué es importante, una lista de verificación de las acciones necesarias para llevarla a cabo de forma segura y efectiva, una lista de pautas relevantes para apoyar la implementación, y los costes asociados (p. ej., salarios del personal) para su consideración. Por ejemplo, la sección “Proporcionar atención de salud mental como parte de los servicios generales de salud” explica brevemente por qué es necesario (p. ej., mejor accesibilidad, menos estigmatización), especifica las acciones recomendadas (p. ej., adaptar los materiales de formación, garantizar la supervisión) y enumera las guías relevantes y actualizadas (p. ej., la Guía de Intervención Humanitaria mhGAP de la OMS, mhGAP-HIG).

Los agentes humanitarios que redactan propuestas de programas pueden ver fácilmente lo que implica cada actividad y qué presupuesto se necesita. Los donantes financieros pueden utilizar el MSP al tomar decisiones sobre la asignación de recursos. Las personas que coordinan la respuesta humanitaria pueden ver dónde están las brechas en los diferentes sectores (p. ej., salud, educación), y qué actividades adicionales pueden ser necesarias para satisfacer las necesidades de salud mental de las poblaciones afectadas.

El MSP se ha desarrollado a lo largo de tres años sobre la base de revisiones bibliográficas, consultas y revisiones por pares por partes interesadas clave en posiciones globales, regionales y de primera línea. El borrador inicial se puso a prueba sobre el terreno a nivel mundial, con sitios de demostración en Colombia, Irak, Noreste de Nigeria, Sudán del Sur y Ucrania. Se recogieron comentarios de cientos de actores humanitarios de todos los sectores y regiones. La versión final será lanzada por el principal organismo de coordinación para la asistencia humanitaria, el Comité Permanente entre Organismos

(IASC). Ya hemos recibido algunos comentarios preliminares sobre cómo el MSP está informando la respuesta de emergencia a la guerra en Ucrania. Un miembro del personal de una organización que estaba redactando una estrategia regional de respuesta en materia de salud mental señaló que el MSP les permitía hacerlo de forma mucho más rápida y eficiente. Un donante, al revisar una propuesta de apoyo a hospitales psiquiátricos en Ucrania, observó que el MSP era útil para comprender y evaluar la propuesta. El MSP también está sirviendo de base para el desarrollo de un marco estratégico de salud mental apoyado por la Primera Dama de Ucrania.

El MSP es relevante para cualquier emergencia humanitaria que requiera una respuesta internacional coordinada. Sin embargo, también puede ser relevante para emergencias menores, para la reducción del riesgo de catástrofes (especialmente relevante debido a la crisis climática) y para la programación del desarrollo a más largo plazo. Las crisis humanitarias tienen un impacto duradero en la salud mental, por lo que es esencial trabajar desde el principio en pro de sistemas de salud mental y atención social que sean sostenibles en el tiempo<sup>9</sup>.

Se espera que el uso del MSP conduzca a respuestas mejor coordinadas y más predecibles, oportunas y basadas en la evidencia que hagan un uso eficaz de los limitados recursos y mejoren la escala y calidad de la programación. Tiene el potencial de ser transformador y dar un gran impulso al priorizar las actividades, proporcionando un lenguaje compartido para la promoción y planificación, así como apoyando la ejecución coordinada de las actividades. En última instancia, esto debería conducir a mejores resultados en materia de salud mental para un gran número de personas afectadas por emergencias, incluidos los grupos vulnerables, que a menudo reciben menos atención e inversión.

**Inka Weissbecker<sup>1</sup>, Caoimhe Nic A. Bhaird<sup>2</sup>, Vania Alves<sup>2</sup>, Peter Ventevogel<sup>3</sup>, Ann Willhoite<sup>2</sup>, Zeinab Hijazi<sup>4</sup>, Fahmy Hanna<sup>1</sup>, Prudence Atukunda Friberg<sup>5</sup>, Henia Dakkak<sup>6</sup>, Mark van Ommeren<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland; <sup>2</sup>Child Protection Programme, UNICEF, New York, NY, USA; <sup>3</sup>Public Health Section, UNHCR, Geneva, Switzerland; <sup>4</sup>Office of Director of Programmes, Programme Division, UNICEF, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Humanitarian Unit, Act Church of Sweden, Uppsala, Sweden; <sup>6</sup>Humanitarian Office, UNFPA, New York, NY, USA

La versión de prueba sobre el terreno del MSP está siendo revisada por el IASC para su aprobación y puede consultarse en <https://mhpsmsp.org/en>. El proyecto ha sido financiado por el Ministerio de Asuntos Exteriores de los Países Bajos, Education Cannot Wait, la Oficina de Asuntos Exteriores, Commonwealth y Desarrollo del Reino Unido, y el Clúster de Protección Global. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en esta carta, que no representan necesariamente las opiniones, decisiones o políticas de las instituciones a las que están afiliados.

1. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A et al. *Lancet* 2019;394:192-4.
2. UNICEF. *The state of the world's children 2021*. New York: UNICEF, 2021.
3. World Health Organization. *World mental health report: transforming mental health for all*. Geneva: World Health Organization, 2022.
4. Jones L, Ventevogel P. *World Psychiatry* 2021;20:2-3.
5. Fine SL, Kane JC, Spiegel PB et al. *BMC Med* 2022;20:183.
6. Acarturk C, Uygun E, Ilkkursun Z et al. *World Psychiatry* 2022;21:88-95.
7. Bryant RA, Bawaneh A, Awwad M et al. *PLoS Med* 2021;19:e1003949.
8. MHPSS Collaborative. *Follow the money*. Copenhagen: MHPSS Collaborative, 2021.
9. Epping-Jordan JE, van Ommeren M, Ashour HN et al. *Int J Ment Health Syst* 2015;9:15.

DOI:10.1002/wps.21048

*(Weissbecker I, Bhaird CNA, Alves V, Ventevogel P, Willhoite A, Hijazi Z, et al. A Minimum Service Package (MSP) to improve response to mental health and psychosocial needs in emergency situations. World Psychiatry 2023;22:161-162)*

# Alejarse de la falacia de la escasez: tres estrategias para reducir la brecha en el tratamiento de salud mental en los LMIC

Se calcula que la brecha en el tratamiento de salud mental—definida como la diferencia entre el número de personas que padecen trastornos mentales y las que pueden acceder a un tratamiento adecuado— alcanza el 85% en los países de ingresos bajos y medios (LMIC), frente a solo el 40% en los países de ingresos altos (HIC)<sup>1</sup>. Esta elevada brecha terapéutica en los LMIC es inaceptable y representa una prioridad urgente de salud mundial. En el presente documento, sostenemos que existen posibles soluciones para reducir esta brecha en muchos LMIC.

Convencionalmente, solemos culpar a la escasez de recursos de la mayor brecha en el tratamiento de salud mental en los LMIC. Esto incluye: a) escasez de recursos humanos (escasez de personal especializado), b) escasez económica (escasez de ingresos a nivel individual, familiar y nacional), y c) escasez estructural (p. ej., en cuanto a infraestructura, sistemas y políticas de salud)<sup>1</sup>. Con base en nuestra experiencia, creemos que esta mentalidad de escasez de recursos es una falacia. Ha llegado el momento de abandonar esta mentalidad si queremos minimizar la brecha en el tratamiento de salud mental en los LMIC.

Por supuesto, es cierto que, en comparación con los HIC, los LMIC tienen escasez de expertos en salud mental. Pero este argumento se basa en la idea de que el modelo HIC—en los que la atención corre a cargo de cuidadores “expertos” como psiquiatras y psicólogos— es el enfoque de referencia que los LMIC deben alcanzar para reducir la brecha terapéutica. Sin embargo, este modelo occidental/HIC no suele traducirse en una atención accesible y eficaz en los LMIC<sup>2</sup>. En lugar de centrarse principalmente en los cuidadores *expertos*, los LMIC deberían encontrar respuestas a dos preguntas importantes: a) ¿con qué tipo de recursos humanos contamos?, y b) ¿cómo podemos utilizar de forma innovadora estos recursos junto con los especialistas, bastante más costosos y relativamente poco disponibles?

De hecho, existe una enorme reserva de recursos humanos utilizables que pueden ser formados para reconocer los síntomas de los trastornos mentales, ofrecer apoyo psicosocial de primeros auxilios y derivar hacia un nivel especializado y aceptar derivaciones de un nivel no especializado para un apoyo continuado. Entre ellos se incluyen: a) familias, que son tradicionalmente los cuidadores primarios; b) personas con experiencia vivida, que pueden apoyar a personas con trastornos mentales; c) una reserva inagotable de clérigos y curanderos tradicionales, que a menudo son los primeros contactos para la atención, incluso cuando hay especialistas disponibles; d) voluntarios de salud comunitarios, que son la columna vertebral de los servicios de salud comunitarios y el vínculo entre familias, comunidades e instalaciones comunitarias; e) maestros y consejeros disponibles en cada escuela; f) consejeros de pares en escuelas, institutos y universidades, en quienes se confía más dentro de sus círculos que en otras personas ajenas a ellos, incluidos los especialistas; g) enfermeras y funcionarios clínicos de los centros de servicios sanitarios comunitarios; h) médicos generales que trabajan en las comunidades.

Hemos encontrado que estos diferentes recursos humanos pueden ser contratados por expertos para proporcionar intervenciones basadas en la evidencia utilizando la Guía de Intervención mhGAP de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (mhGAP-IG)<sup>3</sup>, y que los compañeros, de tan solo 18 a 22 años, pueden proporcionar intervenciones basadas en la evidencia en las escuelas<sup>4</sup>. Por lo tanto,

podemos afirmar que, en cierto modo, los LMIC no son pobres en recursos humanos, sino que más bien disponen de abundantes recursos que pueden aprovecharse para prestar servicios de salud mental.

En cuanto a la escasez económica, la pobreza a nivel individual, familiar y nacional a menudo conduce a la inaccesibilidad a psicoterapias caras y a la falta de disponibilidad de medicamentos psicotrópicos en los LMIC. Sin embargo, en la actualidad, las psicoterapias caras pueden sustituirse con otras económicas administradas por profesionales no especializados capacitados<sup>5</sup>, y cada vez se dispone de más medicamentos genéricos menos costosos. Además, debe fomentarse el diálogo con las familias y los pacientes sobre el coste de los medicamentos en relación con lo que pueden permitirse dentro de sus posibilidades, y sobre cuándo y dónde buscar ayuda.

En lo que respecta a la escasez estructural, nuestra experiencia nos dice que hay un exceso de infraestructuras que pueden utilizarse, casi sin coste alguno, para la psicoeducación, concienciación sobre los esfuerzos de tratamiento, prevención y rehabilitación en los LMIC. Entre ellas figuran: a) casas de acogida; b) salones y plazas de la comunidad, salones de iglesias y escuelas, y mercados abiertos; c) zonas de espera en centros de salud comunitarios; d) sistemas de apoyo social ya existentes, desde el nivel familiar hasta el comunitario; e) lugares de reunión utilizados a menudo a la sombra de los árboles.

Más allá de alejarse de la falacia de la escasez de recursos, las iniciativas que dan prioridad a fomentar un espíritu de equipo también pueden ser cruciales para reducir la brecha en el tratamiento de salud mental<sup>6</sup>. Estos pueden incluir reunir a las distintas partes interesadas relevantes de la comunidad, incluidos los expertos en salud mental disponibles<sup>7</sup>, para entablar diálogos participativos sobre las percepciones de la enfermedad mental, el impacto de la salud mental en las personas, sus familias y comunidades, y los derechos humanos y la salud mental. Los diálogos también pueden identificar las barreras percibidas para la atención de salud mental, como el estigma, y cómo superarlas. Y lo que es más importante, este enfoque fomenta la apropiación y responsabilidad de la comunidad por una buena salud mental. Por supuesto, la composición del diálogo variará, pero debe incluir—como mínimo— a pacientes, familiares, líderes de opinión de la comunidad, proveedores de servicios y responsables políticos.

Lo que pensamos sobre la recuperación también es importante. Por un lado, la recuperación puede definirse como la desaparición completa de síntomas. Por otro, puede significar una reducción de los síntomas que permita al paciente dedicarse a otras prioridades vitales igualmente apremiantes. Pensemos en una madre que sufre depresión. A menudo debe tomar una decisión informada sobre si acudir a una cita clínica o si se siente lo suficientemente bien como para dar prioridad a conseguir comida y cuidar de sus hijos<sup>8</sup>. Mientras que un clínico puede no considerarla “recuperada”, ella puede considerarse “lo suficientemente bien” y “recuperada” como para tomar la decisión informada de priorizar el cuidado de sus hijos. Por lo tanto, la determinación contextual de la recuperación es importante, porque nuestra conceptualización de la brecha terapéutica se ve afectada por la forma en que definimos la recuperación.

Creemos que en muchos LMIC ya existen soluciones para reducir la brecha en el tratamiento de salud mental. Hemos enu-

merado aquí tres posibles estrategias. Lo que nos da esperanzas es que, a través de nuestro trabajo, hemos demostrado que estas tres estrategias pueden permitirnos ofrecer servicios de salud mental asequibles, disponibles, accesibles y basados en la evidencia, y tal vez reducir la brecha de tratamiento a los niveles observados en los HIC utilizando los recursos actualmente disponibles<sup>3,4</sup>.

Por supuesto, existen otras estrategias, como la promoción de vínculos entre distintas disciplinas para proporcionar un enfoque holístico e integrado en la atención de las comorbilidades físicas y mentales y los determinantes psicosociales asociados; la maximización de la integración de la tecnología para aumentar el acceso a la salud mental<sup>9</sup>; y la investigación colaborativa entre LMIC y HIC sobre tratamientos rentables, factores de riesgo y protección –incluidos los biomarcadores– y prioridades en salud mental global.

Si nos replanteamos las estrategias y modelos y damos prioridad a los que son innovadores y adecuados al contexto, podemos reducir la brecha terapéutica en los LMIC con los recursos existentes, incluso mientras se siguen desarrollando nuevos recursos.

**David M. Ndetei<sup>1,3</sup>, Victoria Mutiso<sup>2,3</sup>, Tom Osborn<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; <sup>2</sup>Africa Mental Health Research and Training Foundation, Nairobi, Kenya; <sup>3</sup>WPA Collaborating Centre for Research and Training, Nairobi, Kenya; <sup>4</sup>Shamiri Institute, Nairobi, Kenya

1. World Health Organization. mhGAP Intervention Guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings, version 2.0. Geneva: World Health Organization, 2016.
2. Murray LK, Dorsey S, Haroz E et al. *Cogn Behav Pract* 2014;21:111-23.
3. Mutiso VN, Musyimi CW, Rebello TJ et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53:1277-87.
4. Osborn TL, Venturo-Conerly KE, Arango S et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:829-37.
5. Sharan P. *World Psychiatry* 2022;21:466-7.
6. Mutiso VN, Gitonga I, Musau A et al. *Int J Ment Health Syst* 2018;12:1-13.
7. Kestel D. *World Psychiatry* 2022;21:333-4.
8. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA et al. *Lancet* 2017;389:951-63.
9. Hall J, Jordan S, van Ommeren M et al. *World Psychiatry* 2022;21:156-7.

DOI:10.1002/wps.21054

*(Ndetei DM, Mutiso V, Osborn T. Moving away from the scarcity fallacy: three strategies to reduce the mental health treatment gap in LMICs. World Psychiatry 2023;22:163–164)*

## Actualización sobre la implementación del Plan de Acción 2020-2023 de la WPA

A pesar de los continuos impactos de la pandemia de COVID-19 y de las dificultades para conectarse<sup>1,2</sup>, la WPA se ha mantenido activa en su labor profesional y en el cumplimiento de sus objetivos durante los últimos dos años. A medida que la situación está mejorando un poco ahora, nuestro trabajo para implementar el actual Plan de Acción trienal también está recibiendo un impulso notable<sup>3</sup>. El Comité Ejecutivo de la WPA y sus diferentes componentes, así como el personal de la Secretaría, están comprometidos a cumplir con sus responsabilidades<sup>4-8</sup>.

La WPA ha reforzado sus programas de trabajo virtual y de aprendizaje electrónico entre colegas y residentes de todo el mundo, lo que ha llevado a ofrecer más actividades educativas online. Nuestro portal educativo está proporcionando un excelente recurso educativo a nuestros miembros, y hemos tenido el placer de producir varios módulos educativos, cursos, sesiones de enseñanza y programas de formación online<sup>8</sup>.

El desarrollo mejorado y más rápido del sistema de gestión del aprendizaje educativo de la WPA también ha promovido el desarrollo de nuevos módulos de educación y formación. Como muchas otras organizaciones profesionales, la WPA ha animado y apoyado a sus miembros para que utilicen herramientas de salud mental y técnicas de aprendizaje electrónicas. El portal también facilita el acceso a los materiales de formación de la WPA disponibles en varios idiomas.

Los programas disponibles en nuestro portal educativo y nuestro sistema de gestión del aprendizaje incluyen nuevos módulos, como los dedicados a las comorbilidades de los trastornos mentales, trastornos del estado de ánimo y demencias. Los cursos celebrados recientemente han atraído muchos contactos, especialmente los dedicados a la CIE-11, la telepsiquiatría y el yoga. Asimismo, los seminarios web sobre intervención temprana en psicosis, actualizaciones en psicofarmacología, psicoterapia y psiquiatría infantil y del adolescente han atraído a muchos participantes.

También están en marcha varios programas descritos en el Plan de Acción 2020-2023. Los Grupos de Trabajo están llevando a cabo varias iniciativas en áreas de for-

mación e investigación, y actualizaciones clínicas. Las actividades de los Grupos de Trabajo sobre Gestión de la Comorbilidad de la Salud Mental y Física, Intervención Temprana en Psicosis, Salud Mental Pública y Promoción de la Psiquiatría entre Estudiantes de Medicina están llamando la atención sobre necesidades y oportunidades actuales en estas áreas de trabajo<sup>9-11</sup>.

El apoyo de las Secciones Científicas de la WPA está desempeñando un papel vital en nuestras actividades. De forma muy estimulante, el trabajo de las Secciones está proporcionando una gran motivación a los jóvenes psiquiatras para beneficiarse de las contribuciones de los expertos. Del mismo modo, la red de Centros Colaboradores de la WPA<sup>12</sup> ha participado en diversas iniciativas científicas, como seminarios educativos conjuntos y apoyo a jóvenes psiquiatras en la investigación y otras actividades afines.

El Grupo de Centros Colaboradores de la WPA y el Grupo de Trabajo sobre Estudiantes de Medicina de la WPA ofrecieron a estudiantes de medicina y residentes de psiquiatría la oportunidad de obtener becas de viaje para asistir al 22º Congreso Mundial de Psiquiatría en Bangkok. Se invitó a los residentes de psiquiatría a presentar un ensayo sobre el tema “Desplazamiento forzado y salud mental: retos y resiliencia”, mientras que a los estudiantes de medicina se les invitó a presentar un ensayo sobre “Rompiendo el silencio: ¿de qué manera el estigma es una barrera para la salud mental?”. Se recibieron más de 40 propuestas de residentes de 15 países y más de 150 trabajos de estudiantes de medicina de 39 países diferentes. La calidad de los trabajos fue extraordinaria, y los jueces tuvieron el placer de revisar y evaluar tantos buenos ensayos de todo el mundo, lo que es un reflejo alentador del talento de los futuros psiquiatras.

Lamentablemente, además de la pandemia de COVID-19, otras adversidades nos afectaron en muchas partes del mundo durante este trienio. La WPA estableció un Comité Asesor para Respuestas a Emergencias (ACRE), que reunió a los líderes de las Sociedades Miembro más grandes para facilitar apoyo práctico y concreto a las Sociedades Miembro que lo nece-

siten. Esta labor continuó movilizando y fomentando la colaboración, recopilación de información y desarrollo de estrategias locales, nacionales e internacionales para hacer frente a las consecuencias de las emergencias para la salud mental durante 2021 y 2022. En respuesta a la guerra, y debido a la grave preocupación por el bienestar del pueblo ucraniano, en particular de los pacientes psiquiátricos y del personal psiquiátrico, ACRE planificó e inició su apoyo a Ucrania. Reflejando nuestra oposición de larga data a las actividades militares no defensivas y conscientes de las recientes declaraciones de varias organizaciones de salud y bienestar, así como del voto de la Asamblea General de las Naciones Unidas condenando la invasión de Ucrania, la WPA también expresó su grave preocupación por los informes de ataques a instalaciones civiles como residencias privadas, escuelas y hospitales, y de víctimas civiles, incluidos niños, mujeres, ancianos y personas con discapacidad.

La WPA también creó un centro de recursos educativos sobre traumas en su sitio web para profesionales de la salud mental, en ucraniano, ruso y otros idiomas, con el fin de ayudar con los retos de salud mental a los que se enfrentan actualmente los ucranianos. El apoyo de nuestras Sociedades Miembro y otros componentes fue muy alentador<sup>13</sup>.

Teniendo en cuenta el deterioro de las condiciones en Afganistán, que no solo está causando una crisis humanitaria, sino que también está aumentando la preocupación por las provisiones y la prestación de asistencia sanitaria para la población en general, la WPA, como parte de su proyecto ACRE, trabajó con sus colegas afganos profesionales de la salud mental para ofrecer apoyo continuo mediante el suministro de medicamentos, evaluaciones de pacientes y formación. Del mismo modo, la WPA ofreció apoyo para la compra de medicamentos psicotrópicos para Sri Lanka, cuando el país atravesaba la peor crisis económica de su historia.

Con el inicio del Boletín electrónico de la WPA en 2021, estamos facilitando el intercambio de actividades e informes de nuestros miembros. El Boletín se ha

convertido en un potente medio para nuestra visibilidad en la plataforma de redes sociales y una mejor comunicación entre los distintos componentes de la Asociación<sup>14</sup>.

*World Psychiatry*, la revista oficial de la WPA, ha alcanzado el factor de impacto sin precedentes de 79,683 y sigue ocupando el número uno en la lista de revistas psiquiátricas y en el Índice de Citación de Ciencias Sociales. La revista se publica regularmente en tres idiomas (inglés, español y ruso), con números o artículos individuales también disponibles en el sitio web de la WPA en otros idiomas (chino, francés, 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.

Disfrutamos mucho de nuestro exitoso Congreso Mundial de Psiquiatría híbrido que tuvo lugar en Bangkok en agosto de 2022. Al mismo tiempo que adaptamos e innovamos nuevos recursos, fuimos capa-

ces de rediseñar el programa científico y aseguramos la cobertura de los temas clínicos, académicos y de investigación más oportunos para nuestros miembros<sup>15</sup>. También me complace que estemos trabajando activamente para nuestro próximo Congreso Mundial, que se celebrará en Viena, Austria, del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2023. Al comenzar el último año de este trienio, estamos seguros de que se abordarán de manera eficaz los retos que sin duda vendrán, a medida que se haga más evidente el impacto a largo plazo sobre la salud mental tras esta pandemia. Estamos entusiasmados y aprendiendo rápidamente con los cambios y miramos con confianza hacia el futuro, manteniéndonos plenamente comprometidos y confiados en cumplir los objetivos de nuestro trienio, y en continuar con nuestros esfuerzos para construir juntos el futuro de la psiquiatría y la salud mental.

**Afzal Javed**  
Presidente de la WPA

1. World Health Organization. The impact of COVID-19 on mental, neurological and sub-

stance use services: results of a rapid assessment. Geneva: World Health Organization, 2020.

2. Konstantinos N, Fountoulakis KN, Grigoriou N et al. *Psychiatry Res* 2022;315:114702.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
4. Wasserman D. *World Psychiatry* 2021;20:309-10.
5. Morozov PV. *World Psychiatry* 2021;20:310-1.
6. Pi E. *World Psychiatry* 2022;21:477-8.
7. Botbol M. *World Psychiatry* 2022;21:479-80.
8. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
9. Thomson S, Chumakov E, Van Hoof J et al. *World Psychiatry* 2022;21:161-2.
10. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. *World Psychiatry* 2022;21:328-9.
11. Champion J, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:330-1.
12. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. *World Psychiatry* 2016;15:300.
13. Wasserman D, Ng R. WPA ACRE sub-committee created online resource centre to support Ukrainians experiencing trauma. [www.wpanet.org](http://www.wpanet.org).
14. Javed A. Re-launch of the WPA Newsletter: WPA Review! [www.wpanet.org](http://www.wpanet.org).
15. Javed A. WCP22 closed the doors on its first in-person World Annual Congress in 2 years. [www.wpanet.org](http://www.wpanet.org).

DOI:10.1002/wps.21049

(Javed A. Update on implementation of WPA Action Plan 2020-2023. *World Psychiatry* 2023;22:165-166)

## Acciones humanitarias de la WPA en favor de psiquiatras y pacientes psiquiátricos ucranianos

En mayo de 2020, la WPA creó un Comité Asesor para Respuestas a Emergencias (ACRE), reuniendo a los líderes de las Sociedades Miembro más grandes para proporcionar ayuda práctica y concreta a las Sociedades Miembro necesitadas. El objetivo del grupo era fomentar la educación, la recogida de información y el desarrollo de estrategias locales, nacionales e internacionales para hacer frente a las consecuencias de las emergencias para la salud mental. La ayuda se prestó en muchas partes del mundo, incluyendo Asia, América y otras regiones<sup>1-4</sup>.

Tras la invasión rusa de Ucrania en febrero de 2022, y debido a la grave preocupación por el bienestar de la población ucraniana, en particular de los pacientes y el personal psiquiátricos, la ACRE creó un subcomité, presidido por el Presidente Electo de la WPA, para planificar y poner en práctica el apoyo a los psiquiatras ucranianos y a las Asociaciones Psiquiátricas Ucranianas mediante la prestación activa de ayuda humanitaria y médica a través de las Sociedades Miembro de la WPA<sup>5</sup>. En la actualidad, hay aproximadamente 6,6 millo-

nes de ucranianos desplazados dentro del país, y un número casi igual de refugiados en Europa, algunos de los cuales han llegado a otros continentes<sup>6</sup>.

Se estableció una estrecha colaboración entre la WPA y la dirección de la Asociación Europea de Psiquiatría (EPA) (Presidente: P. Falkai; Presidente Electo: G. Dom; Secretario General: J. Beezhold), así como con el Consejo de Asociaciones Nacionales de Psiquiatría de la EPA (Presidente: J. Samochowiec)<sup>7</sup>.

La guerra en Ucrania afecta tanto a la salud física como mental de los ucranianos. Es fundamental apoyar la salud mental de la población, así como prestar apoyo a las personas con problemas de salud mental. Por ello, uno de los principales objetivos del subcomité de ACRE fue establecer un centro de recursos online sobre trauma de la WPA, bajo el liderazgo de R. Ng (Secretario General Interino de la WPA y Secretario de Educación de la WPA).

La EPA, cuyas asociaciones psiquiátricas nacionales son también Sociedades Miembro de la WPA, puso a disposición de los interesados un repositorio de biblio-

grafía sobre el tratamiento de personas con trauma. Además, profesionales de la salud mental crearon una serie de seminarios web, *Help for Helpers (Ayuda para Ayudantes)*, especialmente diseñados para personas que trabajan en condiciones de guerra. El objetivo era proporcionar conocimientos a la población sobre cómo ayudar a familiares, amigos y vecinos traumatizados.

El centro de recursos online sobre trauma de la WPA se creó como punto central para recopilar y proporcionar materiales y recursos basados en la evidencia en ucraniano, ruso y otros idiomas, con el fin de ayudar a psiquiatras y otras personas a responder a los problemas de salud mental que afrontan actualmente los ucranianos.

Al crear este centro de recursos, la WPA y sus Secciones Científicas establecieron colaboraciones con una serie de organizaciones profesionales además de la EPA, incluido el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP)<sup>8</sup> y *Mental Health First Aid (MHFA)*<sup>9,10</sup>, con el fin de reunir materiales de autoayuda relevantes para apoyar a quienes lo necesiten.



El centro educativo de recursos online sobre trauma de la WPA puede visitarse en [www.wpanet.org/ukraine-resources](http://www.wpanet.org/ukraine-resources). En este centro, los lectores disponen de una estación única en la que pueden encontrar una rápida descripción general de los materiales didácticos existentes ofrecidos por las distintas organizaciones. A continuación, pueden clicar en los enlaces pertinentes y ser redirigidos a los materiales educativos en las páginas web de las organizaciones. Los materiales constan de directrices escritas, paquetes de recursos, vídeos y seminarios web para profesionales de la salud mental sobre la prestación de apoyo psicológico e intervención en crisis a refugiados y desplazados. También hay materiales de autoayuda online para víctimas de guerra, refugiados y sus cuidadores.

Como complemento de los recursos online del centro de recursos de trauma, el sitio web de la WPA también alberga un portal educativo en el que hay más de 20 webinarios gratuitos y módulos de aprendizaje que abarcan una amplia gama de temas de salud mental, a los que pueden acceder fácilmente los profesionales de la salud mental que prestan apoyo a víctimas de la guerra, refugiados y personas desplazadas. Por último, hay una lista de organizaciones de voluntarios en Europa que ofrecen consultas gratuitas online y apoyo a los ucranianos que lo necesitan.

El centro de recursos educativos de la WPA sobre trauma se actualiza a medida que recibimos más y nueva información. Si desea contribuir con algún recurso relevante desarrollado por su propia organización, póngase en contacto con la Secretaría de la WPA ([wpasecretariat@wpanet.org](mailto:wpasecretariat@wpanet.org)). Las Sociedades Miembro de la WPA también han prestado ayuda directa a Ucrania. Además, han ayudado a los refugiados en los países de acogida con ayuda psiquiátrica. Se han creado servicios psiquiátricos especializados para mujeres y niños centrados en las familias ucranianas. Muchas Sociedades Miembro han hecho llamamientos a numerosas organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, así como a la industria farmacéutica, para que aumenten su concienciación sobre las necesidades de los pacientes psiquiátricos en Ucrania, incluida su demanda de psicofármacos. Casi todas las sociedades nacionales europeas de psiquiatría han emprendido numerosas actividades relevantes<sup>11,12</sup>.

La EPA y la Asociación Psiquiátrica Polaca invitan regularmente a la WPA a asistir a sus reuniones con las dos Asociaciones Psiquiátricas Ucranianas, así como con las Asociaciones Psiquiátricas de los países europeos vecinos, para debatir continuamente las necesidades en materia de ayuda humanitaria y médica en Ucrania. La oficina central de Lundbeck en Europa, alentada por la WPA, facilitó el traslado de varios suministros médicos a Ucrania, incluidos medicamentos psicotrópicos. La filial local de Lundbeck organizó una serie de transportes de medicamentos a hospitales ucranianos, basándose en las listas facilitadas por las Asociaciones Psiquiátricas Ucranianas. Las principales necesidades son de medicamentos antipsicóticos en forma de inyecciones intramusculares de acción corta e inyecciones de acción prolongada.

La Asociación Psiquiátrica Polaca compró generadores eléctricos y los entregó en Lviv, para luego trasladarlos a otros hospitales psiquiátricos en Ucrania, incluidas las regiones de Odessa, Chernihiv, Mykolaiv, Zaporizhia e Ivano-Frankivsk. Está en marcha el traslado de ambulancias para psiquiatría comunitaria en la región de Lviv. Además, la Asociación envió equipos básicos, colchonetas, ropa de cama, colchones, mochilas, productos de limpieza, productos de higiene personal, herramientas para la renovación y la construcción, así como medicamentos psiquiátricos a través de la Agencia Polaca de Materiales y Reservas Estratégicas.

El otro objetivo principal del subcomité de ACRE de la WPA es ofrecer apoyo económico a través de donaciones de las Sociedades Miembro de la WPA. El *Fondo para Ucrania* de la EPA apoya a las unidades psiquiátricas ucranianas y a los pacientes para la compra de medicamentos, equipos y otros materiales necesarios. La WPA tiene previsto utilizar su propio fondo para ayudar a psiquiatras de Ucrania a reconstruir sus servicios durante y después de la guerra.

Han realizado generosas donaciones la Asociación de Psiquiatría Americana, el Real Colegio de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda, la Sociedad Japonesa de Psiquiatría y Neurología, la Asociación de Psiquiatría Mexicana, la Asociación Alemana de Psiquiatría, Psicoterapia y Psicosomática, la Asociación Croata de Psiquiatría, la Asociación de Psiquiatría Húngara,

la Asociación de Psiquiatría Finlandesa, la Asociación de Psiquiatría Italiana, las Asociaciones de Psiquiatría Francesas y la Asociación de Psiquiatría Polaca. También se han recibido donaciones de psiquiatras particulares de todo el mundo.

Si desea hacer una donación al fondo de la WPA para este fin, puede hacerlo a través del enlace [www.wpanet.org/post/call-for-donations-to-supply-medications-for-mentally-ill-patients-in-ukraine](http://www.wpanet.org/post/call-for-donations-to-supply-medications-for-mentally-ill-patients-in-ukraine).

**Danuta Wasserman<sup>1,2</sup>, Helen Herrman<sup>3,4</sup>, Afzal Javed<sup>5,6</sup>, Roger M.K. Ng<sup>7,8</sup>, Peter Falkai<sup>9,10</sup>, Jerzy Samochowiec<sup>11,12</sup>, Jonas Eberhard<sup>13</sup>, Norman Sartorius<sup>14</sup>**

<sup>1</sup>WPA President Elect; <sup>2</sup>Karolinska Universitet, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>WPA Past President; <sup>4</sup>University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; <sup>5</sup>WPA President; <sup>6</sup>Pakistan Psychiatry Research Centre, Fountain House, Lahore, Pakistan; <sup>7</sup>WPA Interim Secretary General; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, Central South University, Hunan, China; <sup>9</sup>EPA President; <sup>10</sup>Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany; <sup>11</sup>Chair, EPA Council of National Psychiatric Associations; <sup>12</sup>Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland; <sup>13</sup>Division of Psychiatry, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden; <sup>14</sup>Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

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. Herrman H, Chkonia E, Pinchuk I et al. *World Psychiatry* 2021;20:147-8.
5. World Psychiatric Association. [www.wpanet.org](http://www.wpanet.org).
6. United Nations. Ukraine emergency. [www.unhcr.org/ukraine-emergency.html](http://www.unhcr.org/ukraine-emergency.html).
7. European Psychiatric Association. [www.europsy.net](http://www.europsy.net).
8. European College of Neuropsychopharmacology. [www.ecnp.eu](http://www.ecnp.eu).
9. Mental Health First Aid Australia. [mhfa.com.au](http://mhfa.com.au).
10. Mental Health First Aid. [www.mhfa-erstherfer.de](http://www.mhfa-erstherfer.de).
11. European Psychiatric Association. War in Ukraine: actions from the EPA and its Member Associations. [mailchi.mp/europsy.net/interact-n12018-newsletter-of-epa-council-of-npas](http://mailchi.mp/europsy.net/interact-n12018-newsletter-of-epa-council-of-npas).
12. European Psychiatric Association. War in Ukraine: reactions from the EPA, the Council of NPAs and Member Associations. [mailchi.mp/europsy.net/interact-n12018-newsletter-of-epa-council-of-npas](http://mailchi.mp/europsy.net/interact-n12018-newsletter-of-epa-council-of-npas).

DOI:10.1002/wps.21050

(Wasserman D, Herrman H, Javed A, Ng RMK, Falkai P, Samochowiec J, et al. WPA's humanitarian actions for Ukrainian psychiatrists and psychiatric patients. *World Psychiatry* 2023;22:166-167)

# Grupo de trabajo de la WPA sobre la Definición y Manejo del Trastorno del Espectro Autista: difusión del conocimiento para las próximas generaciones de psiquiatras

Se cree que el trastorno del espectro autista (TEA) afecta aproximadamente a uno de cada 100 personas en el planeta, de todas las etnias y categorías socioeconómicas<sup>1</sup>, aunque la información de los países de ingresos bajos y medios sigue siendo muy escasa. De hecho, al 2,3% de jóvenes de EE.UU. se les ha diagnosticado autismo<sup>2</sup>, una cifra que casi se ha triplicado en los últimos 20 años.

Los individuos con TEA presentan una elevada concurrencia de otros trastornos del neurodesarrollo y problemas de salud mental adjuntos. La discapacidad intelectual se registra en 35,2% de los casos, y el funcionamiento intelectual borderline en 23,1%, mientras que solo 41,7% tiene puntuaciones de CI en el rango medio o superior<sup>2</sup>. El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) también es bastante frecuente, con picos del 50%<sup>3</sup>. Se ha observado que los problemas psiquiátricos adjuntos son hasta seis veces más frecuentes que en la población general, y se presentan de forma diferente, particularmente en aquellos con escasa o nula capacidad de comunicación verbal, que solo transmiten su angustia a través de manifestaciones conductuales.<sup>4</sup>

Muchos de estos pacientes carecen de acceso al diagnóstico y cuidados esenciales, lo que conduce a sobremedicación. Aproximadamente la mitad de las personas con TEA, sobre todo aquellas con bajo funcionamiento, reciben psicofármacos<sup>4</sup>. En aproximadamente un tercio de las situaciones, los medicamentos se administran sin un diagnóstico psiquiátrico con el objetivo de tratar conductas problemáticas, como conductas agresivas o autolesivas, y/o sin un seguimiento adecuado y una disminución gradual cuando sea factible<sup>5</sup>.

Se han detectado importantes lagunas en la formación de psiquiatras y otros profesionales de salud mental en este ámbito en todos los niveles del sistema de enseñanza clínica, además de problemas de conocimientos, planificación y prestación de servicios<sup>4</sup>.

El desprecio de la comunidad científica por la salud mental de personas con TEA de bajo funcionamiento y/o discapacidad intelectual no solo ha sido injusto, sino también inapropiado, porque el avance del conocimiento científico en esta área puede

tener importantes implicaciones para todo el campo neurocientífico: por ejemplo, la capacidad de reconocer síntomas psiquiátricos en pacientes con limitaciones cognitivas y comunicativas basándose en cambios observables y conductuales con respecto al estado basal; la comprensión de la relación entre los déficits cognitivos específicos tempranos y la vulnerabilidad psicopatológica; la definición del grado de deterioro funcional adjunto y el malestar clínico asociado a la coexistencia de trastornos psicopatológicos. Incluso los modelos de atención que se desarrollaron inicialmente en el campo del TEA/discapacidad intelectual, así como los modelos para abordar cuestiones de salud social (como el estigma y la asignación de etiquetas) pueden ser ahora relevantes para la psiquiatría general y otras disciplinas neurocientíficas.

La brecha de capacitación profesional y otras necesidades de salud mental no satisfechas relacionadas con los TEA reciben una atención destacada en el Plan de acción 2020-2023 del Grupo de Trabajo de la WPA sobre la Definición y Manejo de los TEA. Uno de los principales objetivos de este Grupo de Trabajo, que acaba de alcanzarse, es la publicación de un libro de texto exhaustivo sobre los trastornos psiquiátricos en personas con TEA de bajo funcionamiento y/o discapacidad intelectual, que incluya los conocimientos más recientes de la investigación sobre la prevalencia, factores de riesgo y etiológicos, características clínicas, procedimientos y herramientas de evaluación, criterios diagnósticos, tratamiento y pronóstico<sup>6</sup>.

Este volumen, titulado *Texto de Psiquiatría para la Discapacidad Intelectual y el Trastorno del Espectro Autista (Textbook of Psychiatry for Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder)*, ha sido producido bajo los auspicios de la WPA, e incluye 43 capítulos escritos por 116 de los más autorizados expertos en la materia. Ha sido editado por M. Bertelli, S. Deb y K. Munir, de la Sección de la WPA sobre Psiquiatría de los Trastornos Intelectuales y del Desarrollo, y A. Hassiotis y L. Salvador-Carulla, destacados colaboradores en las actividades de la WPA relacionadas con el TEA y la discapacidad intelectual.

El libro se ha inspirado en la voluntad de compartir conocimientos y transmitir

entusiasmo a los colegas, especialmente a los jóvenes y futuros compañeros. De hecho, está destinado a estudiantes de posgrado y becarios de facultades universitarias, profesionales de disciplinas clínicas o personas que desempeñan funciones de gestión en servicios de discapacidades del desarrollo y en educación, y en menor medida a estudiantes universitarios, padres, abogados y grupos de defensa.

Este libro de texto ayuda a los clínicos a superar los retos diagnósticos y a proporcionar una atención más eficaz y adaptada a las necesidades específicas de las personas con TEA y/o discapacidad intelectual. Los investigadores encontrarán en el volumen un resumen de los conocimientos actuales sobre un área de la psiquiatría que es nueva para ellos o que se cruza con su propia especialidad en el campo más amplio de los trastornos del neurodesarrollo.

Además de la producción del libro de texto, el Grupo de Trabajo de la WPA sobre Definición y Manejo del TEA ha comenzado a desarrollar materiales educativos sobre las características diagnósticas clave del TEA y los problemas de salud mental concomitantes para el Portal Educativo de la WPA<sup>7</sup>, en conexión con una iniciativa similar del Grupo de Trabajo de la WPA sobre Trastornos del Desarrollo Intelectual<sup>8</sup>. Se ha prestado una atención destacada a la provisión de estrategias para enfoques interdisciplinarios, de acuerdo con el Plan de Acción general de la WPA 2020-2023<sup>9,10</sup>, y a la promoción de alianzas para el trabajo colaborativo conjunto en el desarrollo de capacidades entre estudiantes de medicina<sup>11</sup>, psiquiatras jóvenes y profesionales a fines.

Otra contribución a la mejora de la formación y práctica en este campo ha sido la participación en el desarrollo del paquete de intervenciones de rehabilitación para personas con TEA de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La importancia de difundir el conocimiento a la próxima generación de psiquiatras y otros profesionales de la salud mental también ha sido el tema central de numerosas presentaciones en simposios presidenciales y especiales organizados por el Grupo de Trabajo en los Congresos Mundiales de la WPA de los últimos años,

y seguirá destacándose en los próximos eventos de la WPA.

**Marco O. Bertelli<sup>1,2</sup>, Annamaria Bianco<sup>2</sup>, Luis Salvador-Carulla<sup>1,3</sup>, Afzal Javed<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>WPA Working Group on Defining and Managing Autism Spectrum Disorder; <sup>2</sup>CREA (Research and Clinical Centre), Fondazione San Sebastiano Misericordia, Florence, Italy; <sup>3</sup>Health Research Institute, Faculty of Health, University of Canberra, Canberra, NSW, Australia; <sup>4</sup>WPA President; <sup>5</sup>Pakistan Psychiatric Research Centre, Fountain House, Lahore, Pakistan

1. Zeidan J, Fombonne E, Scora J et al. *Autism Res* 2022;15:778-90.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian AV et al. *MMWR Surveill Summ* 2021;70:1-16.
3. Hours C, Recasens C, Baleyte J. *Front Psychiatry* 2022;13:837424.
4. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM et al. *World Psychiatry* 2020;19:260.
5. Deb S, Kwok H, Bertelli M et al. *World Psychiatry* 2009;8:181-6.
6. Bertelli MO, Deb S, Munir K et al (eds). *Textbook of psychiatry for intellectual disability and autism spectrum disorder*. Cham: Springer, 2022.

7. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
8. Munir KM, Roy A, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:327-8.
9. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
10. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
11. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. *World Psychiatry* 2022;21:328-30.

DOI:10.1002/wps.21051

*(Bertelli MO, Bianco A, Salvador-Carulla L, Javed A. WPA Working Group on Defining and Managing Autism Spectrum Disorder: spreading knowledge for the next generations of psychiatrists. World Psychiatry 2023;22:168-169)*

## La relación entre salud física y mental: actualización del Grupo de Trabajo de la WPA sobre Gestión de la Comorbilidad de la Salud Mental y Física

En comparación con la población general, los pacientes que sufren trastornos mentales graves tienen una esperanza de vida de entre 10 y 25 años menor, lo que exige una actuación urgente por parte de los profesionales sanitarios y gobiernos de todo el mundo<sup>1,2</sup>. Los factores asociados a esta elevada tasa de mortalidad pueden agruparse en los relacionados con los propios pacientes, con los psiquiatras, con otros profesionales médicos y con el sistema sanitario en general.

Entre los factores relacionados con las personas con trastornos mentales, desempeña un papel importante la existencia de enfermedades físicas comórbidas –cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, infecciosas, oncológicas y otras– a las que con frecuencia se presta poca atención en la práctica psiquiátrica ordinaria<sup>3,4</sup>.

Entre las razones de las altas tasas de comorbilidad física y su contribución a la mortalidad de personas con trastornos mentales se encuentra la prolongada separación de la psiquiatría de otras ramas de la medicina, así como la falta de atención de varios psiquiatras a la salud física de sus pacientes<sup>5-8</sup>. Además, la colaboración de los psiquiatras con médicos de atención primaria y otros profesionales clínicos suele ser escasa, y otros profesionales sanitarios suelen tener actitudes negativas hacia las personas con trastornos mentales, subestimando la gravedad de sus dolencias físicas.

Recientemente, varios organismos y asociaciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la WPA, la Asociación Europea de Psiquiatría, el Real Colegio de Psiquiatras del Reino Unido y el Real Colegio de Médicos del Reino Unido, han tomado medidas para

mejorar la atención de la salud física de personas con trastornos mentales graves. Entre estas actividades, se ha propuesto la revisión de los currículos educativos de los profesionales sanitarios<sup>9</sup>. En 2017, la WPA creó una Sección Científica sobre Comorbilidad, y en enero de 2021 estableció un Grupo de Trabajo sobre Atención de la Comorbilidad de los Trastornos Mentales y Físicos presidido por N. Sartorius. El grupo incluye expertos en la materia con diferentes formaciones de países de ingresos altos, medios y bajos<sup>10-12</sup>.

Se ha solicitado a este Grupo de Trabajo: a) identificar áreas de trabajo promotoras relacionadas con la comorbilidad de trastornos mentales y físicos, y elaborar recomendaciones para la participación de la WPA en la investigación, educación y desarrollo de servicios relativos a los problemas relacionados con dicha comorbilidad; b) identificar personas y centros interesados y dispuestos a participar en el programa de investigación y educación de la WPA relacionado con la comorbilidad de trastornos mentales y físicos; c) servir de enlace con otros Grupos de Trabajo de la WPA, con miras a garantizar que los problemas de comorbilidad se tengan en cuenta en el trabajo de dichos grupos; d) proponer la organización de simposios, talleres y otros tipos de reuniones que aborden problemas relacionados con la comorbilidad de trastornos mentales y físicos; e) preparar revisiones de pruebas y borradores de documentos de posicionamiento; f) elaborar programas de formación (ver <https://www.wpanet.org/wg-on-comorbidity>).

Estas tareas se están abordando mediante: a) la organización de simposios y talleres colaborativos e interseccionales durante los Congresos Mundiales de Psi-

quiatria, así como durante las Reuniones Temáticas y Regionales de la WPA; b) el desarrollo de una serie de conferencias grabadas, seminarios web en vivo y grabados, y documentos de recursos; c) el apoyo al desarrollo de la capacidad del país en entornos de bajos recursos a través de la facilitación de actividades de alto impacto y colaboraciones regionales; d) apoyo a la publicación de artículos en revistas científicas así como capítulos en libros de texto de referencia; e) colaboración con organismos nacionales e internacionales como la OMS, el Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (NIH), el Wellcome Trust y la Iniciativa Internacional para el Liderazgo en Discapacidad, entre otros, con el fin de obtener financiación para apoyar las buenas prácticas clínicas, la investigación y la formación de interés para los países de bajos recursos; f) apoyo a iniciativas, planes y políticas gubernamentales en la medida en que se relacionen con el mandato del Grupo de Trabajo; g) desarrollo de iniciativas conjuntas con otros Grupos de Trabajo y Secciones Científicas de la WPA, en las áreas más destacadas de la salud mental pública y la salud mental del niño y del adolescente; h) suministro de una selección de intervenciones basadas en la evidencia y apropiadas para las plataformas de prestación de servicios en regiones con pocos recursos; i) creación de una lista de formación y recursos disponibles para implementar las intervenciones relevantes.

En marzo de 2022, el Grupo de Trabajo organizó un seminario web sobre “Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves: retos actuales e implicaciones prácticas para los profesionales”, al

que asistieron más de 500 profesionales sanitarios, residentes de psiquiatría y estudiantes de medicina, y que se centró en la compleja interacción entre los trastornos físicos y mentales. Durante el 22º Congreso Mundial de Psiquiatría, el Grupo de Trabajo organizó un curso sobre el mismo tema, que contó con una gran asistencia. El tema de la comorbilidad también se debatió en la sesión plenaria principal y en un simposio de estado de la cuestión del Congreso Mundial.

El Grupo ha desarrollado y puesto a disposición en el sitio web de la WPA material educativo sobre la comorbilidad entre trastornos depresivos y diabetes, depresión y cáncer, y depresión y enfermedades cardiovasculares ([www.wpanet.org](http://www.wpanet.org)). El Grupo participa actualmente en la organización de una serie de seminarios web gratuitos de la WPA sobre comorbilidad entre trastornos mentales y enfermedades infecciosas (es decir, VIH, tuberculosis, COVID-19), y ha iniciado una colaboración con la Sociedad Internacional de Medicina de las Adicciones, con el fin de organizar actividades educativas relacionadas con el manejo de

las adicciones y las enfermedades físicas comórbidas en personas con trastornos mentales graves.

**Andrea Fiorillo<sup>1</sup>, Giovanni de Girolamo<sup>2</sup>, Ivona Filipic Simunovic<sup>3</sup>, Oye Gureje<sup>4</sup>, Mohan Isaac<sup>5</sup>, Cathy Lloyd<sup>6</sup>, Jair Mari<sup>7</sup>, Vikram Patel<sup>8</sup>, Andreas Reif<sup>9</sup>, Elena Starostina<sup>10</sup>, Paul Summergrad<sup>11</sup>, Norman Sartorius<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; <sup>2</sup>Unit of Epidemiological Psychiatry, IRCCS S. Giovanni di Dio Fatebenefratelli, Brescia, Italy; <sup>3</sup>Department of Psychological Medicine, University Hospital Center, Zagreb, Croatia; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, University College Hospital, Ibadan, Nigeria; <sup>5</sup>Division of Psychiatry, University of Western Australia and Fremantle Hospital, Fremantle, Australia; <sup>6</sup>School of Health, Wellbeing and Social Care, Open University, Milton Keynes, UK; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>8</sup>Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>9</sup>Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Goethe University Hospital, Frankfurt, Germany; <sup>10</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; <sup>11</sup>Department of Psychiatry, Psychiatry and Inflammation Program, Tufts Uni-

versity School of Medicine, Boston, MA, USA; <sup>12</sup>Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

1. Fiorillo A, Sartorius N. *Ann Gen Psychiatry* 2021;20:52.
2. Correll CU, Solmi M, Croatto G et al. *World Psychiatry* 2022;21:248-71.
3. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
4. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. *World Psychiatry* 2020;19:61-8.
5. Sartorius N. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:369-70.
6. Maj M, van Os J, De Hert M et al. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
7. Stein DJ, Craske MJ, Rothbaum BO et al. *World Psychiatry* 2021;20:336-56.
8. McIntyre RS, Alda M, Baldessarini RJ et al. *World Psychiatry* 2022;21:364-87.
9. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholly H et al. *World Psychiatry* 2021;20:149-50.
10. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
11. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
12. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.

DOI:10.1002/wps.21055

*(Fiorillo A, de Girolamo G, Simunovic IF, Gureje O, Isaac M, Lloyd C, et al. The relationship between physical and mental health: an update from the WPA Working Group on Managing Comorbidity of Mental and Physical Health. World Psychiatry 2023;22:169-170)*

## Impulsando la agenda de salud mental pública y la promoción de la salud mental

Se necesitan actividades importantes para transformar la atención psiquiátrica y de salud mental, así como la salud mental pública, a fin de cumplir los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas (ONU)<sup>1</sup>. Debemos orientar nuestros servicios hacia la prevención sostenible e inclusiva, la intervención temprana, el tratamiento, la atención y la rehabilitación, así como gestionar los cambios y amenazas sociales, fomentando al mismo tiempo la transparencia y continuidad.

Como la mayor y más importante organización psiquiátrica, con 145 asociaciones psiquiátricas nacionales de 121 países de todo el mundo y más de 250.000 miembros, la WPA tiene un papel decisivo a desempeñar en este proceso<sup>2</sup>.

El Comité de Planificación de la WPA ha identificado las prioridades clave para la presidencia entrante que comenzará en octubre de 2023 durante el Congreso Mundial de Psiquiatría en Viena. Nos comprometemos a centrarnos en actividades educativas e informativas dirigidas a psiquiatras, público, pacientes y sus familias, otros profesionales de la salud mental y estudiantes universitarios y de posgrado. Y lo que es

más importante, la cuestión de la igualdad de acceso a la atención de salud mental para todos debe ser primordial.

Para mejorar la salud mental pública y el bienestar, tal y como se destaca en el Objetivo 3 (Buena salud y bienestar) de los ODS, hemos priorizado centrarnos en la igualdad de acceso a los servicios psiquiátricos, de salud mental y públicos de salud mental de acuerdo con la siguiente clasificación de los ODS: Objetivo 10 (Reducir la desigualdad), Objetivo 5 (Igualdad de género), Objetivo 4 (Educación de calidad) y Objetivo 17 (Alianzas para lograr el objetivo).

Se dará prioridad a las brechas descubiertas por la encuesta de la WPA sobre actividades educativas<sup>3,4</sup>. El reto es producir y entregar, en el futuro, materiales educativos e informativos en los seis idiomas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (árabe, chino, inglés, francés, español y ruso) y, con suerte, incluso más.

Además, para mejorar la salud mental de ciudadanos y pacientes psiquiátricos hospitalizados y ambulatorios, así como del equipo psiquiátrico que los trata, debemos centrarnos en estilos de vida saludables

como la actividad física<sup>5</sup>, hábitos alimentarios<sup>6</sup>, cambios conductuales<sup>7</sup>, estímulos intelectuales<sup>8</sup>, satisfacción laboral<sup>9</sup> e higiene del sueño<sup>10</sup>, todos ellos fundamentales para la mejora de la salud mental y la prevención de la mala salud mental.

La psiquiatría dispone de muchos métodos excelentes basados en la evidencia para los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos. Varias intervenciones preventivas universales y selectivas son factibles y rentables, y han demostrado prevenir la mala salud mental<sup>11</sup>. Sin embargo, el papel de los estilos de vida saludables y los cambios de comportamiento para mejorar la salud mental no recibe la prioridad que merece. El Comité de Planificación cree que las actividades de estilo de vida adaptadas pedagógicamente añadirán valor a las terapias biológicas y psicológicas existentes cuando se utilicen diariamente en la atención psiquiátrica.

Muchas personas que sufren problemas de salud mental nunca han sido expuestas o han recibido buenos ejemplos en casa o en la escuela sobre cómo elegir estilos de vida saludables: por ejemplo, cómo comprar alimentos sanos, cómo planificar las

listas de la compra, cómo cocinar y qué hacer con las sobras. Muchos también carecen de información sobre cómo lograr y mantener un buen sueño y cómo planificar y utilizar su tiempo en función de las distintas estaciones. Este tipo de información importante debe ajustarse a las tradiciones y realidades sociales y económicas de las personas implicadas.

Las actividades físicas, aunque se realicen en pequeña cantidad pero durante algunos minutos al día por la mañana, por la tarde y por la noche, tienen un impacto positivo en la salud<sup>5</sup>. Para los pacientes psiquiátricos, las actividades físicas realizadas en grupo con el personal psiquiátrico o la familia o la comunidad no solo influirán en su bienestar y salud, sino también en los sentimientos de igualdad, cohesión, colaboración y comprensión mutua, y en el sentido de pertenencia, con lo que cabe esperar que disminuya el estigma de los trastornos mentales.

Muy probablemente, las actividades de estilo de vida realizadas junto con los pacientes contribuirán a la buena condición física y a un estilo de vida saludable de los psiquiatras y resto del personal. Los psiquiatras también deben cuidar de su propia salud somática y mental y de sus condiciones de trabajo<sup>12</sup>. Está previsto producir vídeos breves sobre cada una de las diferentes actividades relacionadas con el estilo de vida para su uso en la práctica psiquiátrica diaria, junto con la recopilación de buenos ejemplos de las Sociedades Miembro de la WPA.

También debería aumentarse la concienciación sobre la influencia del medio ambiente y el arte en la salud mental e incorporarse a las actividades de los pacientes<sup>13,14</sup>. Los buenos ejemplos mencionados anteriormente –como hacer que los pacientes cuiden de las flores y plantas

de los pabellones, implicarlos en la jardinería y la elección de arte decorativo– se recogerán de las Sociedades Miembro de la WPA y se difundirán a través de los canales de la WPA.

Todas las intervenciones para mejorar los estilos de vida saludable deben evaluarse científicamente. Está previsto que la WPA proporcione orientaciones científicas sobre la metodología para elaborar estudios transversales, de cohortes y de casos y controles, así como ensayos controlados aleatorizados que midan la satisfacción relacionada con el tratamiento y la mejora de la salud general y mental, incluyendo los resultados psicológicos, sociales y biológicos<sup>11</sup>.

Para alcanzar estos objetivos, necesitaremos asesoramiento y una mayor colaboración con las sociedades nacionales de psiquiatría y otras sociedades médicas, como la Asociación Médica Mundial, la Sociedad Mundial de Pediatría, la Federación Internacional de Asociaciones de Estudiantes de Medicina, la Sociedad Internacional para la Actividad Física y la Salud, la Organización Mundial de Médicos de Familia (WONCA) y otras asociaciones de salud mental. Esto incluye también la colaboración continua con la OMS y asociaciones de pacientes y familiares. Reconocemos que las actividades en curso introducidas por anteriores presidentes, comités ejecutivos y otros comités de la WPA merecen un apoyo firme y continuado. De especial interés son las actividades llevadas a cabo por el Comité Asesor para Respuestas a Emergencias (ACRE)<sup>15</sup> en un momento en el que hay múltiples conflictos armados y guerras devastadoras y que ponen en peligro la vida, así como graves crisis humanitarias y sanitarias inducidas por el medio ambiente que están afectando a la salud mental de toda la población mundial.

**Danuta Wasserman<sup>1,2</sup>, Celso Arango<sup>3</sup>, Andrea Fiorillo<sup>4</sup>, Saul Levin<sup>5</sup>, Andrew C. Peters<sup>6</sup>, G. Prasad Rao<sup>7</sup>, Aida Sylla<sup>8</sup>, Thelma Sánchez-Villanueva<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>WPA President Elect; <sup>2</sup>National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Universidad Complutense, Madrid, España; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Campania, Naples, Italy; <sup>5</sup>Medical Director, American Psychiatric Association; <sup>6</sup>Chief Executive Officer, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; <sup>7</sup>Asha Hospital, Hyderabad, India; <sup>8</sup>University Cheikh Anta Diop, Dakar, Senegal; <sup>9</sup>Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

1. United Nations. Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. New York: United Nations, 2015.
2. Wasserman D. World Psychiatry 2021;20:309-10.
3. Ng RK. World Psychiatry 2022;21:478-9.
4. Sampogna G, Fiorillo A, Wasserman D. Asia-Pacific Psychiatry 2021;13:e12497.
5. Wasserman D. Acta Paediatr 2019;108:984-5.
6. Zahedi H, Djalalinia S, Sadeghi O et al. Nutr Neurosci 2022;25:1250-64.
7. Durkee T, Carli V, Floderus B et al. Int J Environ Res Public Health 2016;13:294.
8. Kasahara-Kiritani M, Hadlaczky G, Westerglund M et al. Int J Environ Res Public Health 2015;12:15937-42.
9. Sisask M, Värnik P, Värnik A et al. Health Educ J 2014;73:382-93.
10. Sarchiapone M, Mandelli L, Carli V et al. Sleep Med 2014;15:248-54.
11. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C. World Psychiatry 2021;20:200-21.
12. Gerada C. Beneath the white coat: doctors, their minds and mental health. London: Routledge, 2020.
13. Berry HL. World Psychiatry 2021;20:152-3.
14. Theorell T. Front Psychol 2021;12:742032.
15. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.

DOI:10.1002/wps.21052

*(Wasserman D, Arango C, Fiorillo A, Levin S, Peters AC, Rao GP, et al. Pushing forward public mental health agenda and promotion of mental health. World Psychiatry 2023;22:170-171)*

## Nueva investigación sobre la validez y utilidad clínica de las categorías diagnósticas de la CIE-11 frente a la CIE-10 y el DSM-5

En un reciente artículo publicado en *World Psychiatry*<sup>1</sup> se resumió la bibliografía reciente sobre la validez y utilidad clínica de cuatro nuevas categorías introducidas en el capítulo de la CIE-11 sobre trastornos mentales: trastorno de estrés postraumático complejo, trastorno de duelo prolongado, trastorno de juego y trastorno de conducta sexual compulsiva. La evidencia revisada sugiere que las nuevas categorías describen poblaciones con características clínicamente importantes que no se reconocían

anteriormente en la clasificación de la CIE, y que estas poblaciones tienen necesidades específicas de tratamiento que no se cumplen si no se incluyen los nuevos trastornos en la clasificación. Además, la adición de las nuevas categorías ha tenido un impacto positivo en términos de informes de salud, así como en el desarrollo y prueba de nuevas intervenciones<sup>2-4</sup>.

En los dos últimos años, se han realizado otros estudios centrados en otras categorías de la CIE-11, en los que se ha

puesto a prueba su validez, utilidad clínica y/o fiabilidad entre evaluadores en comparación con las categorías correspondientes de la CIE-10 y/o el DSM-5<sup>5</sup>. De especial interés son cuatro de estos estudios, que tratan respectivamente de: a) la precisión en el diagnóstico de los trastornos del estado de ánimo representados en viñetas de casos utilizando las descripciones clínicas y guías diagnósticas de la CIE-11 vs. la CIE-10<sup>6</sup>; b) la fiabilidad entre evaluadores, la validez concurrente y utilidad clínica de los indica-

dores de comportamiento introducidos en la CIE-11 para mejorar la identificación y tratamiento de personas con trastornos del desarrollo intelectual<sup>7</sup>; c) la sensibilidad, especificidad y capacidad para predecir el uso de procedimientos médicos de afirmación de género de las categorías relacionadas con la identidad de género en la CIE-11 vs. el DSM-5<sup>8</sup>; d) la utilidad clínica de la formulación de irritabilidad y oposición en la juventud que ha propuesto la CIE-11 en comparación con los modelos correspondientes de la CIE-10 y el DSM-5<sup>9</sup>.

El primero de los estudios mencionados<sup>6</sup> informó que el uso de las directrices de la CIE-11, en comparación con las de la CIE-10, permitía una detección más precisa de los episodios depresivos en el contexto del trastorno depresivo recurrente; conducía a tasas más bajas de aplicación de diagnósticos de trastornos del estado de ánimo cuando no estaba justificado ninguno; y se asociaba con menor frecuencia de diagnósticos erróneos de episodios depresivos como trastorno mixto depresivo y de ansiedad, o como trastorno de duelo prolongado. Sin embargo, se encontraron algunas dificultades al diferenciar entre las categorías de la CIE-11 de trastorno bipolar de tipo I vs. las de tipo II (una distinción que no estaba presente en la CIE-10), y se observó una menor precisión al aplicar especificadores de gravedad de la depresión utilizando la CIE-11 en comparación con la CIE-10 (un hallazgo que ha dado lugar a una revisión de los especificadores de gravedad de la CIE-11 para el episodio depresivo).

El estudio centrado en los indicadores de comportamiento para los trastornos del desarrollo intelectual<sup>7</sup> encontró que estos indicadores tenían una excelente fiabilidad entre los evaluadores (correlaciones intraclass entre 0,91 y 0,97) y una validez concurrente de buena a excelente (correlaciones intraclass entre 0,66 y 0,82) en los cuatro centros en los que se realizó el estudio. Además, estos indicadores fueron calificados como rápidos y fáciles de usar y aplicables en todos los niveles de gravedad; y como

útiles para la selección del tratamiento, evaluación del pronóstico, comunicación entre los profesionales de la salud y para los esfuerzos de educación. Finalmente, los indicadores mostraron un mayor solapamiento diagnóstico entre el funcionamiento intelectual y adaptativo en comparación con las medidas estandarizadas.

El estudio sobre la validez de las categorías relacionadas con la identidad de género<sup>8</sup> mostró que la sensibilidad de los requisitos diagnósticos era equivalente en la CIE-11 (donde estas categorías no se incluyen en el capítulo sobre trastornos mentales) y el DSM-5, pero que la inclusión de los requisitos diagnósticos de angustia y/o disfunción en el DSM-5 se asocia a un menor poder predictivo con respecto al uso de procedimientos médicos de afirmación de género (es decir, antecedentes de uso de hormonas y/o cirugía). Además, se observó que la formulación diagnóstica de la CIE-11 era más parsimoniosa y contenía más información sobre la casuística que el modelo DSM-5.

El estudio de campo basado en internet sobre la clasificación diagnóstica de la irritabilidad y oposicionalidad en jóvenes<sup>9</sup>, realizado con 196 profesionales clínicos de 48 países, reveló que la formulación propuesta en la CIE-11 (que utiliza la irritabilidad crónica como calificador para el diagnóstico de trastorno negativista desafiante) conducía a una identificación más precisa de la irritabilidad grave y a una mejor diferenciación de las presentaciones límite en comparación tanto con el modelo DSM-5 (que introduce la nueva categoría de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo) como con la clasificación CIE-10 (que enumera el trastorno negativista desafiante como uno de los diversos trastornos de conducta sin prestar atención a la irritabilidad). Los participantes que utilizaron el DSM-5 a menudo no aplicaron el diagnóstico de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo cuando era apropiado, y con mayor frecuencia aplicaron diagnósticos psicopatológicos a la irritabilidad que

era normativa desde el punto de vista del desarrollo.

En la actualidad se están llevando a cabo otros estudios basados en el uso de viñetas de casos en muestras reclutadas de la Red Mundial de Práctica Clínica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que actualmente incluye más de 17.800 profesionales clínicos de más de 160 países (<https://gcp.network>). Estos estudios, junto con otras investigaciones realizadas en entornos clínicos y con la experiencia en el uso de la CIE-11 en todo el mundo<sup>10-16</sup>, orientarán en los próximos años los posibles refinamientos de las directrices de la CIE-11.

### Matteo Di Vincenzo

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, Naples, Italy

1. Reed GM, First MB, Billieux J et al. *World Psychiatry* 2022;21:189-213.
2. Prigerson HG, Boelen PA, Xu J et al. *World Psychiatry* 2021;20:96-106.
3. Mauro C, Tumasian RA 3rd, Skritskaya N et al. *World Psychiatry* 2022;21:318-9.
4. Lew-Starowicz M, Draps M, Kowalewska E et al. *World Psychiatry* 2022;21:468-9.
5. First MB, Gaebel W, Maj M et al. *World Psychiatry* 2021;20:34-51.
6. Kogan CS, Maj M, Rebello TJ et al. *J Affect Disord* 2021;295:1138-50.
7. Lemay KR, Kogan CS, Rebello TJ et al. *J Intellect Disabil Res* 2022;66:376-91.
8. Robles R, Keeley JW, Vega-Ramirez H et al. *Int J Clin Health Psychol* 2022;22:100281.
9. Evans SC, Roberts MC, Keeley JW et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:303-12.
10. Pinto da Costa M, Ng RMK, Reed GM. *World Psychiatry* 2021;20:148-9.
11. Cloitre M, Brewin CR, Bisson H et al. *Eur J Psychotraumatol* 2020;11:1739873.
12. Zisook S, Mohamad S, Johnson G et al. *World Psychiatry* 2021;20:303-4.
13. Evans SC, Weisz JR, Carvalho AC et al. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:255-68.
14. Houry B, El Houry J, Fresan A et al. *Cult Health Sex* 2020;23:131-42.
15. Fabrazzo M. *World Psychiatry* 2022;21:163-4.
16. Pezzella P. *World Psychiatry* 2022;21:331-2.

DOI:10.1002/wps.21053

*(Di Vincenzo M. New research on validity and clinical utility of ICD-11 vs. ICD-10 and DSM-5 diagnostic categories. World Psychiatry 2023;22:171-172)*

