

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 22, Número 1



2024

## EDITORIALES

Inteligencia artificial generativa en la atención a la salud mental: beneficios potenciales y retos actuales

J. TOROUS, C. BLEASE

La revolución de la salud mental pública debe privilegiar las voces de la experiencia vivida y crear alianzas con las comunidades afectadas

H.L. FISHER

## ARTÍCULOS ESPECIALES

Trastorno límite de la personalidad: una revisión exhaustiva del diagnóstico y presentación clínica, etiología, tratamiento y controversias actuales

F. LEICHSENRING, P. FONAGY, N. HEIM ET AL

Resonancia magnética funcional en la esquizofrenia: evidencia actual, avances metodológicos, limitaciones y direcciones futuras

A.N. VOINESKOS, C. HAWCO, N.H. NEUFELD ET AL

## PERSPECTIVAS

Necesidad de una definición consensuada de salud mental

S. GALDERISI

Trastorno neurológico funcional: desafiando el dualismo

J. STONE, I. HOERITZAUER, L. MCWHIRTER ET AL

Eutanasia por sufrimiento insoportable causado por un trastorno psiquiátrico: mejorar el marco regulatorio

M. DE HERT, K. VAN ASSCHE

Muerte asistida por un médico en caso de trastornos psiquiátricos: actuales motivos de preocupación

P.S. APPELBAUM

## FORUM - DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD Y LOS TRASTORNOS MENTALES, Y ESTRATEGIAS EFECTIVAS DE PREVENCIÓN

Los determinantes sociales de la salud y los trastornos mentales: evidencia, prevención y recomendaciones

J.B. KIRKBRIDE, D.M. ANGLIN, I. COLMAN ET AL

## COMENTARIOS

Abordaje de los determinantes sociales de la salud mental: una nueva era para las intervenciones de prevención

C. LUND

Desafíos en la aplicación de intervenciones para abordar los determinantes sociales de la salud mental

R.C. KESSLER

Revitalizar el papel de los determinantes sociales en la salud mental

J.L. SHAH

La necesidad de reunir a la comunidad, a los responsables políticos y a los investigadores en los programas de prevención

M. ALEGRIA

1 Avanzando en la evaluación cuantitativa de los determinantes sociales de la salud mental y los efectos de la intervención: necesidad de evaluaciones de riesgo comunitario 96  
K.M. KEYES

2 La naturaleza cambiante del trabajo en el siglo XXI como determinante social de la salud mental 97  
I. KAWACHI

4 Algunas prioridades en la atención a los determinantes sociales de los trastornos mentales para lograr su prevención 98  
B. O'DONOGHUE

4 Deconstruyendo los determinantes sociales de la salud mental 99  
O. GUREJE

## ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

26 Efectividad y rentabilidad de las narraciones de recuperación grabadas online para mejorar la calidad de vida de las personas con problemas de salud mental no psicóticos: un ensayo controlado aleatorio pragmático 101  
M. SLADE, S. RENNICK-EGGLESTONE, R.A. ELLIOTT ET AL

52 Definición de resistencia al tratamiento en los trastornos de ansiedad: Una guía de consenso basada en el método Delphi 113  
K. DOMSCHKE, P.D. SEULING, M.A. SCHIELE ET AL

53 Resultados en personas con trastornos de la conducta alimentaria: una revisión sistemática transdiagnóstica 124  
y específica del trastorno, metaanálisis y análisis de metarregresión multivariable

54 M. SOLMI, F. MONACO, M. HØJLUND ET AL

56 Evidencia actual sobre la eficacia de las aplicaciones de salud mental para teléfonos inteligentes sobre los síntomas de depresión y ansiedad. Un metaanálisis de 176 ensayos controlados aleatorizados 139  
J. LINARDON, J. TOROUS, J. FIRTH ET AL

## PUNTOS DE VISTA

58 Trastornos del sueño y del ritmo circadiano: ¿posibles vías hacia trastornos mentales importantes? 150  
I.B. HICKIE, J.J. CROUSE

91 Es necesario tener en cuenta las diferencias de género al tratar a mujeres con fármacos psicotrópicos 151  
I.E. SOMMER, B.A. BRAND, C.C.M. STUIJT ET AL

92 La necesidad de centrarse en el perfeccionismo en la evaluación, tratamiento y prevención del suicidio 152  
G.L. FLETT, P.L. HEWITT

93 ¿Puede una estrategia práctica orientada al proceso prevenir la ideación y comportamiento suicidas? 154  
S.C. HAYES, J. PISTORELLO


94 CARTAS AL EDITOR 156

NOTICIAS DE LA WPA 165

# World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 22, Número 1  2024

*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:** D. Wasserman (Sweden), T.G. Schulze (Germany), S. Levin (USA), P. Summergrad (USA), E. Pi (USA),  
N. Skokauskas (Norway), A. Soghoyan (Armenia).

**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), A. Javed (UK/Pakistan), F. Lieh-Mak (Hong Kong-China),  
F. Lolas (Chile), P.D. McGorry (Australia), J.E. Mezrich (USA), D. Moussaoui (Morocco), A. Okasha (Egypt), J. Parnas (Denmark), V. Patel (USA/India),  
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

# Inteligencia artificial generativa en la atención a la salud mental: beneficios potenciales y retos actuales

Se está debatiendo intensamente el potencial de la inteligencia artificial (IA) en la atención sanitaria, dada la fácil accesibilidad de programas como ChatGPT. Si bien generalmente se reconoce que esta tecnología nunca sustituirá a los profesionales clínicos, debemos ser conscientes de los cambios inminentes en torno a la IA que respaldan: a) el trabajo rutinario de oficina, como la facturación, b) la documentación clínica, c) la educación médica, y d) el seguimiento sistemático de los síntomas. Es probable que estos cambios se produzcan con rapidez. En el verano de 2023, el mayor proveedor de historiales médicos electrónicos de EE.UU., Epic Systems, anunció que se asociaba con OpenAI para integrar la tecnología ChatGPT<sup>1</sup>. El profundo impacto que estos cambios tendrán en el contexto y prestación de la atención de salud mental merece atención, pero a menudo se pasa por alto la cuestión más fundamental de los cambios en la naturaleza de la atención de salud mental en términos de mejorar la prevención, diagnóstico y tratamientos.

La investigación en muestras no clínicas sugiere que la IA puede aumentar los programas de apoyo basados en texto, pero las evaluaciones se han centrado en la empatía percibida más que en los resultados clínicos. Aunque lo primero es un avance importante, es solo el primer paso para avanzar de la viabilidad a la aceptabilidad y de la eficacia a la efectividad. Un siglo de libros de autoayuda accesibles, más de 60 años de chatbots de salud mental (Eliza se creó en 1959), casi 30 años de internet en el hogar con acceso gratuito a terapia cognitivo-conductual y salas de chat online, más de una década de aplicaciones de salud mental basadas en teléfonos inteligentes y programas de apoyo de mensajes de texto, y la reciente expansión de la telesalud basada en videos, ponen de relieve en conjunto que el acceso a los recursos no es una panacea para la prevención. El verdadero objetivo de los programas preventivos de IA no debería ser replicar trabajos anteriores, sino desarrollar nuevos modelos capaces de proporcionar un apoyo personalizado, adaptado al entorno y a la cultura, y escalable que funcione de manera efectiva para los usuarios de todos los países y regiones.

Los programas informáticos de diagnóstico existen desde hace décadas y no han transformado la asistencia. Muchos estudios realizados hasta la fecha sugieren que los nuevos modelos de IA pueden diagnosticar enfermedades mentales en el contexto de preguntas de exámenes estandarizadas o ejemplos de casos sencillos<sup>2</sup>. Esta es una investigación importante, y existe evidencia de mejora con los nuevos modelos, pero el enfoque contradice la realidad clínica de cómo se realiza o utiliza el diagnóstico en la atención clínica. El futuro del diagnóstico en el siglo XXI puede ser más inclusivo, basarse en diversas fuentes de información y estar orientado a los resultados. El verdadero objetivo de los programas de IA será integrar información procedente de exámenes clínicos, autoinformes de los pacientes, fenotipado digital, genética, neuroimagen y juicio clínico en nuevas categorías diagnósticas que puedan reflejar mejor la naturaleza subyacente de la enfermedad mental y ofrecer valor práctico para orientar tratamientos y curas eficaces.

Actualmente, falta evidencia sobre cómo los programas de IA pueden guiar el tratamiento de salud mental. Estudios impresionantes muestran que la IA puede ayudar a seleccionar medicamentos

psiquiátricos<sup>3</sup>, pero estos estudios suelen basarse en conjuntos de datos completos y etiquetados, que no es la realidad clínica, y carecen de validación prospectiva. Un estudio reciente en oncología apunta a un nuevo reto: cuando se pidió a ChatGPT 3.5 que proporcionara recomendaciones sobre el tratamiento del cáncer, lo más probable era que el chatbot mezclara recomendaciones incorrectas con otras correctas, lo que hacía que los errores fueran difíciles de detectar incluso para los expertos<sup>4</sup>. El verdadero objetivo de los programas de IA consistirá en aprovechar el potencial de la psiquiatría personalizada y orientar un tratamiento que mejore los resultados para los pacientes.

Para que la IA contribuya a la prevención, diagnóstico y tratamiento, existen claros pasos a seguir. Utilizando un marco bien establecido para la evaluación de tecnologías en salud mental, estos incluyen avances en equidad, privacidad, evidencia, compromiso clínico e interoperabilidad<sup>5</sup>.

Dado que los conjuntos de datos actuales utilizados en los modelos de IA están entrenados con datos no psiquiátricos, hoy en día todos los principales chatbots de IA indican claramente que sus productos no deben utilizarse con fines clínicos. Incluso con la formación adecuada, los riesgos de sesgo de la IA deben explorarse cuidadosamente, dados los numerosos ejemplos recientes de daños claros en otros campos de la medicina<sup>6</sup>. Un rápido vistazo a las imágenes generadas por un programa de IA cuando se le pidió que dibujara "esquizofrenia"<sup>7</sup> permitió visualizar hasta qué punto el estigma extremo y el sesgo perjudicial han informado lo que los modelos actuales de IA conceptualizan como enfermedad mental.

Un segundo ámbito de interés es la privacidad, ya que los actuales chatbots de IA son incapaces de proteger la información sanitaria personal. Los grandes modelos lingüísticos se entrenan a partir de datos extraídos de internet, que pueden contener información sanitaria personal sensible. La Unión Europea está estudiando si el ChatGPT de OpenAI cumple el requisito del Reglamento General de Protección de Datos de que se cumpla con el consentimiento informado o justificaciones sólidas de salud pública para procesar información confidencial. En EE.UU., los problemas de privacidad surgen con el riesgo de que los médicos introduzcan en los chatbots datos confidenciales de los pacientes. Este problema llevó a la American Psychiatric Association a publicar un aviso en el verano de 2023 en el que se indicaba que los médicos no deberían introducir información de ningún paciente en ningún chatbot de IA<sup>8</sup>. Para permitir la integración en la atención sanitaria, las autoridades tendrán que determinar si los chatbots cumplen la normativa sobre privacidad.

Un tercer foco de atención es la próxima generación de evidencia, ya que los estudios actuales que sugieren la capacidad de los chatbots para realizar una clasificación binaria del diagnóstico (p. ej., presencia o ausencia de cualquier depresión) ofrecen un valor clínico práctico limitado. El potencial para ofrecer diagnósticos diferenciales basados en fuentes de datos multimodales (p. ej., registros médicos, resultados genéticos, datos de neuroimagen) sigue siendo atractivo, pero aún no se ha probado. La evidencia del verdadero potencial de apoyo a la atención sigue siendo difícil de obtener, y el daño causado a la comunidad de trastornos de la

conducta alimentaria por la publicación (y el rápido repudio en una semana) del chatbot Tessa pone de manifiesto que se necesitan datos más sólidos que los que se recopilan actualmente<sup>9</sup>. Al igual que otros dispositivos médicos, la evidencia de las afirmaciones clínicas debe estar respaldada por ensayos controlados aleatorizados de alta calidad que empleen grupos placebo digitales (p. ej., un chatbot no terapéutico).

En cuarto lugar, es fundamental centrarse en el compromiso. Ya sabemos que el compromiso con las aplicaciones de salud mental ha sido mínimo, y podemos aprender de esas experiencias. Somos conscientes de que el compromiso no es sólo un reto para el paciente, ya que la adopción de esta tecnología por parte de los médicos también es una barrera ampliamente citada y requerirá una cuidadosa atención a los marcos de aplicación. Todo ello pone de manifiesto de forma consistente que, si bien la innovación es importante, debe haber un enfoque concomitante en los destinatarios (es decir, educación y formación para pacientes y médicos), así como en el contexto asistencial (p. ej., regulación, reembolso o flujo de trabajo clínico). Los principios del marco de no adopción, abandono, ampliación, difusión y sostenibilidad (NASSS) siguen siendo relevantes en la IA y ofrecen objetivos tangibles para evitar el fracaso.

En quinto lugar, y relacionado con lo anterior, los modelos de IA deben estar bien integrados en el sistema sanitario. La era de los programas independientes o de autoayuda está llegando rápidamente a su fin, con la comprobación de que tales herramientas pueden a menudo fragmentar la atención, no pueden escalar y rara vez son sostenibles. Esto requiere, además, de la interoperabilidad de los datos, un diseño cuidadoso de cómo interactúa la IA con todos los aspectos del sistema asistencial. Es necesaria la colaboración no sólo de los clínicos, sino también de pacientes,

familiares, administradores, reguladores y, por supuesto, de los desarrolladores de IA.

Mientras las tecnologías de IA generativa siguen evolucionando, la comunidad clínica actual tiene también la oportunidad de evolucionar. No es necesario que los clínicos se conviertan en expertos en IA generativa, pero un nuevo enfoque en la educación sobre las capacidades, riesgos y beneficios actuales puede ser un primer paso tangible hacia una toma de decisiones más informada sobre el papel que estas tecnologías pueden y deben desempeñar en la atención.

#### **John Torous, Charlotte Blease**

Digital Psychiatry, Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Suecia.

J. Torous y C. Blease han contribuido de forma equitativa en este trabajo.

1. Capoot A. OpenAI-powered app from Microsoft is coming to Epic Systems to help save doctors time. CNBC, June 27, 2023.
2. Kung TH, Cheatham M, Medenilla A et al. PLoS Digit Health 2023;2:e0000198.
3. Sheu YH, Magdamo C, Miller M et al. NPJ Digit Med 2023;6:73.
4. Chen S, Kann BH, Foote MB et al. JAMA Oncol 2023; doi:10.1001/jamaoncol.2023.2954.
5. Torous J, Myrick K, Aguilera A. World Psychiatry 2023;22:1-2.
6. Mittermaier M, Raza MM, Kvedar JC. NPJ Digit Med 2023;6:113.
7. King M. Lancet Psychiatry 2022;9:e48.
8. American Psychiatric Association. The basics of augmented intelligence: some factors psychiatrists need to know now. [www.psychiatry.org](http://www.psychiatry.org).
9. Sharp G, Torous J, West ML. J Med Internet Res 2023;25:e50696.

DOI:10.1002/wps.21148

*(Torous J, Blease C. Generative artificial intelligence in mental health care: potential benefits and current challenges. World Psychiatry 2024;23:1-2)*

## **La revolución de la salud mental pública debe privilegiar las voces de la experiencia vivida y crear alianzas con las comunidades afectadas**

El artículo de Kirkbride et al. en este número de la revista<sup>1</sup> presenta una visión magistral y exhaustiva de la evidencia existente que demuestra asociaciones entre una variedad de experiencias y circunstancias sociales adversas y el desarrollo y persistencia de enfermedad mental. A continuación, lanza un grito de guerra a favor de una revolución que derroque el enfoque dominante de los psiquiatras y de los modelos de asignación de recursos por parte de los responsables de los servicios, sobre el tratamiento de los trastornos mentales existentes. Si bien los autores se cuidan de reconocer lo fundamental que es el enfoque actual, afirman que tiene poco más que ofrecer en términos de lograr avances en el alivio de la angustia mental en la población. Reclaman que este enfoque predominante ceda un terreno sustancial para dar paso a estrategias de prevención primaria que aborden los determinantes sociales clave de la mala salud mental. Argumentan de forma convincente que este cambio transformacional es esencial si queremos avanzar de forma significativa en la reducción de la aparición y la carga de los trastornos mentales en todo el mundo. Destacan en particular las propiedades modificables de los determinantes sociales como objetivos prometedores de las intervenciones preventivas para rejuvenecer el campo, en gran medida estancado, de la innovación terapéutica en psiquiatría.

Sin embargo, parece que en esta revisión y en la hoja de ruta que presenta para mejorar la salud mental de toda la población y reducir las desigualdades en las enfermedades mentales no se han tenido en cuenta las voces de quienes han vivido experiencias de adversidad social y problemas de salud mental. Durante demasiado tiempo, las mismas personas a las que intentamos ayudar han estado excluidas de los espacios en los que se toman las decisiones sobre cómo estudiarlas y tratarlas. Esto simplemente no puede seguir así. No sólo es moralmente incorrecto, sino que puede llevar a malgastar valiosos recursos de financiación en intentar responder a preguntas de investigación que no tienen relevancia para la sociedad en general, y a la prestación de servicios que son inacesibles, inaceptables o no satisfacen las necesidades de personas en las comunidades locales<sup>2</sup>. En 2021, la Organización Mundial de la Salud publicó un informe titulado "Nothing for us, without us"<sup>3</sup> (Nada para nosotros, sin nosotros), que abogaba específicamente por la inclusión de personas y comunidades con experiencia de primera mano en problemas de salud mental y determinantes sociales en el diseño de políticas, intervenciones y programas de investigación para mejorar la eficacia y equidad, garantizando que tengan relevancia y aceptación por parte de las poblaciones a las que se dirigen, y que nadie se quede atrás.

Por lo tanto, el diseño, aplicación y evaluación de estrategias e intervenciones de prevención y promoción de la salud mental primaria deberían, como mínimo, contar con la información de las personas más afectadas por las desigualdades sociales y de salud mental destacadas por Kirkbride et al, y preferiblemente involucrar a aquellos con experiencia vivida en una asociación igualitaria<sup>2,3</sup>. Lo ideal sería llegar a un punto en un futuro próximo en el que las personas con experiencia vivida dirijan la investigación e intervenciones para mejorar la salud mental de la población. Es probable que se requiera un apoyo social y financiero adicional, además de un alto grado de flexibilidad, para garantizar que las personas de los sectores más marginados de nuestra sociedad puedan ser incluidas en estas conversaciones, ya que a menudo se enfrentan a múltiples barreras para participar. Esto será crucial para evitar que se reproduzcan las desigualdades sistémicas que aquejan a nuestra sociedad.

Cada vez hay más ejemplos de participación exitosa de personas con experiencia vivida tanto en investigación como en la práctica clínica, y en algunos casos incluso se les involucra durante todo el proceso, desde el diseño hasta la aplicación y la difusión<sup>4</sup>. Ello no sólo redundaría en una mayor solidez de la investigación y mejora su traslación a la práctica<sup>2</sup>, sino que también brinda a las personas con experiencia vivida la oportunidad de desarrollar nuevas habilidades, aumentar su autoestima y empoderarse<sup>3,4</sup>. A su vez, es probable que esto redunde en beneficios positivos para su bienestar mental y prosperidad futura. Además, los organismos de financiación del Reino Unido (p. ej., Wellcome Trust, UK Research and Innovation, la organización benéfica de salud mental MQ) y de todo el mundo se están dando cuenta de la importancia y valor de incluir a aquellos con experiencia vivida de enfermedad mental en el desarrollo del contenido de las convocatorias de financiación, solicitudes de calificación y participación en la toma de decisiones, proporcionándoles asientos en la mesa de los paneles de financiación. Estas prácticas podrían extenderse fácilmente a quienes han vivido experiencias de adversidad social y, de hecho, la Red de Violencia, Abuso y Salud Mental ([www.vamhn.co.uk](http://www.vamhn.co.uk)), una de las redes nacionales de salud mental financiadas por UK Research and Innovation, involucró a supervivientes de traumas en el diseño de sus convocatorias de financiación de subvenciones y criterios para calificar las solicitudes, así como en la selección de qué solicitudes financiar.

También es importante implicar y colaborar con las personas marginadas y minoritarias de las comunidades locales y las organizaciones de base comunitaria para crear intervenciones preventivas que sean accesibles, aceptables, inclusivas y atractivas, lo que, en última instancia, sustentará su eficacia<sup>3</sup>. Como Kirkbride et al. señalan en su revisión, a menudo existe una arraigada desconfianza hacia los proveedores de servicios de salud mental entre los grupos minoritarios (especialmente los pertenecientes a comunidades étnico-raciales y LGBTQ+), debido a experiencias históricas y recientes de discriminación, lo que, junto con el estigma, puede suponer un obstáculo importante para garantizar que los servicios prestados sean realmente utilizados por quienes más los necesitan<sup>5,6</sup>.

Además, puede ser necesario adaptar las intervenciones para satisfacer las necesidades específicas de las comunidades marginadas y minoritarias –por ejemplo, situarlas en lugares de fácil acceso en transporte público o que resulten familiares y no estig-

matizantes (p. ej., centros comerciales, peluquerías, centros de salud de atención primaria, cafeterías)– y prestar apoyo a cuestiones interrelacionadas como las malas condiciones de vida, endeudamiento, problemas de salud física, discriminación y otras formas de trauma. De hecho, las intervenciones de salud mental que se han adaptado a personas de grupos minoritarios han mostrado algunos beneficios en comparación con tratamientos más universales<sup>7</sup>, y la atención médica ubicada conjuntamente con los servicios de asesoramiento social ha demostrado mejorar la salud mental y los resultados financieros<sup>8</sup>.

Por lo tanto, será crucial garantizar que los esfuerzos de prevención se diseñen conjuntamente con comunidades minoritarias e idealmente se lleven a cabo en colaboración con organizaciones de base y comunitarias, para que todo lo que se desarrolle sea aceptable, accesible, inclusivo y, posteriormente, eficaz. Centrar las voces de aquellos con experiencia vivida de problemas de salud mental y adversidades sociales, como la violencia sexual, también será esencial para minimizar la probabilidad de que las políticas e intervenciones desarrolladas causen más daño<sup>9</sup>. Sin la participación de las personas y comunidades afectadas, muchas de las intervenciones públicas propuestas en materia de salud mental están condenadas al fracaso.

Por ello, insto a académicos, clínicos y responsables políticos a que privilegien las voces de quienes han vivido la adversidad social, los problemas de salud mental y la marginación a medida que avanzan en esta revolución de la salud mental pública. Será crucial que se esfuercen por compartir el poder en condiciones de igualdad con las comunidades afectadas al diseñar, aplicar y evaluar estas estrategias preventivas, si quieren desarrollar intervenciones aceptables y eficaces, y conseguir derrocar el actual estado de cosas.

#### **Helen L. Fisher**

Social, Genetic & Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, and Economic and Social Research Council (ESRC) Centre for Society and Mental Health, King's College London, London, UK

Este trabajo ha sido financiado por el ESRC (subvención n° ES/S012567/1) y UK Research and Innovation (ES/S004424/1). Las opiniones expresadas son las de la autora y no necesariamente las de ESRC, UK Research and Innovation o el King's College de Londres.

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Ennis L, Wykes T. *Br J Psychiatry* 2013;203:381-6.
3. World Health Organization. *Nothing for us, without us. Opportunities for meaningful engagement of people living with NCDs*. Geneva: World Health Organization, 2021.
4. Watson R, Burgess L, Sellars E et al. *Health Expect* 2023;26:1491-504.
5. Clement S, Williams P, Farrelly S et al. *Psychiatr Serv* 2015;66:171-6.
6. Misra S, Jackson VW, Chong J et al. *Am J Community Psychol* 2021;68:486-512.
7. Ellis DM, Draheim AA, Anderson PL. *J Consult Clin Psychol* 2022;90:717-33.
8. Woodhead C, Khondoker M, Lomas R et al. *Br J Psychiatry* 2017;211:388-95.
9. Sweeney A, Perôt C, Callard F et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:598-602.

DOI:10.1002/wps.21149

*(Fisher HL. The public mental health revolution must privilege lived experience voices and create alliances with affected communities. World Psychiatry 2024;23:2-3)*

# Trastorno límite de la personalidad: una revisión exhaustiva del diagnóstico y presentación clínica, etiología, tratamiento y controversias actuales

Falk Leichsenring<sup>1,2</sup>, Peter Fonagy<sup>3</sup>, Nikolas Heim<sup>4</sup>, Otto F. Kernberg<sup>5</sup>, Frank Leweke<sup>1</sup>, Patrick Luyten<sup>3,6</sup>, Simone Salzer<sup>4</sup>, Carsten Spitzer<sup>2</sup>, Christiane Steinert<sup>1,4</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>Research Department of Clinical, Educational and Health Psychology, University College London, London, UK; <sup>4</sup>International Psychoanalytic University, Berlin, Germany; <sup>5</sup>Personality Disorders Institute, Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA; <sup>6</sup>Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Leuven, Leuven, Belgium

*El trastorno límite de la personalidad (TLP) se introdujo en el DSM-III en 1980. Del DSM-III al DSM-5 no se han producido cambios importantes en sus criterios definitorios. El trastorno se caracteriza por la inestabilidad de la autoimagen, las relaciones interpersonales y los afectos. Otros síntomas incluyen impulsividad, ira intensa, sentimientos de vacío, fuerte temor al abandono, conductas suicidas o de automutilación e ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves. Existe evidencia de que el TLP puede diagnosticarse de forma fiable y diferenciarse de otros trastornos mentales mediante entrevistas semiestructuradas. El trastorno se asocia con un deterioro funcional considerable, un uso intensivo del tratamiento y elevados costes sociales. El riesgo de automutilación y suicidio es elevado. En la población adulta general, la prevalencia del TLP en el curso de la vida oscila entre el 0,7 y el 2,7%, mientras que en los servicios psiquiátricos ambulatorios es del 12% y en los hospitalarios del 22%. El TLP se asocia significativamente con otros trastornos mentales, incluidos los trastornos depresivos, trastornos por consumo de sustancias, trastorno de estrés postraumático, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, bulimia nerviosa y otros trastornos de la personalidad. Existe evidencia convincente que sugiere que la interacción entre factores genéticos y experiencias infantiles adversas desempeña un papel central en la etiología del TLP. A pesar de la considerable investigación realizada, aún no se han esclarecido las bases neurobiológicas del trastorno. La psicoterapia es el tratamiento de elección para el TLP. Varios enfoques han sido apoyados empíricamente en ensayos controlados aleatorizados, entre ellos la terapia dialéctica conductual, la terapia basada en la mentalización, la terapia centrada en la transferencia y la terapia de esquemas. Ningún enfoque ha demostrado ser superior a los demás. En comparación con el tratamiento habitual, la psicoterapia ha demostrado ser más eficaz, con magnitudes de efecto de entre 0,50 y 0,65 con respecto a la gravedad de los síntomas centrales del TLP. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes no responden suficientemente a la psicoterapia, por lo que se justifica más investigación en este ámbito. No está claro si algunos pacientes pueden beneficiarse más de un enfoque psicoterapéutico que de otros. No hay evidencia disponible que demuestre consistentemente que algún medicamento psicoactivo sea eficaz para los rasgos centrales del TLP. En el caso de síntomas comórbidos graves y definidos de ansiedad o depresión o de rasgos psicóticos, la farmacoterapia puede ser útil. El diagnóstico y tratamiento precoces del TLP pueden reducir el sufrimiento individual y los costes sociales. Sin embargo, se necesitan más estudios de alta calidad, tanto en adolescentes como en adultos. Esta revisión proporciona una actualización exhaustiva del diagnóstico y caracterización clínica del TLP, factores de riesgo, neurobiología, cognición y tratamiento. También se analizan las controversias actuales sobre el trastorno y se destacan las áreas en las que se necesita más investigación.*

**Palabras clave:** Trastorno límite de la personalidad, psicoterapia, terapia dialéctica conductual, terapia basada en la mentalización, terapia centrada en la transferencia, terapia de esquemas, conducta suicida, experiencias infantiles adversas, neurobiología, cognición social.

*(Leichsenring F, Fonagy P, Heim N, Kernberg OF, Leweke F, Luyten P, et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies. World Psychiatry 2024;23:4–25)*

El término “borderline” (límite) fue introducido en la literatura psiquiátrica por Stern<sup>1</sup> y Knight<sup>2</sup>, para identificar a un grupo de pacientes que mostraban un nivel de funcionamiento situado entre la neurosis y los trastornos esquizofrénicos. Este grupo de pacientes no estaba bien definido. Se produjo un progreso importante con la introducción por parte de Kernberg del concepto de organización límite de la personalidad<sup>3,4</sup>, caracterizada por el uso de mecanismos de defensa primitivos como la escisión o la identificación proyectiva, la difusión de la identidad (cambio entre todo-bueno y todo-malo) y relaciones objetales gravemente perturbadas<sup>3</sup>. La prueba de realidad estaba prácticamente intacta, lo que diferenciaba a los individuos con organización límite de la personalidad de los pacientes psicóticos<sup>3</sup>. Otra contribución temprana fue la de Grinker et al<sup>5</sup>, que identificaron empíricamente cuatro características del “síndrome límite”: ira, deterioro de las relaciones cercanas, problemas de identidad y soledad depresiva.

En 1980, se introdujo el trastorno límite de la personalidad (TLP) en el DSM-III<sup>6</sup>, a partir de un estudio de Spitzer et al<sup>7</sup>, que se basó tanto en investigaciones de Gunderson et al<sup>8,9</sup> como en el concepto de organización límite de la personalidad de Kernberg<sup>3</sup>, al incluir problemas específicos de identidad y relaciones inter-

personales caracterizados por cambios repentinos de un extremo a otro (p. ej., de todo-bueno a todo-malo o viceversa). Esta primera investigación mostró que el TLP podía distinguirse con suficiente precisión tanto de la esquizofrenia como de la depresión (neurótica), así como de otros trastornos de la personalidad<sup>10,11</sup>.

En las más de cuatro décadas siguientes, se ha llevado a cabo una gran cantidad de investigaciones sobre el TLP, mucho más que sobre cualquier otro trastorno de la personalidad. Esta investigación se ha centrado en el diagnóstico del TLP, su etiología (incluyendo genética, neurobiología e interacciones entre genética/neurobiología y experiencias adversas de la infancia), epidemiología, evolución del trastorno y pronóstico, cognición y eficacia de las farmacoterapias y psicoterapias<sup>12-18</sup>.

El TLP sigue siendo un trastorno desafiante, tanto desde el punto de vista de la investigación como desde el punto de vista clínico. En la actualidad, por ejemplo, sigue existiendo controversia sobre su conceptualización como un trastorno específico de la personalidad o como un nivel de deterioro general en el funcionamiento de la personalidad<sup>19-21</sup>. El tratamiento del TLP también sigue siendo un reto. En cuanto a la farmacoterapia, no hay evidencia consistente que demuestre que ningún medicamento psicoactivo sea

eficaz para las características principales del trastorno<sup>16</sup>. De hecho, los organismos reguladores no han aprobado ningún medicamento para el tratamiento del TLP<sup>16,22</sup>. Según el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) del Reino Unido, la farmacoterapia solo debe utilizarse para tratar síntomas comórbidos definidos y graves de ansiedad o depresión o rasgos psicóticos, o para tratar crisis agudas, y debe administrarse durante el menor tiempo posible<sup>22</sup>. La psicoterapia es el tratamiento de elección para el TLP, habiéndose demostrado la eficacia de diversos enfoques en ensayos controlados aleatorizados (ECA)<sup>14,17,22</sup>. Sin embargo, casi el 50% de los pacientes con TLP no responden suficientemente a la psicoterapia<sup>23</sup>, por lo que está claramente justificado seguir investigando en este ámbito. Hay debate sobre si se requieren métodos especializados de psicoterapia o enfoques más generalistas para el tratamiento del TLP<sup>24-26</sup>.

Este artículo ofrece una revisión exhaustiva del diagnóstico de TLP y su caracterización y evolución clínicas, epidemiología, factores de riesgo, neurobiología, cognición social y neurocognición, y tratamiento. También se analizan las controversias actuales (p. ej., enfoques diagnósticos categóricos vs. dimensionales; intervenciones psicoterapéuticas específicas vs. generalistas), y se destacan las principales áreas en las que se justifica más investigación.

## DIAGNÓSTICO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

El DSM-5 caracteriza el TLP como un patrón generalizado de inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, y una marcada impulsividad, que emerge en los primeros años de la edad adulta y está presente en diversos contextos, como indican cinco o más de un conjunto de nueve criterios<sup>27</sup> (Tabla 1).

El modelo dimensional alternativo del DSM-5 requiere para el diagnóstico de TLP la existencia de un deterioro moderado o mayor del funcionamiento de la personalidad, manifestado por dificultades en al menos dos de las siguientes áreas: una autoimagen inestable (identidad); objetivos y valores inestables (autodirección); capacidad comprometida para reconocer los sentimientos y necesidades de los demás (empatía); y relaciones cercanas intensas, inestables y conflictivas (intimidación). Además, se requieren cuatro o más de los siete rasgos de personalidad siguientes (al menos uno de los cuales debe ser impulsividad, asunción de riesgos u hostilidad): labilidad emocional, ansiedad, inseguridad por separación, depresividad, impulsividad, asunción de riesgos y hostilidad. Se requiere que el deterioro del funcionamiento de la personalidad y los rasgos patológicos de la personalidad sean relativamente generalizados y estables<sup>27</sup> (Tabla 2).

Un aspecto importante omitido en los criterios del DSM-5 para el TLP es la propensión a la regresión (es decir, mostrar emociones o comportamientos no adecuados a la edad) en situaciones no estructuradas, una de las causas de muchos de los problemas de tratamiento que se producen con el trastorno<sup>28</sup>. La propensión a la regresión se ha demostrado empíricamente mediante el uso de pruebas psicológicas no estructuradas, como el Test de Rorschach o el Test de Apercepción Temática (TAT)<sup>29-32</sup>. En estas pruebas, los pacientes con TLP tienden a mostrar un pensamiento de proceso primario bizarro e idiosincrásico, generalmente asociado con la activación de mecanismos de defensa de bajo nivel y relaciones objetales<sup>31-33</sup>.

En la CIE-11, el sistema categórico de los trastornos de la personalidad ha sido sustituido por un enfoque dimensional similar al modelo alternativo del DSM-5<sup>34</sup>. De los trastornos de la per-

**Tabla 1** Criterios del DSM-5 para el trastorno límite de la personalidad<sup>27</sup>.

Patrón generalizado de inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, y marcada impulsividad, que comienza en los primeros años de la edad adulta y se presenta en diversos contextos, como indican cinco (o más) de los siguientes factores:

1. Esfuerzos frenéticos para evitar el abandono real o imaginario.
2. Patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre extremos de idealización y devaluación.
3. Alteración de la identidad: autoimagen o sentido de uno mismo marcada y persistentemente inestable.
4. Impulsividad en al menos dos áreas potencialmente autodestructivas (p. ej., gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones).
5. Comportamiento, gestos o amenazas suicidas recurrentes, o comportamiento de automutilación.
6. Inestabilidad afectiva debida a una marcada reactividad del estado de ánimo (p. ej., disforia episódica, irritabilidad o ansiedad intensas que suelen durar pocas horas y solo en raras ocasiones más de pocos días).
7. Sensación crónica de vacío.
8. Ira intensa e inapropiada o dificultad para controlar la ira (p. ej., muestras frecuentes de mal genio, ira constante, peleas físicas recurrentes).
9. Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves.

sonalidad del DSM-5, solo el TLP sigue siendo distinto y único, mediante el uso del “especificador de patrón límite”. En la CIE-11, la tarea del que diagnostica consiste en calificar el nivel de gravedad de la disfunción de la personalidad como “leve”, “moderada” o “grave”. Además, se puede describir al paciente en cinco dominios (afectividad negativa, desapego, disocialidad, desinhibición y anankastia). Aunque en el ámbito clínico cabe esperar que la mayoría de pacientes con TLP se clasifiquen como afectados por un trastorno grave de la personalidad, la CIE-11 permite calificar como afectados por un trastorno moderado de la personalidad a pacientes con TLP en los que algunas áreas del funcionamiento de la personalidad están relativamente menos afectadas<sup>35</sup>.

El especificador de patrón límite de la CIE-11 puede aplicarse en presencia de al menos cinco de los siguientes requisitos: a) esfuerzos frenéticos por evitar el abandono real o imaginario; b) relaciones interpersonales inestables e intensas, que pueden caracterizarse por vacilaciones entre idealización y devaluación; c) alteración de la identidad, manifestada en una autoimagen inestable; d) tendencia a actuar precipitadamente en estados de alto afecto negativo, lo que conduce a conductas potencialmente autolesivas; e) episodios recurrentes de autolesiones; f) inestabilidad emocional debida a una marcada reactividad del estado de ánimo; g) sentimientos crónicos de vacío; h) ira intensa inapropiada o dificultad para controlar la ira; e i) síntomas disociativos transitorios o rasgos de tipo psicótico. Otras manifestaciones que pueden estar presentes incluyen una visión del yo como inadecuado; una experiencia del yo como profundamente diferente y aislado de otras personas; y propensión a la hipersensibilidad al rechazo (Tabla 3).

Las propuestas para describir el TLP mediante el modelo de cinco factores de la personalidad<sup>36</sup> lo caracterizan por altos niveles tanto de neuroticismo (ansiedad, hostilidad airada, depresividad, impulsividad, vulnerabilidad) como de apertura (alta apertura a sentimientos y acciones), y por bajos niveles tanto de amabilidad (baja conformidad) como de concienciación (baja deliberación)<sup>37,38</sup>.



**Tabla 2** Criterios propuestos para el trastorno límite de la personalidad en el modelo alternativo del DSM-5 para los trastornos de la personalidad<sup>27</sup>.

- A. Deterioro moderado o mayor del funcionamiento de la personalidad, manifestado por dificultades características en 2 o más de las 4 áreas siguientes:
1. Identidad: Autoimagen marcadamente empobrecida, poco desarrollada o inestable, a menudo asociada a una autocrítica excesiva, sentimientos crónicos de vacío; estados disociativos bajo estrés.
  2. Autodirección: Inestabilidad en las metas, aspiraciones, valores o planes profesionales.
  3. Empatía: Capacidad comprometida para reconocer los sentimientos y necesidades de otros asociada a hipersensibilidad interpersonal (es decir, propensión a sentirse menospreciado o insultado); percepciones de los demás selectivamente sesgadas hacia atributos negativos o vulnerabilidades.
  4. Intimidad: Relaciones íntimas intensas, inestables y conflictivas, marcadas por la desconfianza, la necesidad y la preocupación ansiosa por la vida real o abandono imaginario; las relaciones cercanas suelen verse en extremos de idealización y devaluación, y alternan entre la implicación excesiva y el retraimiento.
- B. Cuatro o más de los siguientes 7 rasgos patológicos de la personalidad, al menos uno de los cuales debe ser 5, 6 o 7:
1. Labilidad emocional: Experiencias emocionales inestables y frecuentes cambios de humor; emociones que se despiertan con facilidad, intensas y/o desproporcionadas en relación con los acontecimientos y circunstancias.
  2. Ansiedad: Sentimientos intensos de nerviosismo, tensión o pánico, a menudo como reacción a tensiones interpersonales; preocupación por los efectos negativos de experiencias desagradables pasadas y posibilidades negativas futuras; sentirse temeroso, aprensivo o amenazado por la incertidumbre; miedo a venirse abajo o a perder el control.
  3. Inseguridad por separación: Temor al rechazo –y/o a la separación de– otras personas significativas, asociado al temor a una dependencia excesiva y a la pérdida total de autonomía.
  4. Depresividad: Sentimientos frecuentes de abatimiento, desdicha y/o desesperanza; dificultad para recuperarse de tales estados de ánimo; pesimismo sobre el futuro; vergüenza generalizada; sentimientos de autoestima inferior; ideas de suicidio y conductas suicidas.
  5. Impulsividad: Actuar espontáneamente en respuesta a estímulos inmediatos; actuar de forma momentánea sin un plan o consideración de los resultados; dificultad para establecer o seguir planes; sentido de urgencia y comportamiento autodestructivo en situaciones de angustia emocional.
  6. Asunción de riesgos: Participación en actividades peligrosas, arriesgadas y potencialmente perjudiciales para uno mismo, innecesariamente y sin tener en cuenta las consecuencias; falta de preocupación por las propias limitaciones y negación de la realidad del peligro personal.
  7. Hostilidad: Sentimientos de ira persistentes o frecuentes; ira o irritabilidad en respuesta a desaires e insultos menores.

Otro enfoque para definir y conceptualizar el TLP se centra en las principales dimensiones de la psicopatología: la mayoría de los investigadores coinciden en que las dimensiones que captan la esencia del trastorno son la desregulación emocional, impulsividad y desregulación conductual, e hipersensibilidad interpersonal<sup>38</sup>.

Con nueve criterios del DSM-5 y un umbral para el diagnóstico de cinco criterios positivos, existen 256 formas teóricamente posibles de cumplir los criterios de TLP<sup>39</sup>. Así, a pesar de la coherencia conceptual<sup>40</sup>, el TLP parece ser una categoría diagnóstica heterogénea que puede incluir subtipos de pacientes<sup>41</sup>. Un análisis de agrupaciones, por ejemplo, encontró tres grupos: uno grande

**Tabla 3** Requisitos para el especificador de patrón límite en la CIE-11<sup>34</sup>.

El especificador de patrón límite puede aplicarse a individuos cuyo patrón de alteración de la personalidad se caracteriza por un patrón generalizado de inestabilidad de las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, y una marcada impulsividad, como indican 5 (o más) de los siguientes criterios:

- Esfuerzos frenéticos por evitar el abandono real o imaginario.
  - Patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas, que puede caracterizarse por vacilaciones entre la idealización y la devaluación, típicamente asociado tanto a un fuerte deseo como al miedo a la cercanía y la intimidad.
  - Alteración de la identidad, que se manifiesta en una imagen o sentido de uno mismo marcada y persistentemente inestable.
  - Tendencia a actuar precipitadamente en estados de alto afecto negativo, lo que lleva a conductas potencialmente perjudiciales para uno mismo (p. ej., conducta sexual de riesgo, conducción temeraria, consumo excesivo de alcohol o sustancias, atracones).
  - Episodios recurrentes de autolesiones (p. ej., intentos o gestos de suicidio, automutilación).
  - Inestabilidad emocional debido a una marcada reactividad del estado de ánimo. Las fluctuaciones del estado de ánimo pueden desencadenarse internamente (p. ej., por los propios pensamientos) o por acontecimientos externos. Como consecuencia, el individuo experimenta estados de ánimo disfóricos intensos, que suelen durar pocas horas pero pueden prolongarse hasta varios días.
  - Sensación crónica de vacío.
  - Ira intensa inapropiada o dificultad para controlar la ira que se manifiesta en frecuentes muestras de mal genio (p. ej., gritar o chillar, arrojar o romper cosas, meterse en peleas físicas).
  - Síntomas disociativos transitorios o rasgos de tipo psicótico (p. ej., alucinaciones breves, paranoia) en situaciones de elevada excitación afectiva.
- Otras manifestaciones, no todas las cuales pueden estar presentes en un individuo determinado en un momento dado, son las siguientes:
- Una visión de uno mismo como inadecuado, malo, culpable, repugnante y despreciable.
  - Una experiencia de uno mismo como profundamente diferente y aislado de los demás; una dolorosa sensación de alienación y soledad omnipresente.
  - Propensión a la hipersensibilidad al rechazo; problemas para establecer y mantener niveles consistentes y apropiados de confianza en las relaciones interpersonales; frecuente interpretación errónea de las señales sociales.

con síntomas “centrales” de TLP; uno extravertido/externalizante caracterizado por altos niveles de rasgos histriónicos, narcisistas y antisociales; y uno pequeño de pacientes con marcados rasgos esquizotípicos y paranoides<sup>42</sup>.

Aunque todavía se utiliza con precaución, el diagnóstico de TLP en adolescentes ya no es un tema controvertido. La detección temprana del TLP (o rasgos subumbrales del trastorno) facilita un tratamiento a tiempo de estos jóvenes pacientes, reduciendo el sufrimiento individual y los costes sociales<sup>43</sup>. En el pasado, se esgrimían varios argumentos en contra del diagnóstico del TLP antes de los 18 años, entre ellos la no infrecuente aparición de inestabilidad afectiva e irritación respecto a la autoimagen en adolescentes, y el daño potencial debido a la estigmatización. En la actualidad, existe un consenso respecto a la posible idoneidad y utilidad del diagnóstico de TLP en jóvenes. Esto también se refleja en los últimos avances de la CIE-11 y DSM-5<sup>27,34</sup>, en los que se ha



omitido el umbral de edad para el diagnóstico. El diagnóstico de TLP puede considerarse tan fiable y válido en la adolescencia como en la edad adulta<sup>44,45</sup>. Un estudio comunitario realizado en EE.UU. mostró una prevalencia puntual en adolescentes en torno al 1% y una prevalencia acumulada del 3% hasta los 22 años<sup>46</sup>. Al igual que en adultos, las tasas de prevalencia en los entornos psiquiátricos ambulatorios y hospitalarios son considerablemente superiores<sup>47,48</sup>.

En pacientes mayores con TLP, los síntomas cambian a más depresión, vacío y quejas somáticas<sup>49,50</sup>. Persisten la desregulación emocional, las relaciones interpersonales inestables, la ira y la inseguridad del apego, mientras que disminuyen la impulsividad y las alteraciones de la identidad<sup>49,50</sup>. La autolesión puede adoptar otras formas, como el incumplimiento de los regímenes médicos o el mal uso de la medicación<sup>50</sup>.

Es probable que los individuos con TLP padezcan simultáneamente trastornos del estado de ánimo (83%), trastornos de ansiedad (85%), trastornos por consumo de sustancias (78%) y otros trastornos de la personalidad (53%)<sup>51-53</sup>. El TLP y el trastorno bipolar I o II coexisten en aproximadamente el 10-20% de los pacientes con cualquiera de ambos trastornos<sup>54,55</sup>. Aunque el TLP suele ser comórbido con el trastorno depresivo mayor o el trastorno bipolar, el diagnóstico adicional de TLP no debe hacerse en un episodio de esos trastornos si no hay evidencia de que el patrón sintomatológico típico del TLP persiste en el tiempo.

En las personas con trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la tasa de TLP en el curso de la vida es del 37,7%<sup>56</sup>. Los trastornos de la conducta alimentaria también son frecuentes entre personas con TLP, con tasas medias del 6% para anorexia nerviosa, 10% para bulimia nerviosa y 22% para trastornos de la conducta alimentaria no especificados de otra manera<sup>53</sup>. De los individuos con TLP, al 30% se les diagnosticó trastorno de estrés posttraumático (TEPT), y al 24% de individuos con este último trastorno se les diagnosticó TLP<sup>57</sup>.

Aunque existe un considerable solapamiento entre TLP y el constructo de TEPT complejo (TEPTC) introducido en la CIE-11 –ambos trastornos incluyen problemas en la regulación afectiva, el autoconcepto y las relaciones interpersonales–, existe evidencia de que pueden diferenciarse empíricamente<sup>58,59</sup>. En particular, las dificultades en la regulación afectiva en el TEPTC son ego-distónicas, específicas del factor estresante y variables en el tiempo, mientras que en el TLP tienden a ser ego-sintónicas y persistentes. Además, en contraste con el autoconcepto inestable en el TLP, los individuos con TEPTC tienen un sentido del yo consistentemente negativo. Por último, las altas tasas de impulsividad y conductas suicidas y autolesivas del TLP no se observan en el TEPTC<sup>59</sup>.

Los elevados niveles de comorbilidad mencionados anteriormente pueden ser un artefacto del enfoque categórico de los trastornos psiquiátricos, como también se evidencia por el considerable solapamiento entre TLP y la psicopatología general o factor p<sup>60-63</sup>. Se ha argumentado que este solapamiento puede representar una forma más conciliadora no solo de explicar la elevada “comorbilidad” asociada al TLP, sino también su gran impacto negativo en el funcionamiento<sup>64</sup>.

El TLP puede diagnosticarse de forma fiable mediante entrevistas semiestructuradas. Existen varios métodos de entrevista fiables y validados<sup>65-69</sup>. Además, los cuestionarios de autoinforme y las técnicas proyectivas como el Rorschach o el TAT han demostrado ser útiles, especialmente para evaluar el nivel de funcionamiento de la personalidad<sup>28,29,31,32,54</sup> (Tabla 4). Sin embargo, es necesario desarrollar instrumentos diagnósticos sensibles para el TLP en personas de edad avanzada<sup>50</sup>.

## EVOLUCIÓN CLÍNICA

El TLP parece ser menos estable en el tiempo de lo que tradicionalmente se creía<sup>54</sup>. Se han descrito tasas considerables de recuperación y tasas relativamente bajas de recaída en estudios de seguimiento naturalistas tanto a corto como a largo plazo<sup>54,82</sup>. En un estudio de seguimiento prospectivo de 10 años, el 50% de pacientes con TLP alcanzaron la recuperación (es decir, remisión sintomática y buen funcionamiento social y vocacional durante los últimos dos años), mientras que el 93% de ellos mostraron una remisión sintomática que duró dos años, y el 86% una remisión que duró cuatro años<sup>82</sup>. El 34% de los pacientes perdió su recuperación y el 30% su estado de remisión tras dos años de remisión<sup>82</sup>. Cabe destacar que la mayoría de individuos recibió farmacoterapia o psicoterapia, por lo que las tasas de remisión mencionadas pueden no reflejar la historia natural del TLP no tratado<sup>83</sup>.

Un metaanálisis de estudios sobre la evolución del TLP a largo plazo ( $\geq 5$  años) refirió una tasa media de remisión del 60%, asociada a una elevada heterogeneidad entre los estudios ( $I^2=80,9\%$ )<sup>84</sup>. Se alcanzó una recuperación excelente (es decir, remisión de síntomas y buen funcionamiento social y vocacional a tiempo completo) en el 39% de pacientes con TLP, en comparación con el 73% en otros trastornos de la personalidad<sup>85</sup>.

Los pacientes con TLP muestran peor funcionamiento social que los que padecen otros trastornos mentales, incluido el trastorno depresivo mayor y otros trastornos de la personalidad<sup>86,87</sup>. Solo aproximadamente el 16% de personas con TLP estaban casadas o vivían en pareja<sup>88</sup>. Se observó que el funcionamiento social era inestable y estaba muy asociado con el estado sintomático<sup>83,88,89</sup>. Los pacientes que experimentaron cambios en la patología de la personalidad mostraron algunas mejoras en el funcionamiento<sup>83,88-91</sup>. Hay evidencia de que los cambios en los rasgos de personalidad (definidos por el modelo de los cinco factores) van seguidos de cambios en la psicopatología del TLP, pero no al revés<sup>92</sup>. Se ha observado que los rasgos son más inestables en el TLP que en pacientes con otros trastornos de la personalidad, lo que indica una “inestabilidad estable”<sup>93</sup>.

Los rasgos del TLP tienden a disminuir con el tiempo, y este proceso parece estar influido en parte por el temperamento<sup>94</sup>. Sin embargo, es posible que los instrumentos diagnósticos no sean lo suficientemente sensibles como para detectar el cambio de los síntomas en las poblaciones de mayor edad hacia más depresión, vacío y quejas somáticas<sup>49,50</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La edad de aparición del TLP varía, pero los síntomas suelen manifestarse en los primeros años de la edad adulta<sup>27</sup>. En la población general adulta, las tasas de TLP oscilan entre 0,7 y 2,7%<sup>95,96</sup>. En atención primaria, pacientes psiquiátricos ambulatorios y pacientes psiquiátricos hospitalizados, se han encontrado tasas de prevalencia del 6%, 11-12% y 22%, respectivamente<sup>96,97</sup>. En una muestra comunitaria de EE.UU., al 2,7% de los individuos se les había diagnosticado TLP en el curso de su vida, siendo solo ligeramente superiores las tasas para mujeres que para hombres (3% vs. 2,4%)<sup>52</sup>. Sin embargo, en un entorno psiquiátrico ambulatorio, las tasas de TLP fueron considerablemente mayores en mujeres que en hombres (72% vs. 28%)<sup>97</sup>. Existen diferencias de género en la comorbilidad: los hombres con TLP presentan con más frecuencia abuso de sustancias y trastorno de personalidad

**Tabla 4** Principales entrevistas diagnósticas, cuestionarios de autoinforme y técnicas proyectivas disponibles para el trastorno límite de la personalidad (TLP).

Herramienta	Alcance	Descripción
Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de Personalidad del DSM-5 (SCID-5-PD) <sup>65</sup>	Diagnóstico de TLP según el DSM-5	Entrevista semiestructurada que incluye un cuestionario de cribado opcional (SCID-5-SPQ); evaluación de todos los trastornos de personalidad según los criterios del DSM-5
Entrevista Clínica Estructurada del Modelo Alternativo para Trastornos de Personalidad del DSM-5 (SCID-5-AMPD) <sup>66</sup>	Diagnóstico de TLP según el Modelo Alternativo para Trastornos de Personalidad del DSM-5 (AMPD)	Entrevista semiestructurada que consta de tres módulos: Módulo I: Evaluación dimensional de los cuatro dominios de funcionamiento (identidad, autodirección, empatía e intimidad) Módulo II: Evaluación dimensional de los cinco dominios de rasgos patológicos de la personalidad (afectividad negativa, desapego, antagonismo, desinhibición y psicoticismo) Módulo III: Evaluación de cada uno de los seis trastornos específicos de la personalidad del AMPD del DSM-5
Entrevista Diagnóstica para los Trastornos de Personalidad (DIPD-IV), módulo TLP <sup>67</sup>	Diagnóstico de TLP según el DSM-IV	Entrevista diagnóstica para los trastornos de la personalidad del DSM-IV
Escala de Calificación para el Trastorno Límite de la Personalidad de Zanarini (ZAN-BPD) <sup>68</sup>	Cambio de síntomas de TLP	Escala administrada por el profesional clínico para la evaluación del cambio en la psicopatología límite del DSM-IV
Entrevista Estructurada de Organización de la Personalidad - Revisada (STIPO-R) <sup>69</sup>	Organización de la personalidad	Entrevista clínica semiestructurada que evalúa la organización de la personalidad en cinco dominios (identidad, relaciones objetales, defensas, agresividad, valores morales)
Cuestionario de Personalidad Límite (BPI) <sup>70</sup>	Diagnóstico, detección y funcionamiento de la personalidad del TLP	Herramienta de autoinforme que evalúa los síntomas y diagnóstico del TLP y la organización de la personalidad límite según Kernberg
Lista de Síntomas Límite (BSL) <sup>71</sup>	Sintomatología límite-típica según los criterios del DSM-IV-TR	Herramienta de autoinforme que evalúa las deficiencias subjetivas de pacientes con TLP en las subescalas de autopercepción, regulación afectiva, autodestrucción, disforia, soledad, intrusiones y hostilidad
Escala de Nivel de Funcionamiento de la Personalidad - Autoinforme (LPFS-SR) <sup>72</sup>	Funcionamiento de la personalidad	Instrumento de autoinforme que evalúa el deterioro del funcionamiento de la personalidad del AMPD del DSM-5
Instrumento de Cribado para TLP de McLean (MSI-PD) <sup>73</sup>	Medida de detección del TLP según los criterios del DSM-IV	Cuestionario de cribado de autoinforme verdadero/falso, que incluye un ítem para cada criterio de TLP del DSM-IV, a excepción de dos ítems para paranoia/disociación
Cuestionario de Evaluación de la Personalidad (PAI) <sup>74</sup>	Características del TLP	Cuestionario de autoinforme de la personalidad adulta, que incluye escalas clínicas que evalúan los rasgos límite (inestabilidad afectiva, problemas de identidad, relaciones negativas, autolesiones)
Cuestionario de Diagnóstico de la Personalidad-4 (PDQ-4) <sup>75</sup>	Herramienta de detección de los trastornos de personalidad del DSM-IV	Herramienta de autoinforme con preguntas de verdadero/falso destinada a proporcionar una indicación de los rasgos clave de cada trastorno de personalidad, seguidas de preguntas adicionales
Escala de Calificación de Zanarini para el Trastorno Límite de la Personalidad (ZAN-BPD) - Autoinforme <sup>76</sup>	Cambio de síntomas del TLP	Escala de autoinforme para la evaluación del cambio en la psicopatología del trastorno límite del DSM-IV
Evaluación Dimensional de Patología de la Personalidad – Cuestionario Básico (DAPP-BQ) <sup>77</sup>	Patología de la personalidad	Medida de autoinforme de patología de la personalidad, basada en un modelo dimensional; las subescalas incluyen labilidad afectiva, problemas de identidad y autolesiones
Cuestionario de Personalidad para el DSM-5 (PID-5) <sup>78</sup>	Rasgos de personalidad inadaptada	Medida de autoinforme de cinco amplios dominios de variación desadaptativa de la personalidad: afecto negativo, desapego, antagonismo, desinhibición y psicoticismo
Técnica de las Manchas de Tinta de Rorschach/Holtzman <sup>79,80</sup>	Funcionamiento de la personalidad (p. ej., pensamiento de proceso primario, mecanismos de defensa, relaciones objetales)	Técnicas proyectivas basadas en 10 (Rorschach) o 45 (Holtzman) tarjetas no estructuradas. Se pregunta a los sujetos: “¿Qué puede ser esto?”
Test de Apercepción Temática (TAT) <sup>81</sup>	Funcionamiento de la personalidad (p. ej., pensamiento de proceso primario, mecanismos de defensa, relaciones objetales, regulación del afecto)	Técnica proyectiva basada en 20-30 tarjetas con una valencia temática específica. Se pide a los sujetos que inventen una historia lo más dramática posible para cada tarjeta

antisocial, mientras que las mujeres presentan con más frecuencia trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y de la conducta alimentaria, y TEPT<sup>98</sup>.

La tasa de muerte por suicidio es mayor en individuos con TLP que en pacientes con otros trastornos de la personalidad (5,9% vs. 1,4%)<sup>99</sup>. Estos resultados son consistentes con los de un metaaná-

lisis reciente que refirió tasas de suicidio del 2 al 5% (media 4%) durante períodos de seguimiento de 5 a 14 años entre personas con TLP<sup>84</sup>. Se produjeron intentos de suicidio en más del 75% de individuos con TLP<sup>100</sup>.

Además, los pacientes con TLP tienen una mayor prevalencia de comorbilidades somáticas –como enfermedades endocrinas, metabólicas, respiratorias, cardiovasculares e infecciosas (p. ej., infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH; hepatitis)– que las personas sin TLP<sup>101,102</sup>. La mortalidad por causas no suicidas está claramente aumentada: un 14% de pacientes con TLP y un 5,5% de aquellos con trastornos de la personalidad sin TLP murieron durante un seguimiento de 24 años<sup>99</sup>. En comparación con pacientes sin TLP que tenían otros trastornos mentales o afecciones médicas, el TLP se asoció con un aumento de 2,3 veces en la tasa de mortalidad durante un seguimiento de 2 años<sup>101</sup>. Los pacientes con TLP mueren una media de 14-32 años antes que los sujetos de la población general<sup>99</sup>, mientras que algunos estudios informan de una menor pérdida de años de vida (6-7 años)<sup>101</sup>. La pérdida de años de vida es más pronunciada en los hombres<sup>101</sup>. En comparación con individuos sin TLP, los hombres con TLP tenían peor esperanza de vida que las mujeres con TLP, con una odds ratio (OR) de 2,40 (IC 95%: 1,93-2,54) vs. 2,21 (IC 95%: 2,08-2,77)<sup>101</sup>.

Estos datos sugieren la conveniencia de recomendar a los pacientes con TLP que se sometan a revisiones médicas periódicas<sup>103</sup>. El aumento de los problemas de salud y la mayor mortalidad asociada pueden reflejar tanto un estilo de vida poco saludable como una desregulación neurobiológica más directa del estrés y del sistema inmunitario asociada a los altos niveles de adversidad temprana en el TLP. De hecho, las enfermedades físicas crónicas están fuertemente asociadas a una personalidad “inmadura”<sup>104</sup>, de la que el TLP puede servir como ejemplo destacado.

El TLP se asocia a un uso intensivo de tratamientos y a unos costes sociales superiores a los de los trastornos de ansiedad y depresión, diabetes, epilepsia y enfermedad de Parkinson<sup>54,87,101,105</sup>. Así pues, el TLP constituye un importante problema de salud pública.

## FACTORES DE RIESGO

Actualmente se plantea la hipótesis de que, en el TLP, los factores genéticos y las experiencias infantiles adversas interactúan para influir en el desarrollo cerebral a través de hormonas y neuropéptidos<sup>54,106</sup>. Se cree que las experiencias infantiles adversas modulan la expresión genética y conducen a rasgos de personalidad estables que pueden predisponer al TLP<sup>54</sup>.

Existe agregación familiar de TLP<sup>54,107</sup>, con datos recientes de un estudio poblacional sueco que estima la heredabilidad en un 46%<sup>108</sup>. El riesgo de recibir un diagnóstico de TLP se multiplicó por 4,7 en hermanos de padre y madre<sup>108</sup>. El índice de riesgo en gemelos idénticos fue de 11,5 (IC 95%: 1,6-83,3). Sin embargo, no se han identificado polimorfismos de nucleótido único asociados con TLP<sup>38,109</sup>, y existe alguna evidencia de solapamiento genético del TLP con el trastorno bipolar, la depresión mayor y la esquizofrenia<sup>109</sup>. Los resultados de los estudios epigenéticos fueron inconsistentes y suelen estar limitados por el pequeño tamaño de la muestra<sup>38,110</sup>. Se necesitan más estudios a gran escala que tengan la potencia suficiente para detectar los efectos de los genes sobre el fenotipo del TLP<sup>38</sup>. Además, se necesitan medidas más fiables de este fenotipo.

Las experiencias infantiles adversas –incluidos los abusos físicos, sexuales y emocionales, y la negligencia– se asocian significativamente con el TLP<sup>111,112</sup>. En consonancia con estos hallazgos, el TLP se ha asociado con altos niveles de patrones de apego desorganizados y no resueltos<sup>113</sup>. Los rasgos de personalidad límite se asociaron con experiencias negativas significativas previas en niños de 12 años<sup>107</sup>. Este efecto era más pronunciado cuando las familias tenían antecedentes psiquiátricos. Aunque múltiples factores psicosociales, incluido el maltrato, se asocian con mayor riesgo de TLP, estos hallazgos no parecen ser específicos del trastorno<sup>111</sup>.

Se cree que los factores de riesgo hereditarios y ambientales contribuyen de forma independiente e interactiva a la etiología del TLP. Hallazgos recientes sobre la agrupación familiar y la heredabilidad del TLP diagnosticado clínicamente apuntan en esta dirección, al revelar una contribución del 54% de factores ambientales no compartidos e individualmente únicos<sup>108</sup>.

Cada vez hay más evidencia de que el TLP se asocia a adversidades tanto tempranas como tardías, que conducen a círculos interpersonales viciosos. Esto se evidencia, por ejemplo, en los altos niveles de revictimización en las relaciones románticas y en la relación acosador-víctima con compañeros, que conducen a niveles crecientes de desconfianza en los demás y al aislamiento social<sup>114-118</sup>. Además, cada vez hay más pruebas de que la privación social y la desigualdad social pueden aumentar el riesgo de TLP, lo que puede estar relacionado con altos niveles de desconfianza y sensibilidad al rechazo social y la injusticia en individuos con TLP<sup>119-121</sup>. Estos resultados apuntan a la necesidad de considerar la vulnerabilidad al TLP desde una perspectiva amplia, socioecológica y transaccional<sup>113,115</sup>.

## NEUROBIOLOGÍA

Se ha realizado un gran número de estudios sobre los fundamentos neurobiológicos del TLP. Aunque se han identificado varias áreas cerebrales y neurotransmisores potencialmente implicados, solo unos pocos hallazgos han sido confirmados mediante metaanálisis.

A nivel neuroendocrinológico, se ha sugerido que las disfunciones del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), con niveles alterados de cortisol, son la base de las respuestas alteradas al estrés características del TLP. En un metaanálisis se hallaron niveles medios de cortisol basal significativamente más bajos en individuos con TLP en comparación con controles no psiquiátricos, con una pequeña magnitud de efecto de  $g = -0,32$  (IC 95%:  $-0,56$  a  $-0,06$ ;  $N = 546$ ;  $n = 12$ ;  $I^2 = 53\%$ )<sup>122</sup>. Sin embargo, un metaanálisis más exhaustivo no mostró diferencias significativas en las evaluaciones singulares de cortisol entre individuos con TLP y controles sanos o individuos con otros trastornos mentales, aunque la heterogeneidad entre estudios fue alta y moderada, respectivamente<sup>123</sup>. En un subanálisis de cinco estudios en los que se investigó la producción continua de cortisol, la respuesta del cortisol de pacientes con TLP a los desafíos psicosociales fue menor que la de controles sanos y que la de individuos con otros trastornos de personalidad<sup>123</sup>. No está claro si el funcionamiento alterado del eje HPA se asocia específicamente con el TLP o puede entenderse más bien como una consecuencia de la exposición al trauma común en muchos trastornos psiquiátricos<sup>124</sup>. Sin embargo, la evidencia de la investigación es consistente con la hipótesis de la carga alostática, lo que sugiere que la respuesta atenuada del cortisol en el TLP refleja una regulación compensatoria a la baja como consecuencia de la adversidad y el estrés.

La oxitocina también se ha visto implicada en el TLP, con particular relevancia para el funcionamiento interpersonal, dado su supuesto papel en la conducta de apego y cognición social<sup>125</sup>. Un metaanálisis reciente mostró niveles reducidos de oxitocina entre mujeres con TLP (diferencia de medias estandarizada, DME=-0,46; IC 95%: -0,90 a -0,02; N=131, n=4, I<sup>2</sup>=64%)<sup>126</sup>. Sin embargo, el número de estudios incluidos fue pequeño, la heterogeneidad fue moderada y no hubo diferencias significativas con otros trastornos de la personalidad<sup>126</sup>. Además, la administración de oxitocina exógena en pacientes con TLP ha producido efectos no inconsistentes y paradójicos<sup>127</sup>. Es necesario seguir investigando para determinar el papel de la oxitocina en el TLP, en particular si las alteraciones observadas en el sistema oxitocinérgico reflejan un factor de vulnerabilidad transdiagnóstico asociado a la adversidad temprana y al apego alterado entre padres e hijos<sup>125</sup>, o a la psicopatología en general<sup>126</sup>.

En cuanto a los sistemas neurales, la hipótesis más extendida sugiere un desequilibrio fronto-límbico en el TLP, en el que la desregulación emocional está mediada por la hiperactividad de las estructuras límbicas (p. ej., amígdala, hipocampo y corteza cingulada anterior) y el funcionamiento anómalo de las estructuras prefrontales<sup>128</sup>. Sin embargo, solo pueden extraerse conclusiones provisionales sobre la neurobiología del TLP, ya que la mayoría de los estudios de neuroimagen carecen de la potencia suficiente<sup>129</sup>.

El resultado metaanalítico más sólido de los estudios de neuroimagen en el TLP es la hiperactividad del área de la amígdala y el hipocampo durante los experimentos de procesamiento emocional<sup>130-132</sup>, que parece ir acompañada de alteraciones en la habituación de la amígdala a estímulos negativos repetidos<sup>133-138</sup>. Aunque metaanálisis anteriores mostraron una reducción del volumen del hipocampo y la amígdala en el TLP<sup>139,140</sup>, un metaanálisis más reciente y exhaustivo no refirió alteraciones de la materia gris<sup>141</sup>. Aunque se supone que la amígdala está implicada en la evaluación emocional y el reconocimiento de situaciones subjetivamente peligrosas, recientemente se ha cuestionado su papel exclusivo en el procesamiento de las emociones negativas, ya que los estudios han demostrado que la activación de la amígdala solo está marginalmente implicada en la predicción de las valoraciones subjetivas de miedo<sup>142</sup>, se correlaciona con la experimentación de emociones positivas<sup>143</sup>, y podría indicar más bien saliencia para los rostros que para las amenazas<sup>144</sup>. Además, a pesar de la conceptualización común de la amígdala como el “centro del miedo” del cerebro, se ha encontrado evidencia metaanalítica inconsistente de su implicación en el procesamiento de amenazas<sup>145,146</sup>. Por lo tanto, la experiencia emocional negativa no puede inferirse con seguridad de la hiperactividad de la amígdala en el TLP<sup>147</sup>.

La investigación sobre el funcionamiento prefrontal anómalo carece de especificidad espacial en el TLP<sup>147,148</sup>, y los metaanálisis han arrojado resultados contradictorios, ya que uno anterior mostró un funcionamiento alterado en las áreas prefrontales<sup>131</sup>, mientras que el más reciente y exhaustivo no reveló diferencias significativas con los controles sanos<sup>132</sup>, aunque de nuevo la marcada heterogeneidad del TLP puede ser un factor importante que explique la falta de consistencia de los hallazgos.

Los análisis de conectividad podrían poner a prueba los supuestos de una reducción de la regulación prefrontal descendente en áreas límbicas como la amígdala. Sin embargo, en muy pocos estudios se ha investigado la conectividad durante las tareas de regulación emocional en el TLP<sup>149</sup>. Un número considerable de estudios ha investigado la conectividad en estado de reposo en el TLP, arrojando resultados contradictorios con respecto a la hipótesis del desequilibrio frontolímbico<sup>150-152</sup>.

En conjunto, hasta la fecha solo existe evidencia débil de que un desequilibrio frontolímbico subyace a la desregulación emocional en el TLP<sup>147</sup>. Además, la mayoría de los hallazgos de neuroimagen carecen de especificidad para el TLP y podrían relacionarse más bien con factores transdiagnósticos de la psicopatología<sup>131,153</sup> o con el maltrato infantil<sup>134,147,154-157</sup>. Recientes investigaciones apuntan al posible papel en el TLP de alteraciones en la unión temporoparietal<sup>158</sup>, que se cree que desempeña un papel crucial en la distinción entre el yo y los demás, de modo que sus alteraciones podrían subyacer a los típicos problemas de distinción entre el yo y los demás (es decir, difusión de la identidad) observados en pacientes con TLP. Sin embargo, aún no se dispone de metaanálisis y el reducido número de estudios impide extraer conclusiones sólidas.

En resumen, aunque se han identificado áreas cerebrales y neurotransmisores potencialmente implicados en el TLP, en la actualidad no existe un modelo neurobiológico integrado y empíricamente respaldado del trastorno. La investigación sobre la neurobiología del TLP se complica por varios factores, como la alta prevalencia de comorbilidades, la heterogeneidad del trastorno, el uso de medicación, y las diferencias sustanciales en los diseños experimentales.

## COGNICIÓN SOCIAL Y NEUROCOGNICIÓN

En la última década, los estudios empíricos sobre cognición social han hecho avanzar nuestra comprensión de la disfunción interpersonal y emocional en el TLP. El trastorno parece caracterizarse por alteraciones relativamente graves de la mentalización, es decir, de la capacidad de comprenderse a uno mismo y a los demás en términos de estados mentales intencionales, como resultado de un procesamiento de la información social impulsado en gran medida por el afecto y condicionado externamente. Los resultados no siempre son consistentes, lo que puede deberse al tipo de tareas utilizadas (p. ej., algunas tareas de cognición social muestran efectos techo o se basan principalmente en la cognición social “fría”, mientras que las alteraciones de la mentalización tienden a surgir principalmente en contextos de alta excitación en pacientes con TLP) y a la influencia de factores implicados en la etiología del trastorno (p. ej., gravedad del trauma o estilo de apego).

Una reciente revisión sistemática<sup>159</sup> de estudios experimentales sobre cognición social en el TLP basada en el enfoque de Sistemas para Procesos Sociales de los Criterios de Dominio de Investigación incluyó cuatro metaanálisis, relativos a características más básicas (es decir, precisión en el reconocimiento de emociones y tiempo de reacción) y más complejas (es decir, comprensión de estados mentales y ostracismo) de la mentalización con respecto a los demás. Los individuos con TLP mostraron una menor precisión para reconocer la expresión emocional facial en los demás en comparación con los controles sanos, con una magnitud de efecto moderada significativa de  $g=-0,41$  (IC 95%: -0,57 a -0,25;  $n=18$ ;  $I^2=21\%$ ). No hubo evidencia de diferencias con respecto al tiempo de reacción para detectar emociones faciales ( $g=0,27$ ; IC 95%: -0,04 a 0,59;  $n=8$ ;  $I^2=27\%$ ). En cuanto a la hipótesis ampliamente extendida de un sesgo de ira en el TLP, la evidencia de la revisión sistemática fue inconsistente, aunque el número de estudios incluidos fue muy pequeño ( $n=4$ ). Otro metaanálisis mostró evidencia de un sesgo de atención hacia las palabras negativas y personalmente relevantes en lugar de un sesgo de atención hacia los estímulos faciales<sup>160</sup>.

Se encontró una fuerte sensibilidad al rechazo (ostracismo) en el TLP. Tras la exclusión social percibida, los individuos con TLP experimentaron sustancialmente más emociones negativas e

informaron de una mayor amenaza a las necesidades en relación con los controles sanos, con una gran magnitud de efecto ( $g=1,13$ ; IC 95%: 0,67-1,59;  $n=10$ )<sup>159</sup>. Aunque hubo una heterogeneidad significativa y evidencia de sesgo de publicación, las personas con TLP mostraron mayores niveles de ostracismo que individuos con otros trastornos mentales (p. ej., trastorno de ansiedad social, trastorno depresivo mayor), con una magnitud de efecto media ( $g=0,67$ ; IC 95%: 0,16-1,18). Estos hallazgos de los estudios experimentales concuerdan con los de otros metaanálisis, que refieren una fuerte expectativa de rechazo social evaluada mediante autoinforme en pacientes con TLP en comparación con controles normales<sup>120,161,162</sup>. Sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios fue de nuevo grande, y hubo evidencia de sesgo de publicación.

En particular, un metaanálisis halló una diferencia mayor en la afectividad negativa tras la inclusión social ( $d=1,00$ ; IC 95%: 0,76-1,25;  $I^2=78\%$ ) que tras el rechazo social ( $d=0,68$ ; IC 95%: 0,57-0,80;  $I^2=68\%$ ) en individuos con TLP en comparación con grupos sin TLP<sup>120</sup>. Sin embargo, la heterogeneidad fue alta y significativa. Aunque estos hallazgos esperan confirmación, las percepciones alteradas tanto de la exclusión como de la inclusión social podrían ser una explicación de la marcada inestabilidad en las relaciones cercanas en el TLP. Más evidencia de ello procede de un metaanálisis de 26 estudios sobre el apego romántico en pacientes con TLP<sup>163</sup>. El trastorno se correlacionó significativamente con la ansiedad por el apego ( $r=0,48$ ;  $I^2=77\%$ ), pero también con la evitación del apego ( $r=0,30$ ;  $I^2=74\%$ )<sup>163</sup>. La heterogeneidad fue significativa. Por lo tanto, una combinación de ambas formas de dificultades de apego podría subyacer al TLP, lo cual es consistente con la suposición de que el trastorno, y sus casos graves en particular, está relacionado con una desorganización del sistema de apego caracterizada por fuertes ciclos de tira y afloja en las relaciones interpersonales cercanas<sup>164,165</sup>.

El anteriormente mencionado metaanálisis de estudios experimentales<sup>159</sup> también halló, en pacientes con TLP en comparación con controles sanos, una comprensión significativamente peor de los estados mentales de los demás, según lo evaluado con tareas de Teoría de la Mente (ToM)<sup>166</sup>, con una magnitud de efecto media ( $g=-0,45$ ; IC 95%: -0,75 a -0,16;  $n=24$ ). Sin embargo, hubo una alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2=85\%$ ). Los individuos con TLP también mostraron mayores déficits a la hora de inferir los estados mentales de los demás en comparación con personas con otros trastornos mentales, con una magnitud de efecto media ( $g=-0,53$ ; IC 95%: -1,03 a -0,03). La heterogeneidad fue alta ( $I^2=64\%$ ). Estos resultados concuerdan en gran medida con los de otros metaanálisis de estudios que utilizan tareas de ToM<sup>167,168</sup>.

Además, en una evaluación metaanalítica<sup>169</sup>, se encontraron alteraciones significativas en estudios de mentalización que incluían tareas de ToM en el TLP en comparación con controles sanos ( $d=0,36$ ; IC 95%: 0,24-0,48;  $n=31$ ;  $N=2.737$ ;  $I^2=50\%$ ). Los déficits en mentalización evaluados por autoinforme fueron más pronunciados ( $d=1,84$ ; IC 95%: 1,64-2,04;  $n=4$ ;  $N=595$ ;  $I^2=0\%$ ). Estos resultados concuerdan con un metaanálisis que halló una fuerte correlación entre los déficits de mentalización con respecto al yo, evaluados en términos de conciencia emocional o alexitimia, en el TLP en comparación con controles sanos ( $r=0,52$ ; IC 95%: 0,41-0,61;  $n=15$ )<sup>170</sup>.

Sin embargo, un metaanálisis reciente mostró evidencia del papel de la mentalización excesiva o hipermentalización en el TLP ( $r=0,26$ ; IC 95%: 0,12-0,39;  $n=10$ ), que era, sin embargo, comparable a otros trastornos mentales<sup>171</sup>. Aunque la hipermentalización puede estar relacionada con la psicopatología en general más que

con el TLP en particular, estos hallazgos sugieren que el TLP no está simplemente asociado con déficits generales en la mentalización, sino con un desequilibrio específico que puede expresarse tanto en la hipomentalización como en la hipermentalización. Esta interpretación es consistente con los resultados de investigaciones que sugieren que el TLP se asocia con un predominio de la mentalización automática, impulsada por el afecto y basada en gran medida en el exterior, con escasas posibilidades de una mentalización más controlada, cognitiva y basada en el interior, específicamente en contextos de alta excitación<sup>172</sup>. Sin embargo, se necesita más investigación longitudinal, ya que hay evidencia de que los problemas de mentalización y los rasgos de TLP interactúan recíprocamente a lo largo del tiempo, y actualmente se carece de evidencia metaanalítica de un perfil de mentalización específico en pacientes con TLP.

Un metaanálisis de 3.543 participantes<sup>173</sup> encontró que la sintomatología de TLP se asociaba con un uso menos frecuente de estrategias adaptativas de regulación emocional (es decir, reevaluación cognitiva, resolución de problemas y aceptación) y un uso más frecuente de estrategias desadaptativas (es decir, supresión, rumiación y evitación). El papel de la rumiación como estrategia disfuncional de regulación emocional en el TLP también fue confirmado por dos metaanálisis recientes<sup>174,175</sup>. Además, un metaanálisis halló una autoevaluación más fuerte de la vergüenza experimentada en comparación con los controles sanos, con una gran magnitud de efecto de  $d=1,44$  ( $n=10$ ,  $N=3.543$ )<sup>176</sup>. Sin embargo, hubo una heterogeneidad significativa y evidencia de sesgo de publicación.

Por último, hay evidencia preliminar de autoevaluación negativa<sup>159,177</sup>, falta de cooperación/confianza<sup>178,179</sup>, alteraciones en la distinción entre el yo y el otro<sup>180</sup>, interocepción alterada<sup>181</sup> y escisión<sup>179</sup> en pacientes con TLP, pero las evaluaciones metaanalíticas todavía han de confirmar estos déficits hipotéticos.

Los déficits neurocognitivos en TLP se demostraron en un metaanálisis de 207 magnitudes de efecto en dominios cognitivos, que informó de un tamaño de efecto global medio para el deterioro de las funciones neuropsicológicas en TLP en comparación con controles sanos ( $d=-0,48$ ; IC 95%: -0,58 a -0,43;  $N=9.332$ )<sup>182</sup>. Sin embargo, la heterogeneidad fue significativa. Las deficiencias más acusadas se observaron en la toma de decisiones ( $d=-1,41$ ; IC 95%: -0,91 a -1,91), memoria ( $d=-0,57$ ; IC 95%: -0,64 a -0,58) y funcionamiento ejecutivo ( $d=-0,54$ ; IC 95%: -0,64 a -0,43)<sup>198</sup>. Estos resultados están en línea con los de otros metaanálisis<sup>183,184</sup>.

En resumen, los metaanálisis apoyan un patrón complejo de alteraciones en la cognición social y la neurocognición en TLP. Los hallazgos más sólidos son deficiencias en la precisión del reconocimiento de emociones, un sesgo de atención hacia estímulos negativos, una marcada sensibilidad al rechazo tras la exclusión social, así como tras la inclusión, desequilibrios en la mentalización, regulación disfuncional de las emociones y déficits en la neurocognición. Las limitaciones son que la mayoría de metaanálisis mostraron una heterogeneidad sustancial, y los resultados a menudo no son específicos del TLP. Se requiere más investigación para desarrollar una comprensión más completa del papel de la cognición social y la neurocognición en el TLP.

## TRATAMIENTO

Como primer paso del tratamiento, a los pacientes con TLP se les debe informar sobre el diagnóstico, evolución esperada, supuestos factores de riesgo y opciones de tratamiento<sup>54</sup>. Debe

recomendarse la psicoterapia como tratamiento de primera línea, siendo la farmacoterapia un posible tratamiento coadyuvante en situaciones específicas. Deben establecerse límites claros, evitar responder a conductas provocadoras y acordar un enfoque consistente con todos los profesionales clínicos implicados, para evitar una situación en la que unos sean considerados “malos” y otros “buenos”. Si están presentes, los comportamientos que ponen en peligro la vida deben abordarse en primer lugar.

### Tratamiento de conductas que ponen en peligro la vida

Hay que dar prioridad a los comportamientos que ponen en peligro la vida (p. ej., comportamientos suicidas, de automutilación o de alto riesgo, ataques contra otros). Las intervenciones verbales implican una actitud calmada, la comprensión de la crisis desde el punto de vista de la persona, preguntas abiertas empáticas y reflexiones estimulantes sobre soluciones. Pueden utilizarse medicamentos sedantes o antipsicóticos para el tratamiento de las crisis, pero no durante más de una semana<sup>185</sup>.

Para comprender y manejar la tendencia suicida, se pueden dar las siguientes recomendaciones<sup>186,187</sup>. El terapeuta debe aclarar el peligro agudo de cometer suicidio (p. ej., si el paciente ya ha desarrollado un plan sobre cómo suicidarse; si el paciente ha realizado previamente un intento de suicidio; si el control de los impulsos está gravemente deteriorado, p. ej., por el abuso de sustancias; si falta un sistema de apoyo social; si el paciente confía en los acuerdos). A continuación, debe explorarse si existe un trastorno depresivo mayor que requiera farmacoterapia o tratamiento hospitalario. Si este no es el caso, se requiere clarificar el desencadenante de la tendencia suicida actual (p. ej., pérdida interpersonal, cambio de todo-bueno a todo-malo). El suicidio puede ser experimentado por el paciente como la solución de un problema (p. ej., detener la ansiedad, la desesperación, la soledad, el vacío o la ira). Discutir lo que hace que la vida sea intolerable puede ayudar a desplazar el foco del suicidio a las heridas de la vida. Pueden surgir otras soluciones. Centrarse en imágenes en blanco y negro de uno mismo o de otros relacionadas con la situación desencadenante puede ser útil.

Las amenazas de suicidio pueden ser utilizadas por el paciente para obligar al profesional clínico a no abandonarle (como pueden haber hecho otros). En consecuencia, el clínico puede sentirse tan impotente o enfadado como el paciente, o siendo torturado. Se recomienda al clínico que no contrarreste agresivamente, por ejemplo, intentando deshacerse del paciente (confirmando así las experiencias y expectativas del paciente). En su lugar, el clínico puede transmitir que está preocupado y trata de ayudar al paciente a reducir su presión suicida, pero que en última instancia será el paciente quien decida qué hacer. Se recomienda hacer un contrato que comprometa al paciente a no actuar según sus impulsos suicidas, sino a discutirlos en las sesiones o acudir a los servicios psiquiátricos de urgencia si siente que no puede controlar sus impulsos suicidas. Las psicoterapias basadas en la evidencia para el TLP incluyen recomendaciones detalladas sobre cómo tratar las tendencias suicidas<sup>187-189</sup> (ver más adelante).

### Farmacoterapia

Hasta el 96% de los pacientes con TLP que solicitan tratamiento reciben al menos un psicofármaco<sup>190</sup>. La polifarmacia es frecuente<sup>191,192</sup>: casi el 19% de los pacientes con TLP declaran tomar

cuatro o más fármacos psicotrópicos<sup>193</sup>. Sin embargo, ninguna clase de psicofármaco ha demostrado ser eficaz de manera consistente, y ningún medicamento ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para el TLP<sup>194</sup>.

La farmacoterapia no se recomienda para el tratamiento de ningún síntoma central del TLP, sino solo para abordar trastornos comórbidos definidos y graves como la depresión o ansiedad graves o síntomas psicóticos transitorios, y solo durante el menor tiempo posible y como tratamiento en crisis<sup>22</sup>. No obstante, debe tenerse en cuenta que solo existen unos pocos ECA centrados en el TLP con comorbilidades diferenciadas<sup>16</sup>, ya que la mayoría de los ensayos excluyeron a los pacientes con comorbilidades como el trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastornos psicóticos o trastornos relacionados con sustancias. Los síntomas a corto plazo de depresión o ansiedad que forman parte de la inestabilidad emocional del TLP y pueden estar relacionados con situaciones desencadenantes específicas no deben interpretarse erróneamente como reflejo de trastornos comórbidos. Para el insomnio en el TLP, se recomiendan consejos generales sobre la higiene del sueño sin prescripción de medicación<sup>22</sup>. Para el insomnio grave, pueden prescribirse fármacos Z (p. ej., zolpidem o eszopiclona)<sup>22</sup>. Debido a la preocupación por la dependencia, el uso de fármacos Z se recomienda solo en casos graves de insomnio, con la dosis más baja posible y durante no más de cuatro semanas<sup>195</sup>.

La tendencia al suicidio aguda o las crisis psicóticas pueden requerir medicación psicotrópica, así como la agitación grave o los estados disociativos, o las dificultades pronunciadas para controlar la agresividad. En la actualidad, no existen ECA sobre el uso de psicofármacos en las crisis manifiestas de pacientes con TLP<sup>194</sup>. Debido a la elevada comorbilidad del TLP con trastornos adictivos<sup>196,197</sup>, debe evitarse en la medida de lo posible el uso de sustancias con potencial de dependencia. Pueden preferirse anti-histamínicos sedantes (como la prometazina) o antipsicóticos de baja potencia (como la quetiapina). Cuando la crisis aguda haya remitido, debe suspenderse la medicación.

### Psicoterapia

La psicoterapia se considera el tratamiento de primera línea para el TLP<sup>22,54,198</sup>. Las directrices no recomiendan formas breves de psicoterapia que duren menos de tres meses<sup>22</sup>. Sin embargo, aunque se han desarrollado y apoyado empíricamente varios tratamientos especializados para TLP, como la terapia dialéctico-conductual (TDC), la terapia basada en la mentalización (TBM), la psicoterapia centrada en la transferencia (PCT) y la terapia de esquemas (TE), su aplicación en la práctica clínica habitual sigue siendo irregular. Si no se dispone de métodos de psicoterapia basados en la evidencia, los profesionales de la salud mental experimentados pueden aplicar la psicoeducación o la gestión de crisis<sup>26</sup>.

Ha surgido evidencia de modelos generalistas de tratamiento de pacientes con TLP, que incorporan características de tratamientos especializados basados en la evidencia, y que pueden ser llevados a cabo por clínicos experimentados sin formación en esos tratamientos<sup>199</sup>. Cabe destacar, sin embargo, que estos modelos de tratamiento, que normalmente servían como condiciones de comparación en ensayos de métodos especializados de psicoterapia, seguían manuales o directrices similares a manuales, y los terapeutas también recibían supervisión por parte de expertos<sup>200-202</sup>. Por lo tanto, como se analiza con más detalle a continuación, se requiere más investigación para establecer si los modelos generalistas son



tan eficaces como los tratamientos especializados con respecto a todos los resultados.

Se necesitan más esfuerzos para disminuir el estigma asociado al TLP tanto entre el público en general como entre los profesionales sanitarios. A menudo pasan muchos años antes de que las personas con TLP busquen ayuda y, cuando lo hacen, lamentablemente siguen encontrándose estigmatizados con respecto a la naturaleza y la posibilidad de tratamiento de sus problemas en muchos entornos sanitarios<sup>203,204</sup>.

En las siguientes secciones, se analizan los diversos métodos de psicoterapia que han demostrado ser eficaces para el TLP en ECA<sup>17,205</sup>. Para los familiares de pacientes con TLP que sufren una carga considerable, se han desarrollado métodos psicoeducativos útiles<sup>206</sup>.

### ***Terapia dialéctica conductual (TDC)***

La TDC<sup>189,207,208</sup> es una psicoterapia estructurada para pacientes ambulatorios basada en principios cognitivo-conductuales. Esta terapia es “dialéctica” en el sentido de que tanto la aceptación como el cambio se consideran necesarios para mejorar. Consta de cuatro componentes: terapia individual, entrenamiento de habilidades grupales, coaching telefónico y consultas en equipo de terapeutas.

La terapia individual la lleva a cabo el terapeuta principal del paciente. Se centra en seis áreas principales. Se explora en detalle el comportamiento parasuicida y se hace hincapié en los comportamientos de resolución de problemas, incluidas las técnicas de manejo de la angustia a corto plazo. Se abordan los comportamientos que interfieren con la terapia (p. ej., falta de adherencia, incumplimiento de acuerdos), así como los comportamientos que repercuten en la calidad de vida (p. ej., abuso de sustancias, comportamientos de alto riesgo sexual, interpersonal, legal, financiero o relacionado con la salud). Se discuten las habilidades conductuales adquiridas y se aplican a la vida diaria del paciente. La historia del trauma se aborda cuando el paciente está preparado, incluyendo el recuerdo del abuso, validación de los recuerdos, reconocimiento de emociones relacionadas con el abuso, reducción de la autculpa y estigmatización, abordaje de la negación y pensamientos intrusivos en relación con el abuso (p. ej., mediante técnicas de exposición), y reducción de la polarización o apoyo a una visión dialéctica del yo y del abusador<sup>208</sup>. El terapeuta refuerza constantemente las conductas de autorrespeto del paciente.

La formación en habilidades grupales se centra en los déficits en las habilidades conductuales, incluido el sentido inestable del yo, las relaciones interpersonales inestables, el miedo al abandono, la impulsividad y la labilidad emocional. La formación incluye cuatro módulos: atención plena, eficacia interpersonal, regulación de las emociones y tolerancia a la angustia. Las reuniones de grupo tienen lugar semanalmente durante dos horas. Los cuatro módulos se trabajan en unos seis meses. Los módulos pueden repetirse, y se recomienda el grupo de entrenamiento en habilidades durante al menos un año. Se asignan tareas a los pacientes para reforzar las habilidades. Las tarjetas de diario se utilizan para documentar el uso de las habilidades y se comentan con el terapeuta individual.

Las habilidades básicas de atención plena (mindfulness) se han adoptado de la práctica de la meditación oriental. Para abordar la impulsividad y el comportamiento impulsado por las emociones de los pacientes con TLP, se les enseña a observar y participar plenamente en el momento presente. Para combatir su tendencia

a idealizar y devaluar tanto a sí mismos como a los demás, se les enseña a centrarse en una cosa cada vez con una mentalidad sin prejuicios. Esto también evita que los pacientes rumien acontecimientos pasados y se preocupen por los futuros.

El entrenamiento en habilidades de efectividad interpersonal enseña a los pacientes a pedir lo que necesitan, a decir “no” y afrontar los conflictos interpersonales. Las habilidades de regulación de las emociones consisten en identificar y etiquetar las emociones; identificar los obstáculos para el cambio de emociones, incluyendo conductas parasuicidas; aprender a evitar situaciones vulnerables; aumentar los acontecimientos que conducen a emociones positivas; aprender a tolerar las emociones dolorosas. Las habilidades de tolerancia a la angustia incluyen técnicas para autocalmarse o distraerse, así como para transformar el dolor intolerable en sufrimiento tolerable.

El coaching telefónico puede utilizarse en momentos de crisis entre sesiones regulares. Los pacientes pueden aprender a pedir ayuda de forma adecuada y no abusiva. El refuerzo de las conductas parasuicidas se minimiza acordando que se espera que el paciente llame al terapeuta antes de llevar a cabo una conducta parasuicida, y no se le permite llamar al terapeuta durante las 24 horas siguientes a un acto de conducta parasuicida, a menos que haya lesiones que pongan en peligro su vida.

Las consultas semanales en equipo de los terapeutas forman parte integral del tratamiento, con el objetivo de supervisar la fidelidad del tratamiento, mejorar las habilidades terapéuticas y mantener la motivación de los terapeutas para trabajar con este grupo concreto de pacientes. Las consultas en equipo pueden promover la empatía y aceptación del paciente.

### ***Terapia basada en la mentalización (TBM)***

La TBM<sup>209</sup> es un tratamiento estructurado que combina psicoterapia individual y de grupo. Se centra en abordar las tendencias suicidas y las autolesiones, el procesamiento emocional y la inestabilidad relacional en pacientes con TLP, a través de un enfoque consistente en mejorar su capacidad de mentalización y aprendizaje social.

El TLP se caracteriza por desequilibrios en la mentalización, que se expresan en altos niveles de mentalización automática, impulsada por el afecto y basada en el exterior, y en la pérdida frecuente de la capacidad de mentalización equilibrada, especialmente en las relaciones interpersonales cercanas. Esto se asocia con un predominio de la vivencia del yo y de los demás en modos no mentalizantes, como: a) el modo de equivalencia psíquica (equiparar pensamientos y sentimientos con la realidad), b) el modo teleológico (reconocer solo la realidad observable como determinante de los estados mentales), y c) el modo fingido (caracterizado por una mentalización excesiva alejada de la realidad).

Se supone que estas experiencias no mentalizadas o de “yo extraño” dan lugar a sentimientos muy intensos y a menudo insoportables (p. ej., altos niveles de ira, tristeza o rechazo) y, como resultado, se tiende a exteriorizar estos sentimientos no mentalizados a través de conductas de actuación (p. ej., autolesiones, abuso de sustancias), en un intento de regularlos.

La TBM también se centra en mejorar la capacidad de confianza epistémica, es decir, la capacidad de confiar en el conocimiento transmitido por los demás y utilizar este conocimiento con fines salutogénicos (es decir, poder beneficiarse de los recursos positivos en el entorno social).

La postura terapéutica del terapeuta TBM se guía por los siguientes principios básicos: a) el manejo de la ansiedad y la excitación es fundamental en la TBM, ya que los niveles elevados de excitación conducen fácilmente a una pérdida de mentalización, mientras que los niveles bajos suelen dar lugar a un funcionamiento en modo de simulación (mentalización excesiva alejada de la realidad); b) las intervenciones se dirigen a restablecer una mentalización más equilibrada, ya que los pacientes con TLP recurren fácilmente a una mentalización automática, muy impulsada por el afecto y basada en lo externo, con poca capacidad para una mentalización más equilibrada y controlada que integre cognición y afecto, e información social basada en lo externo y en lo interno; c) el paciente y el terapeuta son iguales, compañeros de conversación que intentan reconstruir y comprender mejor lo que está ocurriendo en las relaciones interpersonales del paciente, y cómo los problemas interpersonales están asociados con los problemas que presenta el paciente; d) centrarse en la recuperación de la mentalización implica que el terapeuta se preocupa principalmente por el “cómo” de los procesos mentales, más que por el “qué” y el “por qué”; e) las respuestas contingentes y marcadas de validación emocional empática son otra característica clave de la TBM, con el objetivo de restaurar un sentido de agencia y comprensión en el paciente.

La TBM utiliza un espectro de intervenciones, entre las que se incluyen: intervenciones de apoyo (intervenciones empáticas y normalizadoras que sirven principalmente para regular la ansiedad y la excitación, y fomentar la confianza epistémica restaurando un sentido de agencia a través de experiencias de marcado reflejo); intervenciones dirigidas a la clarificación y elaboración de experiencias subjetivas; intervenciones dirigidas a restaurar la mentalización básica (p. ej., detenerse y retroceder, detenerse y explorar, detenerse y desafiarse); intervenciones dirigidas a mentalizar la relación terapéutica; intervenciones destinadas a trasladar y generalizar el conocimiento adquirido durante el proceso terapéutico a las relaciones interpersonales fuera del contexto terapéutico. Se han desarrollado y apoyado empíricamente dos tipos de TBM para el TLP: TBM intensiva ambulatoria y TBM basada en la hospitalización de día para adultos<sup>210</sup>.

La TBM incluye una fase inicial, una fase de tratamiento y una fase final o de desenlace, cada una de ellas con objetivos y estrategias específicos, directamente enraizados en la evolución de la comprensión evolutiva de la enfermedad.

La fase inicial incluye: psicoeducación proporcionada a través de un curso grupal de introducción a la TBM; formulación del caso desarrollada en colaboración con el paciente; un enfoque en el desarrollo de una alianza de tratamiento basada en la comprensión de la historia de apego del paciente; planificación de seguridad; formulación de un perfil mentalizante, es decir, la identificación de desequilibrios específicos en la mentalización, incluidos los desencadenantes de los problemas de mentalización.

La fase de tratamiento comprende estrategias generales y específicas. Las estrategias generales consisten en: estabilización de conductas de riesgo; validación empática y de apoyo para regular la ansiedad/excitación y permitir la (re)activación de la mentalización; uso de la elaboración y clarificación para fomentar la mentalización básica, particularmente de los estados altamente afectivos; un fuerte enfoque en las relaciones interpersonales y los acontecimientos que permitan la exploración de perspectivas alternativas (es decir, mentalización relacional); un enfoque en la reparación de las rupturas de alianzas. Las estrategias específicas incluyen: manejo de la impulsividad mediante la mentalización de los acontecimientos que desencadenan el comportamiento impulsivo; activación del

sistema de apego tanto en la terapia grupal como individual, lo que permite el desarrollo de la mentalización básica; vinculación de las experiencias de la terapia con la vida cotidiana, con especial atención a la exclusión/inclusión social y al rechazo; aumento de la capacidad de mentalización cuando se está bajo estrés; recuperación de la capacidad de mentalización cuando se produce una pérdida de mentalización; mentalización de las experiencias traumáticas cuando esté indicado.

La fase final se centra principalmente en las siguientes cuestiones: revisión de la terapia con un enfoque en la experiencia de la finalización tanto para el paciente como para el terapeuta; un enfoque en las cuestiones asociadas con la finalización que desencadenan preocupaciones específicas del TLP (p. ej., miedo al abandono o al rechazo); generalización de la mentalización estable y comprensión social aprendida; considerando cómo continuar el proceso terapéutico una vez finalizado.

### ***Psicoterapia centrada en la transferencia (PCT)***

La PCT representa una extensión específica de la terapia psicoanalítica para el tratamiento de individuos con trastornos de la personalidad<sup>187,211</sup>. En el marco de la teoría psicoanalítica de las relaciones objetales, los conflictos inconscientes activados en la transferencia son vistos como expresiones de relaciones objetales internalizadas conflictivas y afectivamente investidas. Los conflictos inconscientes se representan como unidades diádicas compuestas por una representación del yo en interacción con una representación de un otro significativo, enmarcadas por un estado afectivo particular. Estas estructuras diádicas llegan a ser representadas, o vividas, por el paciente en sus interacciones con el terapeuta.

En la PCT, la atención del terapeuta se centra en la exploración e interpretación de las conductas del paciente en el tratamiento que reflejan la activación de transferencias específicas, las relaciones objetales internalizadas asociadas y los conflictos que implican. La activación de las relaciones objetales internalizadas dominantes se interpreta tanto en su función defensiva, es decir, como protección contra las relaciones opuestas que intentan evitar, como en su función “impulsiva” o expresiva, como reflejo de conductas primitivas más profundas, afectivamente motivadas, que tratan de actualizarse.

En el marco de una estructura límite, el conflicto inconsciente adopta la forma de un conflicto fundamental, o escisión, entre sectores de experiencia idealizados, cargados positivamente, y sectores paranoides, cargados negativamente. Cada relación objetal internalizada puede, en diferentes momentos, servir a funciones impulsivas o defensivas. Estas relaciones objetales internalizadas, idealizadas y persecutorias se activan y luego se representan en la transferencia.

Las principales técnicas psicoanalíticas empleadas en la PCT son la interpretación, el análisis de transferencia, la neutralidad técnica y la utilización de la contratransferencia. La dominancia afectiva se refiere al material que, en la percepción del terapeuta, está más fuertemente presente y afectivamente prominente en las comunicaciones verbales y, en particular, no verbales del paciente en cualquier momento de la sesión<sup>211</sup>. La dominancia afectiva significa el área principal de conflicto actualmente activa en la sesión de terapia y, por tanto, el material que se convierte en el foco más adecuado y productivo de la intervención terapéutica.

La interpretación consiste en establecer hipótesis sobre conflictos inconscientes. Se derivan del análisis combinado del contenido de las comunicaciones del paciente, su comportamiento no verbal

y la contratransferencia dominante. Las interpretaciones se centran predominantemente, pero no exclusivamente, en la transferencia. La dominancia afectiva determina el foco de la interpretación.

El análisis de transferencia representa el principal instrumento terapéutico. Se refiere al análisis de los conflictos inconscientes activados en las relaciones diádicas entre paciente y terapeuta que replican la relación conflictiva internalizada entre el yo y los otros (“objetos”) del pasado, modificada por el contexto presente.

La neutralidad técnica es la actitud observadora del terapeuta, que mantiene una objetividad preocupada en sus intervenciones interpretativas, y se mantiene al margen de los conflictos internos activados del paciente.

La utilización de la contratransferencia se refiere a la observación continua por parte del terapeuta de sus reacciones emocionales hacia el paciente, utilizándolas para comprender más agudamente los conflictos emocionales activados en la transferencia, e interpretar la transferencia a esta luz sin comunicación directa al paciente de su propia contratransferencia.

Una etapa temprana de la PCT implica la clarificación de la representación del yo y del objeto de la relación objetal internalizada activada, su implicación afectiva predominante, la distribución de los roles del yo y del objeto al paciente y al terapeuta, y su intercambio potencial. Una etapa más avanzada implica el aprendizaje emocional del paciente de que él/ella está, en un nivel más profundo de experiencia inconsciente, identificado tanto con el yo como con el otro en relaciones internalizadas tanto idealizadas como persecutorias, con disminución en la división de los estados mentales idealizados y persecutorios. En esta etapa avanzada del tratamiento, el paciente aprende y tolera las razones para su división de relaciones polares opuestas dominadas por el amor y el odio, e integra los conceptos de su yo y los respectivos conceptos del otro significativo. Se logra la normalización de la identidad personal y se desarrolla una capacidad realista de relación con los otros significativos. La modulación de los estados afectivos puede evolucionar a un mayor control afectivo y una mayor capacidad de inversión no conflictiva en el trabajo y la profesión, el amor y el sexo, y las relaciones sociales gratificantes.

### **Terapia de esquemas (TE)**

La TE<sup>212,213</sup> se basa en enfoques cognitivo-conductuales, psicodinámicos, centrados en el apego y las emociones. Aborda cuatro esquemas vitales disfuncionales característicos del TLP: el niño abandonado/abusado; el niño enfadado/impulsivo; el protector desapegado; y el progenitor punitivo. Además, se asume cierta presencia del adulto sano. El desarrollo del adulto sano es uno de los objetivos de la TE, encarnado primero en el terapeuta e internalizado por el paciente durante el proceso terapéutico.

El modo de niño abandonado/abusado se caracteriza por sentirse aislado, perdido, no querido y frenético, obsesionado con encontrar una figura parental que cuide de él/ella. Este modo se considera un estado central del paciente con TLP. La TE recomienda al terapeuta imaginar a los pacientes con TLP funcionando como un niño pequeño.

En el modo de niño enfadado/impulsivo, el paciente expresa rabia por el maltrato y las necesidades emocionales insatisfechas. Este modo se activa en situaciones de abandono, privación o maltrato real o percibido. Trágicamente, este modo hace aún menos probable que se satisfagan las necesidades del paciente. Además, el progenitor punitivo puede activarse y castigar al niño enfadado.

Los arrebatos de ira pueden ir seguidos de cortes u otras formas de autocastigo.

En el modo protector desapegado, el paciente evita invertir emocionalmente en personas o actividades; puede sentirse insensible o vacío, retraerse socialmente, fantasear en exceso o buscar estimulación o distracción. Este modo interfiere con el progreso terapéutico.

El modo progenitor punitivo representa la identificación del paciente con una figura parental abusiva. Al interiorizar esta figura, el maltrato interior continúa. En este modo, los pacientes se sienten “malvados” o “sucios” y pueden adoptar conductas parasuicidas. El terapeuta ayuda al paciente a reconocer esta parte de sí mismo y le da un nombre descriptivo (p. ej., “tu padre castigador”). De este modo, el paciente puede lograr cierto distanciamiento de esta parte de sí mismo y puede defenderse.

Cuatro procesos se consideran mecanismos centrales del cambio en la TS: la “re-paternidad limitada”, el trabajo centrado en las emociones, la reestructuración cognitiva y la educación, y la ruptura de patrones conductuales. La “re-paternidad limitada” se considera el mecanismo de cambio más importante<sup>235</sup>. Los terapeutas intentan compensar los déficits en la crianza que los pacientes con TLP experimentaron durante su infancia, manteniendo al mismo tiempo los límites profesionales. Actúan de forma cálida y comprensiva, proporcionando seguridad, estabilidad y aceptación. Pueden mostrarse a sí mismos si creen que será beneficioso para los pacientes. Proporcionan a los pacientes su número de teléfono particular para que lo utilicen en caso de crisis, conceden tiempo extra para las sesiones y mantienen sesiones telefónicas e intercambio de correos electrónicos cuando sea necesario. A los pacientes que tienen problemas relacionados con la separación y el abandono pueden proporcionarles llamadas de control, tarjetas didácticas u otros objetos de transición.

La TE utiliza técnicas centradas en las emociones, como el trabajo con imágenes, los diálogos y la redacción de cartas. Se pide a los pacientes que mencionen imágenes y recuerdos de situaciones difíciles que vivieron en el pasado. El terapeuta puede entrar en las escenas de la infancia, y proteger y apoyar al niño abandonado/maltratado, actuando como el adulto sano. Después de que el terapeuta lo haya hecho, el paciente asume el papel de adulto sano, entrando en la imagen y protegiendo al modo niño. Los recuerdos traumáticos se trabajan más lentamente y solo con el permiso del paciente. La TE utiliza diálogos entre terapeuta y paciente para nutrir al niño abandonado, proteger al niño maltratado y luchar contra el padre punitivo. Estos diálogos pueden realizarse en imágenes o mediante el trabajo con la silla Gestalt. Esto último ayuda a localizar las voces punitivas fuera del paciente. Mediante el juego de roles, el terapeuta ayuda al paciente a reforzar su modo adulto sano. Como tercera técnica, los terapeutas animan a los pacientes a escribir una carta a quienes los han maltratado en la que expresen sus sentimientos y necesidades. Las cartas no están pensadas para ser enviadas.

Las técnicas cognitivas utilizadas en la TE incluyen la educación y la reestructuración cognitiva. Se enseña a los pacientes las necesidades y emociones normales. Así, el terapeuta valida el derecho del paciente a que se satisfagan estas necesidades, al tiempo que le enseña a negociar los deseos de forma recíproca, respetando a los demás. Esto se aplica a las emociones y, específicamente, a la ira. Sin embargo, se enseña a los pacientes a expresar adecuadamente sus emociones, sin utilizar un pensamiento de “blanco y negro”. Además, se enseña a los pacientes a no culparse por los contratiempos durante la terapia.

Por último, se orienta a los pacientes para que generalicen a la vida exterior lo que han aprendido durante las sesiones. Para ello, pueden utilizarse técnicas conductuales tradicionales, como el entrenamiento de relajación, entrenamiento de asertividad, control de la ira, estrategias de autocontrol o exposición graduada. También pueden utilizarse tarjetas didácticas o diálogos. Los terapeutas y los pacientes identifican los comportamientos más graves como objetivos de cambio. Se pueden utilizar ejercicios *in vivo* para refutar expectativas distorsionadas, por ejemplo, que otros actúen como padres castigadores. En las sesiones pueden utilizarse juegos de rol y ensayos conductuales.

La TE incluye tres fases: vinculación y regulación emocional, cambio de modo de esquema y desarrollo de la autonomía.

La fase de vinculación y regulación emocional tiene como objetivo establecer una relación con el terapeuta que sea un antídoto a la abusiva o punitiva que el paciente experimentó de niño. De este modo se crea un “entorno de contención”<sup>214</sup>, un lugar seguro para el paciente. A continuación, se exploran las experiencias de la infancia y adolescencia. Durante estas exploraciones, se mantiene al paciente en el modo de niño abandonado/maltratado, para permitirle vivir una nueva experiencia relacional. El paciente comienza a internalizar la experiencia con el terapeuta como un padre sano. La ira puede expresarse, pero de forma controlada, para evitar que resulte contraproducente. Se activan todas las necesidades y anhelos del paciente que han quedado insatisfechos, permitiendo al terapeuta llevar a cabo una conducta de re-paternidad limitada.

Mientras trabaja en el cambio de modos de esquemas, el terapeuta mantiene una relación con el niño abandonado/maltratado. El terapeuta elogia al paciente y le llama “generoso, cariñoso, inteligente, sensible, creativo, empático, apasionado o leal”<sup>215, p.335</sup>, reeducando al paciente. El modo de padre punitivo puede activarse y el paciente puede rechazar estas afirmaciones.

Si el paciente se siente lleno de ansiedad y emociones dolorosas, podría activarse el modo protector desapegado. Se trata de un mecanismo de supervivencia desarrollado por el paciente, pero que puede interferir en el proceso terapéutico. Cuando surge en el proceso terapéutico, se identifica este modo y se discuten sus beneficios y costes. La situación puede abordarse ajustando cuidadosamente la intensidad y frecuencia del trabajo afectivo. Además,

puede considerarse el uso de medicación para reducir la intensidad de los afectos.

En la fase final del tratamiento, el terapeuta desplaza la atención de la re-paternidad dentro de la relación terapéutica al desarrollo de la independencia fuera de las sesiones. La atención se centra en las relaciones interpersonales y en el sentido de identidad. Se exploran las relaciones para ver cómo interactúan los distintos modos. En cuanto al desarrollo del sentido de identidad, el terapeuta y el paciente trabajan juntos para explorar lo que resuena con el paciente.

### Eficacia de la psicoterapia en el TLP

Un metaanálisis que agregaba las magnitudes de efecto logradas por la psicoterapia en comparación con el tratamiento habitual en TLP arrojó una DME global de -0,52 (IC 95%: -0,70 a -0,33; n=22; N=1.244), que corresponde a una reducción clínicamente relevante de la gravedad de los síntomas<sup>17</sup> (Tabla 5). Así pues, la psicoterapia del TLP se encuentra entre los pocos tratamientos para trastornos mentales comunes que logran magnitudes de efecto medianas o grandes en comparación con el tratamiento habitual<sup>217</sup>. Para las autolesiones (DME=-0,32; IC 95%: -0,49 a -0,14; n=13; N=616), los resultados relacionados con el suicidio (DME=-0,34; IC 95%: -0,57 a -0,11; n=13; N=666) y el funcionamiento psicosocial (DME=-0,45; IC 95%: -0,68 a -0,22; n=22; N=1.314), la psicoterapia también fue significativamente superior al tratamiento habitual, pero con evidencia de baja calidad y magnitudes de efecto por debajo de la relevancia clínica<sup>17</sup>. No hay evidencia de que la psicoterapia se asocie a mayor tasa de acontecimientos adversos graves en comparación con el tratamiento habitual (cociente de riesgos, RR=0,86; IC 95%: 0,14-5,09; n=4; N=571; p=0,86)<sup>17</sup>. Se observó que los métodos genéricos de psicoterapia (p. ej., tratamiento psiquiátrico general, tratamiento clínico estructurado, terapia centrada en el cliente, tratamiento en equipo supervisado) eran inferiores a las psicoterapias especializadas como la TDC, TBM o TE<sup>216</sup>.

Para los principales tipos de psicoterapia basada en la evidencia, las magnitudes de efecto conseguidas en comparación con el tratamiento habitual en pacientes con TLP no difieren sig-

**Tabla 5** Evidencia metaanalítica de la eficacia de las psicoterapias vs. el tratamiento habitual para el trastorno límite de la personalidad (TLP).

	n	N	Resultado	DME (IC 95%)
Principales formas de psicoterapia vs. TAU <sup>17</sup>	22	1.244	Gravedad de los síntomas de TLP	-0,52 (-0,70 a -0,33)
	13	616	Autolesiones	-0,32 (-0,49 a -0,14)
	13	666	Resultados relacionados con el suicidio	-0,34 (-0,57 a -0,11)
	22	1.314	Funcionamiento	-0,45 (-0,68 a -0,22)
Terapia dialéctica conductual vs. TAU <sup>17</sup>	3	149	Gravedad de los síntomas de TLP	-0,60 (-1,05 a -0,14)
	7	376	Autolesiones	-0,28 (-0,48 a -0,07)
	6	225	Funcionamiento	-0,36 (-0,69 a -0,03)
Terapias psicodinámicas vs. TAU <sup>228</sup>	4	213	Gravedad de los síntomas de TLP	-0,65 (-0,99 a -0,32)
	5	354	Resultados relacionados con el suicidio	-0,67 (-1,13 a -0,20)
	5	392	Funcionamiento	-0,57 (-1,04 a -0,10)

Las principales formas de psicoterapia son la terapia dialéctica conductual, las terapias psicodinámicas, la terapia cognitivo-conductual, la terapia de esquemas y la terapia de aceptación y compromiso. Las terapias psicodinámicas incluyen la terapia basada en la mentalización, la terapia centrada en la transferencia y la terapia dinámica deconstructiva. DME, diferencia de medias estandarizada; TAU, tratamiento habitual.

nificativamente<sup>17</sup>. Esto se aplica a la gravedad de los síntomas ( $X^2=6,88$ ;  $df=4$ ;  $p=0,14$ ;  $I^2=41,8\%$ ) y al funcionamiento psicosocial ( $X^2=0,67$ ;  $df=3$ ;  $p=0,88$ ;  $I^2=0\%$ ). El metaanálisis de redes más reciente confirmó la falta de diferencias significativas entre las psicoterapias especializadas en la reducción de la gravedad de los síntomas de TLP, con solo dos excepciones: TE fue superior a TDC (DME=0,72; IC 95%: 0,03-1,41) y a la terapia cognitivo-conductual (TCC) (DME=0,90; IC 95%: 0,12-1,69)<sup>216</sup>. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que algunas de estas diferencias se basaban solo en unos pocos ensayos<sup>216</sup>. Entre TDC, PCT y TBM, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la gravedad de los síntomas de TLP, con magnitudes de efecto pequeñas entre los grupos<sup>216</sup>. Para la conducta suicida no se encontraron diferencias en la eficacia entre las psicoterapias especializadas<sup>216</sup>.

Con respecto a los tipos individuales de psicoterapia, la mayoría de los estudios están disponibles para la TDC<sup>17</sup>. La TDC alcanzó una magnitud de efecto media clínicamente significativa en comparación con el tratamiento habitual para la gravedad del TLP (DME=-0,60; IC 95%: -1,05 a -0,14;  $n=3$ ;  $N=149$ ;  $I^2=42\%$ ). Logró magnitudes de efecto pequeñas y clínicamente no significativas para las autolesiones (DME=-0,28; IC 95%: -0,48 a -0,07;  $n=7$ ;  $N=376$ ;  $I^2=0\%$ ) y el funcionamiento psicosocial (DME=-0,36; IC 95%: -0,69 a -0,03;  $n=6$ ;  $N=225$ ;  $I^2=31\%$ )<sup>17</sup>. En estos estudios, la TDC tuvo una duración de 2,5 a 12 meses<sup>17</sup>. Un ECA reciente mostró que la TDC de 6 meses de duración no era inferior a la TDC de 12 meses con respecto a la autolesión (resultado primario), así como a la psicopatología general y las habilidades de afrontamiento, en el seguimiento de 24 meses<sup>218</sup>. No hubo diferencias en las tasas de abandono entre los tratamientos. Una forma más breve de TDC puede reducir las barreras de acceso al tratamiento.

Para las terapias psicodinámicas en TLP, existen actualmente 10 ECA (5 para TBM<sup>25,219-222</sup>, 3 para PCT<sup>200,223,224</sup>, y 4 para otros métodos, como la terapia dinámica deconstructiva<sup>201,225-227</sup>). En estos ECA, la terapia psicodinámica se comparó con el tratamiento habitual o con otros tratamientos activos. Tuvo una duración de 5-24 meses, excepto un estudio, en el que tuvo una duración de 3 años<sup>224</sup>. Un metaanálisis en el que se compararon las terapias psicodinámicas con el tratamiento habitual mostró magnitudes de efecto medias a favor de las primeras para los síntomas centrales de TLP ( $g=-0,65$ ; IC 95%: -0,99 a -0,32;  $n=4$ ;  $N=213$ ;  $I^2=15,4\%$ ), resultados relacionados con el suicidio ( $g=-0,67$ ; IC 95%: -1,13 a -0,20;  $n=5$ ;  $N=354$ ;  $I^2=40,1\%$ ) y funcionamiento psicosocial ( $g=-0,57$ ; IC 95%: -1,04 a -0,10;  $n=5$ ;  $N=392$ ;  $I^2=60,1\%$ ), con heterogeneidad baja o moderada<sup>228</sup>. Las magnitudes de efecto fueron clínicamente significativas, excepto para el funcionamiento. Este metaanálisis no mostró diferencias significativas en la eficacia entre las terapias psicodinámicas y otras psicoterapias activas, incluidas TDC y TE ( $g=0,05$ ; IC 95%: -0,52 a 0,62;  $n=4$ ;  $N=394$ ;  $I^2=64\%$ ). La exclusión de un caso atípico<sup>224</sup> redujo la heterogeneidad ( $g=-0,08$ ; IC 95%: -0,55 a 0,39;  $n=3$ ;  $N=308$ ;  $I^2=19\%$ ).

Debido al número limitado de ECA, no se dispone de metaanálisis centrados específicamente en las magnitudes de efecto entre grupos con TE<sup>229</sup>. El metaanálisis más reciente sobre psicoterapia para TLP incluyó solo tres ECA de TE<sup>216</sup>. Como se ha señalado anteriormente, en la reducción de los síntomas de TLP, se observó que TE era superior a TDC y TCC, pero no a TBM ni PCT<sup>216</sup>. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, debido al número limitado de ECA en los que se basaron. Con respecto a los estudios individuales, un ECA grande ( $N=495$ ) mostró que la TE combinada individual y grupal era superior tanto al trata-

miento habitual ( $d=1,14$ ; IC 95%: 0,57-1,71;  $p<0,001$ ) como a la TE predominantemente grupal ( $d=0,84$ ; IC 95%: 0,09-1,59;  $p=0,03$ ) en la reducción de la gravedad de los síntomas de TLP, con magnitudes de efecto grandes<sup>230</sup>. La TE predominantemente grupal no fue superior al tratamiento habitual ( $d=0,30$ ; IC 95%: -0,29 a 0,89;  $p=0,32$ )<sup>230</sup>. Ambos tratamientos se administraron durante un período de dos años, con TE combinada individual y grupal de 124 sesiones y un tratamiento predominantemente grupal de 122-135 sesiones. Otro ECA halló que TE era superior a PCT<sup>224</sup>. Sin embargo, estos resultados se han discutido críticamente en relación con la cuestión de si la PCT se aplicó adecuadamente<sup>231,232</sup>. En un estudio piloto, la TE breve (20 sesiones) no resultó ser superior al tratamiento habitual<sup>233</sup>.

La investigación sobre la psicoterapia para el TLP tiene varias limitaciones. El número de estudios es todavía relativamente limitado y la calidad de la evidencia es moderada<sup>17</sup>. En muchos estudios, el riesgo de sesgo fue elevado<sup>17,205</sup>, lo que posiblemente infló las magnitudes de efecto<sup>205</sup>. Las tasas de abandono son elevadas<sup>234</sup> y difieren considerablemente entre los estudios<sup>235</sup>. Además, se ha observado que los efectos del tratamiento son inestables en los seguimientos<sup>17,205</sup>. En cuanto al sesgo de publicación que afecta a los resultados, los resultados son heterogéneos<sup>17,205</sup>. Además, las tasas de falta de respuesta varían considerablemente entre estudios y tratamientos, lo que también puede deberse en parte a las diferentes definiciones de respuesta utilizadas<sup>23</sup>. En el caso de la psicoterapia aislada, la falta de respuesta fue, en promedio, del 48,8%<sup>23</sup> cuando la definición de respuesta requería dejar de cumplir los criterios de TLP o un cambio de la sintomatología del TLP por debajo de un umbral (p. ej., reducción del 50% o del 25%)<sup>23</sup>. La tasa media de falta de respuesta fue similar para las terapias TDC (47%), TE (42%) y terapia psicodinámica (42%)<sup>23</sup>. Para el tratamiento habitual, fue del 64%<sup>23</sup>. Así pues, la proporción de no respondedores es considerable, y es necesario seguir mejorando la psicoterapia.

Existe evidencia limitada de que la psicoterapia para el TLP también es eficaz en condiciones reales. Por ejemplo, más de una docena de estudios naturalistas han mostrado que la TBM se asocia con mejoras clínicamente significativas en los síntomas de TLP, síntomas psiquiátricos generales, tendencias suicidas y autolesiones<sup>236</sup>. En el caso de la PCT, un estudio naturalista informó de una tasa de remisión del 58%, así como mejoras en la gravedad de los síntomas de TLP y en el funcionamiento ( $N=19$ )<sup>237</sup>. En un tratamiento hospitalario que combinó PCT con módulos de entrenamiento en habilidades de TDC, se observaron mejoras significativas en la difusión de la identidad y en los síntomas ( $N=32$ )<sup>238</sup>. En otro estudio naturalista, tanto la TDC ( $N=25$ ) como la psicoterapia dinámica deconstructiva ( $N=27$ ) lograron reducciones significativas de los síntomas de TLP, depresión y discapacidad a los 12 meses de tratamiento<sup>239</sup>. Esto no fue así en una condición de tratamiento habitual no aleatorizada ( $N=16$ ). Un estudio naturalista no encontró diferencias en los resultados entre TBM y TDC tras 12 meses de tratamiento<sup>240</sup>.

### **Psicoterapia en adolescentes**

Una reciente revisión Cochrane concluyó que los pacientes adolescentes con TLP sí se benefician de la psicoterapia, pero en menor medida que los pacientes adultos<sup>17</sup>. Los tratamientos específicos del trastorno, como la TDC, PCT y TBM, se han adaptado a los adolescentes. Los estudios suelen incluir pacientes jóvenes con TLP subumbral y utilizan diseños de estudio naturalistas o incluso

híbridos con asignación aleatoria en un entorno naturalista. En estos estudios, las altas tasas de deserción son bastante comunes.

No obstante, se dispone de algunos estudios razonablemente sólidos sobre intervenciones psicoterapéuticas para adolescentes con TLP. En una investigación cuasi-experimental se comparó la TDC (N=29) con el tratamiento habitual (N=82) en adolescentes suicidas ambulatorios que también cumplían los criterios del DSM-IV para TLP<sup>241</sup>. El grupo TDC tuvo significativamente menos ingresos hospitalarios, pero no se encontraron diferencias en los intentos de suicidio. En un ensayo controlado aleatorizado noruego de 77 adolescentes con autolesiones recientes y repetitivas, se comparó la TDC (N=39) con el tratamiento habitual mejorado (N=38)<sup>242</sup>. Los participantes cumplían al menos dos criterios del DSM-IV para TLP más el criterio autodestructivo, o al menos un criterio del DSM-IV para TLP más al menos dos criterios por debajo del umbral. Los autores hallaron que la TDC era superior al tratamiento habitual mejorado. La primera siguió siendo superior en la reducción de autolesiones, pero no en otros resultados (incluidos los síntomas de TLP), durante un periodo de seguimiento de 52 semanas<sup>243</sup>. En el caso de la TDC, un metaanálisis reciente que incluyó 5 ECA y 3 ensayos clínicos controlados informó de una magnitud de efecto medio en comparación con los grupos de control ( $g=-0,44$ ; IC 95%:  $-0,81$  a  $-0,07$ ;  $n=7$ ;  $I^2=80\%$ ) en la reducción de autolesiones, y una magnitud de efecto pequeño ( $g=-0,31$ ; IC 95%:  $-0,52$  a  $-0,09$ ;  $n=6$ ;  $I^2=44\%$ ) en la reducción de la ideación suicida<sup>244</sup>.

El tratamiento de la identidad del adolescente (TIA)<sup>245</sup> integra elementos conductuales con la PCT. En un estudio naturalista, 60 adolescentes con diagnóstico de TLP o de patología subumbral de TLP recibieron TDC o TIA<sup>246</sup>. Ambos tratamientos mejoraron significativamente los síntomas de TLP, la depresión y el funcionamiento psicosocial y de la personalidad. En general, se observó que TIA no era inferior a TDC e incluso era más eficaz para reducir los síntomas de TLP.

La PCT se evaluó en un entorno naturalista de clínica de día<sup>247</sup>. Se administró PCT o el tratamiento habitual a 120 adolescentes con trastornos de la personalidad (TLP en su mayoría). A diferencia del grupo con tratamiento habitual, los pacientes tratados con PCT mostraron una reducción significativa de las autolesiones.

Se comparó TBM con el tratamiento habitual en 80 adolescentes que mostraban conductas autolesivas y depresión comórbida, de los cuales el 73% cumplía los criterios de TLP. TBM fue más eficaz que el tratamiento habitual para reducir las autolesiones y la depresión<sup>248</sup>. También se informó de una reducción de los rasgos de TLP tras finalizar la TBM.

Se examinó la eficacia del método psicoanalítico-interaccional (PiM) en un entorno hospitalario<sup>249</sup>. Este ECA incluyó 66 adolescentes con diagnóstico primario de un trastorno mixto de la conducta social y las emociones (F92 según la CIE-10) en comparación con un grupo de control mixto (lista de espera y tratamiento habitual). El diagnóstico F92 de la CIE-10 se utilizó como indicador de las características del TLP. La muestra estaba formada por pacientes con trastornos graves y altas tasas de comorbilidad. Los pacientes del grupo de tratamiento presentaron una tasa de remisión significativamente mayor (OR=26,41;  $p<0,001$ ) y una mejoría significativamente mayor en los problemas de conducta y los puntos fuertes. A los seis meses de seguimiento, los efectos del tratamiento se mantuvieron estables. En un análisis posterior se evaluó a 28 adolescentes que cumplían los criterios diagnósticos del DSM-IV para TLP y que habían iniciado tratamiento hospitalario<sup>250</sup>. Al final del tratamiento, el 39,3% de estos pacientes ya

no cumplían los criterios diagnósticos y, por tanto, se clasificaron como recuperados.

Sin embargo, una reciente revisión sistemática y metaanálisis de la psicoterapia para adolescentes con TLP o rasgos de TLP<sup>251</sup>, que incluía 10 ECA con un alto riesgo de sesgo y muy baja calidad, halló que solo unos pocos ensayos demostraban la superioridad de la intervención sobre la condición de control. Por tanto, los autores afirmaron que es difícil extraer conclusiones sobre la eficacia de la psicoterapia en adolescentes con TLP, y que se necesitan más estudios de alta calidad con muestras más grandes.

## CONTROVERSIAS

### Problemas de diagnóstico

Una primera cuestión debatida es si el TLP debe considerarse un trastorno independiente (“ha habido una notable ausencia de evidencia científica sólida de que se trate de un síndrome unificado”<sup>19,p.394</sup>). De hecho, se observó que los criterios de TLP mostraban una carga elevada solo en un factor de patología general de la personalidad, mientras que otros trastornos de la personalidad mostraban cargas tanto en el factor general como en uno específico, o en gran medida solo en un factor específico<sup>62</sup>.

Además, el TLP ha sido criticado por su falta de estabilidad en estudios con seguimientos a largo plazo, asociándose algunos síntomas típicos del TLP a una mayor estabilidad que otros<sup>252-254</sup>. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con TLP que conservan el diagnóstico de trastorno de la personalidad en un seguimiento de 2 años (44%) no es sustancialmente diferente del de pacientes con trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo (40%), esquizotípico (39%) y evitativo (50%)<sup>252</sup>. Además, la disminución de la proporción de criterios cumplidos en el curso del tiempo no difiere significativamente entre los distintos trastornos de la personalidad<sup>252</sup>.

Algunos autores han argumentado que el alto solapamiento con el factor general de la patología de la personalidad, y la experiencia intrínseca del yo y la disfunción interpersonal, sugieren que los criterios de TLP reflejan deficiencias generales en el funcionamiento de la personalidad más que un trastorno de personalidad distinto<sup>60,62</sup>. Esta noción es coherente con el concepto de organización límite de la personalidad de Kernberg<sup>3,255</sup>, y es compatible con el modelo dimensional de los trastornos de personalidad del DSM-5 y CIE-11<sup>35,60</sup>.

Otra cuestión crítica es el número de criterios que deben cumplirse para poder asignar un diagnóstico de TLP. Un paciente con sentimientos intensos de vacío, relaciones interpersonales muy inestables, alteración grave de la identidad y autolesiones, por ejemplo, puede no cumplir los criterios diagnósticos debido a que le falta un quinto criterio, a pesar del grave deterioro del funcionamiento. Además, con 5 de los 9 criterios requeridos para el diagnóstico, hay 256 formas posibles de cumplir los criterios del DSM-5 para el TLP<sup>39</sup>, lo que indica una considerable heterogeneidad entre los pacientes con TLP. Esta heterogeneidad representa un reto para la investigación sobre etiología y tratamiento<sup>38</sup>.

Otro argumento crítico se refiere al hecho de que las características clínicas típicas del TLP están bien representadas en el sistema CIE-11, con su enfoque en dos pasos que consiste, en primer lugar, en asignar un diagnóstico central de trastorno de la personalidad (leve, moderado, grave) basado, entre otros, en el funcionamiento



personal e interpersonal; y, en segundo lugar, en la especificación a través de dimensiones de rasgos, entre las que destacan la afectividad negativa (p. ej., labilidad emocional, ansiedad), la desinhibición (p. ej., conducta temeraria, impulsividad) y la disocialidad (p. ej., hostilidad, agresividad)<sup>21,35</sup>. Por otro lado, los defensores de un modelo categórico subrayan que el TLP es un diagnóstico clínicamente útil y uno de los mejor investigados, especialmente en lo que respecta al desarrollo y comprobación de intervenciones psicoterapéuticas<sup>254</sup>. Además, se argumentó que algunos de los conceptos más importantes relacionados con nuestra comprensión de los trastornos mentales y la psicopatología —como la mentalización y su neurobiología, el trauma y la dinámica de las relaciones— han sido estimulados por la investigación sobre TLP<sup>256-258</sup>.

La decisión final de incluir un “especificador límite” en la CIE-11 estuvo precedida de intensos debates y controversias<sup>19</sup>. Esta decisión se ha considerado un compromiso político y práctico para reforzar la aceptación del nuevo sistema<sup>19,21</sup>. Teniendo en cuenta que hay mucha investigación y financiación en curso relacionadas con el TLP, y que varias carreras académicas se han construido sobre su investigación y tratamiento, es probable que su abolición se haya considerado demasiado trascendental. Además, es probable que el nuevo sistema, que incluye ambas opciones, dé lugar a interesantes opciones de investigación (p. ej., estudiar formas más leves de trastorno de la personalidad en combinación con dominios límite típicos, o comparar el modelo antiguo vs. el nuevo)<sup>21</sup>.

## Problemas de tratamiento

Algunos metaanálisis sugieren diferencias limitadas en la eficacia entre tratamientos especializados y no especializados para el TLP, particularmente en el seguimiento a largo plazo y cuando se controla el sesgo de publicación<sup>205</sup>. Esto ha llevado a algunos autores y directrices a concluir que los tratamientos no especializados pueden ser tan eficaces como los especializados<sup>199</sup>. Por supuesto, los tratamientos no especializados pueden tener la ventaja de ser más rentables y, por tanto, la posibilidad de aumentar en gran medida el acceso a una psicoterapia eficaz para los pacientes con TLP. Sin embargo, como se ha señalado, varios metaanálisis han encontrado diferencias clínicamente significativas en la eficacia entre tratamientos especializados y no especializados para el TLP<sup>17,216</sup>. Además, los tratamientos no especializados evaluados en ensayos clínicos suelen estar manualizados, y los profesionales clínicos reciben formación y supervisión sobre el enfoque, por lo que a menudo puede que no sean tratamientos verdaderamente “no especializados”.

Debido a sus problemas de autoconcordancia y confianza en los demás, los pacientes con TLP podrían ser particularmente sensibles y receptivos a los tratamientos que ofrecen coherencia, consistencia y continuidad<sup>24</sup>. Esta suposición también se ve confirmada por estudios que sugieren que las magnitudes de efecto de los tratamientos especializados para TLP disminuyen considerablemente cuando se ofrecen en condiciones subóptimas<sup>259</sup>. Además, algunos estudios sugieren que los tratamientos especializados pueden ser particularmente más eficaces que los no especializados en los pacientes más complejos<sup>260,261</sup>. Por último, la efectividad de los tratamientos “no especializados” evaluados en ECA ha aumentado drásticamente con el tiempo, lo que sugiere que han incorporado cada vez más principios efectivos de tratamientos “especializados” o que, al menos, han discontinuado el uso de prácticas iatrogénicas como intervenciones exploratorias y de apoyo no focalizadas<sup>24</sup>.

Aunque son necesarias más investigaciones sobre la rentabilidad de los tratamientos especializados y no especializados, y su aplicación en la atención clínica habitual, para investigar los supuestos anteriores, la buena noticia es que existe una convergencia creciente entre los distintos enfoques terapéuticos en lo que respecta a prácticas efectivas en pacientes con TLP.

## CONCLUSIONES

El TLP es un trastorno mental frecuente, asociado a un considerable deterioro funcional, un uso intensivo de tratamientos y elevados costes sociales. El constructo de TLP es internamente consistente y más homogéneo de lo que a menudo se supone<sup>262</sup>. Sin embargo, sigue siendo controvertido si el TLP está mejor representado por un enfoque categórico o dimensional<sup>19</sup>. Se requieren futuras investigaciones para aclarar esta cuestión. Esto también es válido para la elucidación de los factores de riesgo, los fundamentos neurobiológicos y el papel de la cognición social y la neurocognición en el trastorno.

Con respecto al tratamiento del TLP, actualmente solo se recomienda la farmacoterapia para los trastornos mentales comórbidos graves y definidos y para el tratamiento a corto plazo de las crisis. La psicoterapia ha demostrado ser eficaz en el TLP<sup>17</sup> y se recomienda como tratamiento de primera línea<sup>22</sup>. Con respecto a los diferentes tipos de psicoterapia, actualmente no hay evidencia fiable de que un método sea superior a otros<sup>17,216</sup>. Algunas diferencias en la eficacia de las que se ha informado recientemente se basan en unos pocos ensayos<sup>216</sup>. Como limitación, las tasas de falta de respuesta y de recaída son relativamente elevadas<sup>23</sup>. Por lo tanto, es necesario seguir mejorando la psicoterapia.

Se recomienda que los futuros estudios de psicoterapia en TLP se centren en pacientes con riesgo de falta de respuesta y en mejorar los efectos a largo plazo, así como en reducir las conductas autolesivas y la ideación suicida<sup>263</sup>. Teniendo en cuenta la elevada tasa de abandonos<sup>234</sup>, otro foco de atención deberían ser los pacientes que interrumpen prematuramente el tratamiento. Estudiando los abandonos, los investigadores pueden aprender qué aspectos de un tratamiento son percibidos por los pacientes como no beneficiosos o incluso perjudiciales, y de qué manera pueden mejorarse los tratamientos. Así pues, los pacientes que abandonan un tratamiento pueden aportar información importante<sup>264</sup>.

Como otra limitación, se observó que la calidad de los estudios de psicoterapia era moderada<sup>17,216</sup>. Se necesitan más estudios de alta calidad, tanto en adultos como en adolescentes. Teniendo en cuenta el cambio de los conceptos categóricos a los dimensionales<sup>20</sup>, la investigación sobre la psicoterapia del TLP (y de los trastornos de la personalidad en general) debe tener en cuenta las medidas dimensionales de los resultados (p. ej., Escala de Nivel de Funcionamiento de la Personalidad<sup>27</sup>), así como los rasgos de personalidad. Es necesario investigar el tratamiento de los trastornos de la personalidad (graves) definidos dimensionalmente<sup>265</sup>.

Además, se necesitan comparaciones directas de alta calidad de las principales formas de psicoterapia con una potencia estadística suficiente, implementación adecuada del tratamiento y control de sesgos, y lealtad de los investigadores. Estos ensayos también pueden examinar los presuntos mecanismos de cambio. Para estas comparaciones directas, es necesario incluir a los defensores de cada enfoque en igualdad de condiciones (colaboración entre adversarios)<sup>266</sup>. Se anima a las organizaciones financiadoras a apoyar estos ensayos comparativos, ya que pueden ser nece-

sarias muestras grandes para detectar diferencias pequeñas, pero clínicamente significativas, lo que implica considerables costes de estudio. Dado que las diferencias de eficacia entre los principales enfoques psicoterapéuticos no parecen ser sustanciales a nivel de grupo<sup>17,216</sup>, identificar qué funciona para quién al parecer es una estrategia prometedora. El metaanálisis de datos de participantes individuales puede ser útil a este respecto<sup>216</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a J.R. Keefe por proporcionar los datos sobre TLP solo del metaanálisis de Barber et al.

## BIBLIOGRAFÍA

- Stern A. Psychoanalytic investigation and therapy in the borderline group of neuroses. *Psychoanal Q* 1938;7:467-89.
- Knight RP. Borderline states. *Bull Menninger Clin* 1953;17:1-12.
- Kernberg OF. Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc* 1967;15:641-85.
- Gunderson JG. Borderline personality disorder: ontogeny of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 2009;166:530-9.
- Grinker R, Webble B, Drye R. The borderline syndrome. A behavioral study of ego-functions. New York: Basic Books, 1968.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
- Spitzer RL, Endicott J, Gibbon M. Crossing the border into borderline personality and borderline schizophrenia. The development of criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:17-24.
- Gunderson JG, Kolb JE. Discriminating features of borderline patients. *Am J Psychiatry* 1978;135:792-6.
- Gunderson JG, Singer MT. Defining borderline patients: an overview. *Am J Psychiatry* 1975;132:1-10.
- Kolb JE, Gunderson JG. Diagnosing borderline patients with a semistructured interview. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:37-41.
- Kernberg OF, Goldstein EG, Carr AC et al. Diagnosing borderline personality. A pilot study using multiple diagnostic methods. *J Nerv Ment Dis* 1981;169:225-31.
- Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004;364:453-61.
- Leichsenring F, Leibing E, Kruse J et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2011;377:74-84.
- Bohus M, Stoffers-Winterling J, Sharp C et al. Borderline personality disorder. *Lancet* 2021;398:1528-40.
- Stoffers JM, Lieb K. Pharmacotherapy for borderline personality disorder –current evidence and recent trends. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:534.
- Stoffers-Winterling JM, Storebo OJ, Pereira Ribeiro J et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;11:CD012956.
- Storebo OJ, Stoffers-Winterling JM, Vollm BA et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;5:CD012955.
- Leichsenring F, Heim N, Leweke F et al. Borderline personality disorder: a review. *JAMA* 2023;329:670-9.
- Tyrer P, Mulder R, Kim YR et al. The development of the ICD-11 classification of personality disorders: an amalgam of science, pragmatism, and politics. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:481-502.
- Bach B, Kerber A, Aluja A et al. International assessment of DSM-5 and ICD-11 personality disorder traits: toward a common nosology in DSM-5.1. *Psychopathology* 2020;53:179-88.
- Mulder RT, Horwood LJ, Tyrer P. The borderline pattern descriptor in the International Classification of Diseases, 11th revision: a redundant addition to classification. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:1095-100.
- National Institute for Health and Care Excellence. Borderline personality disorder: recognition and management –Clinical guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.
- Woodbridge J, Townsend M, Reis S et al. Non-response to psychotherapy for borderline personality disorder: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:771-87.
- Fonagy P, Luyten P, Bateman A. Treating borderline personality disorder with psychotherapy: where do we go from here? *JAMA Psychiatry* 2017;74:316-7.
- Laurenssen E, Luyten P, Kikkert M et al. Day hospital mentalization-based treatment v. specialist treatment as usual in patients with borderline personality disorder: randomized controlled trial. *Psychol Med* 2018;48:2522-9.
- Gunderson JG. The emergence of a generalist model to meet public health needs for patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2016;173:452-8.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B et al. The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry* 2002;51:936-50.
- Singer MT, Larson DG. Borderline personality and the Rorschach test. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:693-8.
- Leichsenring F. Discriminating borderline from neurotic patients. A study with the Holtzman Inkblot Technique. *Psychopathology* 1990;23:21-6.
- Leichsenring F. Primary process thinking, primitive defensive operations and object relationships in borderline and neurotic patients. *Psychopathology* 1991;24:39-44.
- Ackerman SJ, Clemence AJ, Weatherill R et al. Use of the TAT in the assessment of DSM-IV cluster B personality disorders. *J Pers Assess* 1999;73:422-48.
- Kernberg OF. Object relations theory and clinical psychoanalysis. New York: Aronson, 1976.
- World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization. <https://icd.who.int/en>.
- Bach B, First MB. Application of the ICD-11 classification of personality disorders. *BMC Psychiatry* 2018;18:351.
- Costa PT, McCrae RR. Revised NEO Personality Inventory and NEO Five-Factor Inventory (Professional Manual). Odessa: Psychological Assessment Resources, 1992.
- Lynam DR, Widiger TA. Using the five-factor model to represent the DSM-IV personality disorders: an expert consensus approach. *J Abnorm Psychol* 2001;110:401-12.
- Trull TJ, Hepp J. Borderline personality disorder: contemporary approaches to conceptualization and etiology. In: Krueger RF, Blaney PH (eds). *Oxford textbook of psychopathology*. Oxford: Oxford University Press, 2023:650-77.
- Cavelli M, Lerch S, Ghinea D et al. Heterogeneity of borderline personality disorder symptoms in help-seeking adolescents. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2021;8:9.
- Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC et al. Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry* 2002;159:284-90.
- Oldham JM. Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry* 2006;163:20-6.
- Smits ML, Feenstra DJ, Bales DL et al. Subtypes of borderline personality disorder patients: a cluster-analytic approach. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2017;4:16.
- Chanan A, Sharp C, Hoffman P et al. Prevention and early intervention for borderline personality disorder: a novel public health priority. *World Psychiatry* 2017;16:215-6.
- Chanan AM, Jackson HJ, McCutcheon LK et al. Early intervention for adolescents with borderline personality disorder using cognitive analytic therapy: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:477-84.
- Miller AL, Muehlenkamp JJ, Jacobson CM. Fact or fiction: diagnosing borderline personality disorder in adolescents. *Clin Psychol Rev* 2008;28:969-81.
- Johnson JG, Cohen P, Kasen S et al. Cumulative prevalence of personality disorders between adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:410-3.
- Ha C, Balderas JC, Zanarini MC et al. Psychiatric comorbidity in hospitalized adolescents with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e457-64.
- Levy KN, Becker DF, Grilo CM et al. Concurrent and predictive validity of the personality disorder diagnosis in adolescent inpatients. *Am J Psychiatry* 1999;156:1522-8.
- Winsper C. Borderline personality disorder: course and outcomes across the lifespan. *Curr Opin Psychol* 2021;37:94-7.
- Beatson J, Broadbear JH, Sivakumaran H et al. Missed diagnosis: the emerging crisis of borderline personality disorder in older people. *Aust N Z J Psychiatry* 2016;50:1139-45.

51. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008;69:533-45.
52. Tomko RL, Trull TJ, Wood PK et al. Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Pers Disord* 2014;28:734-50.
53. Shah R, Zanarini MC. Comorbidity of borderline personality disorder: current status and future directions. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:583-93.
54. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE et al. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18029.
55. Zimmerman M, Morgan TA. Problematic boundaries in the diagnosis of bipolar disorder: the interface with borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:422.
56. Bernardi S, Faraone SV, Cortese S et al. The lifetime impact of attention deficit hyperactivity disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC). *Psychol Med* 2012;42:875-87.
57. Pagura J, Stein MB, Bolton JM et al. Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *J Psychiatr Res* 2010;44:1190-8.
58. Cloitre M, Garvert DW, Weiss B et al. Distinguishing PTSD, complex PTSD, and borderline personality disorder: a latent class analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5.
59. Karatzias T, Bohus M, Shevlin M et al. Is it possible to differentiate ICD-11 complex PTSD from symptoms of borderline personality disorder? *World Psychiatry* 2023;22:484-6.
60. Sharp C, Wall K. DSM-5 level of personality functioning: refocusing personality disorder on what it means to be human. *Annu Rev Clin Psychol* 2021;17:313-37.
61. Caspi A, Moffitt TE. All for one and one for all: mental disorders in one dimension. *Am J Psychiatry* 2018;175:831-44.
62. Sharp C, Wright AG, Fowler JC et al. The structure of personality pathology: both general ('g') and specific ('s') factors? *J Abnorm Psychol* 2015;124:387-98.
63. Gluschkoff K, Jokela M, Rosenstrom T. General psychopathology factor and borderline personality disorder: evidence for substantial overlap from two nationally representative surveys of U.S. adults. *Personal Disord* 2021;12:86-92.
64. Luyten P, Campbell C, Fonagy P. Borderline personality disorder, complex trauma, and problems with self and identity: a social-communicative approach. *J Pers* 2020;88:88-105.
65. First MB, Williams JBW, Benjamin LS et al. User's guide for the SCID-5-PD (Structured Clinical Interview for DSM-5 Personality Disorder). Arlington: American Psychiatric Association, 2016.
66. First MB, Skodol AE, Bender DS et al. User's guide for the Structured Clinical Interview for the DSM-5 Alternative Model for Personality Disorders (SCID-5-AMPD). Arlington: American Psychiatric Association, 2018.
67. Zanarini MC, Frankenburg FR, Sickel AE et al. The Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders (DIPD-IV). Belmont: McLean Hospital, 1996.
68. Zanarini MC. Zanarini Rating Scale For Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Pers Disord* 2003;17:233-4.
69. Clarkin JF, Caligor E, Stern B et al. Structured Interview of Personality Organization: STIPO-R. New York: Weill Medical College of Cornell University, Personality Disorders Institute, 2016.
70. Leichsenring F. Development and first results of the Borderline Personality Inventory: a self-report instrument for assessing borderline personality organization. *J Pers Assess* 1999;73:45-63.
71. Bohus M. Psychometric properties of the Borderline Symptom List (BSL). *Psychopathology* 2007;40:126-32.
72. Morey LC. Development and initial evaluation of a self-report form of the DSM-5 Level of Personality Functioning Scale. *Psychol Assess* 2017;29:1302-8.
73. Zanarini MC. A screening measure for BPD: the McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD). *J Pers Disord* 2003;17:568-73.
74. Morey LC. Personality Assessment Inventory professional manual. Odessa: Psychological Assessment Resources, 1991.
75. Hyler SE. Personality Diagnostic Questionnaire-4. New York: New York State Psychiatric Institute, 1994.
76. Zanarini MC, Weingeroff JL, Frankenburg FR et al. Development of the self-report version of the Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder. *Personal Ment Health* 2015;9:243-9.
77. Livesley JW, Jackson DN. Dimensional Assessment of Personality Pathology-Basic Questionnaire. London: SIGMA Assessment System, 2009.
78. Krueger RF, Derringer J, Markon KE et al. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med* 2011;42:1879-90.
79. Holtzman WH, Thorpe JS, Swartz JD et al. Inkblot perception and personality. Austin: University of Texas Press, 1961.
80. Exner J. Rorschach: a comprehensive system. Basic foundations and principles of interpretation. New York: Wiley, 2002.
81. Murray HA. Thematic Apperception Test manual. Cambridge: Harvard University Press, 1943.
82. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB et al. Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2010;167:663-7.
83. Zanarini MC, Horz S, Frankenburg FR et al. The 10-year course of PTSD in borderline patients and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:349-56.
84. Alvarez-Tomas I, Ruiz J, Guilera G et al. Long-term clinical and functional course of borderline personality disorder: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Psychiatry* 2019;56:75-83.
85. Zanarini MC, Temes CM, Frankenburg FR et al. Description and prediction of time-to-attainment of excellent recovery for borderline patients followed prospectively for 20 years. *Psychiatry Res* 2018;262:40-5.
86. Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH et al. Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:276-83.
87. Hastrup LH, Kongerslev MT, Simonsen E. Low vocational outcome among people diagnosed with borderline personality disorder during first admission to mental health services in Denmark: a nationwide 9-year register-based study. *J Pers Disord* 2019;33:326-40.
88. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J et al. Psychosocial functioning of borderline patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for six years. *J Pers Disord* 2005;19:19-29.
89. Skodol AE, Pagano ME, Bender DS et al. Stability of functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder over two years. *Psychol Med* 2005;35:443-51.
90. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB et al. The 10-year course of psychosocial functioning among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:103-9.
91. Skodol AE. Personality pathology and population health. *Lancet Psychiatry* 2016;3:595-6.
92. Warner MB, Morey LC, Finch JF et al. The longitudinal relationship of personality traits and disorders. *J Abnorm Psychol* 2004;113:217-27.
93. Hopwood CJ, Newman DA, Donnellan MB et al. The stability of personality traits in individuals with borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol* 2009;118:806-15.
94. Zanarini MC. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2007;164:929-35.
95. Eaton NR, Greene AL. Personality disorders: community prevalence and socio-demographic correlates. *Curr Opin Psychol* 2018;21:28-32.
96. Ellison WD, Rosenstein LK, Morgan TA et al. Community and clinical epidemiology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:561-73.
97. Zimmerman M, Becker L. The hidden borderline patient: patients with borderline personality disorder who do not engage in recurrent suicidal or self-injurious behavior. *Psychol Med* 2023;53:5177-84.
98. Sansone RA, Sansone LA. Gender patterns in borderline personality disorder. *Innov Clin Neurosci* 2011;8:16-20.
99. Temes CM, Frankenburg FR, Fitzmaurice GM et al. Deaths by suicide and other causes among patients with borderline personality disorder and personality-disordered comparison subjects over 24 years of prospective follow-up. *J Clin Psychiatry* 2019;80:18m12436.
100. Black DW, Blum N, Pfohl B et al. Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. *J Pers Disord* 2004;18:226-39.
101. Schneider F, Erhart M, Hewer W et al. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill. *Deutsches Arzteblatt Int* 2019;116:405-11.
102. Tate AE, Sahlin H, Liu S et al. Borderline personality disorder: associations with psychiatric disorders, somatic illnesses, trauma, and adverse behaviors. *Mol Psychiatry* 2022;27:2514-21.
103. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2013.
104. Cloninger CR. Person-centered health promotion in chronic disease. *Int J Pers Cent Med* 2013;3:5-12.

105. Wagner T, Roepke S, Marschall P et al. Costs of illness of borderline personality disorder from a societal perspective. *Z Klin Psychol Psychother* 2013;42:242-55.
106. Torgersen S, Czajkowski N, Jacobson K et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med* 2008;38:1617-25.
107. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L et al. Etiological features of borderline personality related characteristics in a birth cohort of 12-year-old children. *Dev Psychopathol* 2012;24:251-65.
108. Skoglund C, Tiger A, Ruck C et al. Familial risk and heritability of diagnosed borderline personality disorder: a register study of the Swedish population. *Mol Psychiatry* 2021;26:999-1008.
109. 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.
110. Gescher DM, Kahl KG, Millimeter T et al. Epigenetics in personality disorders: today's insights. *Front Psychiatry* 2018;9:579.
111. Stepp SD, Lazarus SA, Byrd AL. A systematic review of risk factors prospectively associated with borderline personality disorder: taking stock and moving forward. *Personal Disord* 2016;7:316-23.
112. Porter C, Palmier-Claus J, Branitsky A et al. Childhood adversity and borderline personality disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:6-20.
113. Fonagy P, Luyten P. A multilevel perspective on the development of borderline personality disorder. In: Cicchetti D (ed). *Developmental psychopathology*, Vol. 3. New York: Wiley, 2016:726-92.
114. Vanwoerden S, Leavitt J, Gallagher MW et al. Dating violence victimization and borderline personality pathology: temporal associations from late adolescence to early adulthood. *Personal Disord* 2019;10:132-42.
115. Fonagy P, Campbell C, Constantinou M et al. Culture and psychopathology: an attempt at reconsidering the role of social learning. *Dev Psychopathol* 2022;34:1205-20.
116. Wertz J, Caspi A, Ambler A et al. Borderline symptoms at age 12 signal risk for poor outcomes during the transition to adulthood: findings from a genetically sensitive longitudinal cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1165-77.e2.
117. Senberg A, Schmucker M, Oster A et al. Parental personality disorder and child maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Child Abuse Neglect* 2023;140:106-48.
118. Lyons-Ruth K, Brumariu LE. Emerging child competencies and personality pathology: toward a developmental cascade model of BPD. *Curr Opin Psychol* 2021;37:32-8.
119. O'Donoghue B, Michel C, Thompson KN et al. Neighbourhood characteristics and the treated incidence rate of borderline personality pathology among young people. *Aust N Z J Psychiatry* 2023;57:1263-70.
120. Cavicchioli M, Maffei C. Rejection sensitivity in borderline personality disorder and the cognitive-affective personality system: a meta-analytic review. *Personal Disord* 2020;11:1-12.
121. Lis S, Schaedler A, Liebke J et al. Borderline personality disorder features and sensitivity to injustice. *J Pers Disord* 2018;32:192-206.
122. Thomas N, Gurvich C, Hudaib A-R et al. Systematic review and meta-analysis of basal cortisol levels in borderline personality disorder compared to non-psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinology* 2019;102:149-57.
123. Drews E, Fertuck EA, Koenig J et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;96:316-34.
124. Thomas N, Gurvich C, Kulkarni J. Borderline personality disorder, trauma, and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:2601-12.
125. Herpertz SC, Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: a model of the role of oxytocin. *Am J Psychiatry* 2015;172:840-51.
126. Ferreira AC, Osório FL. Peripheral oxytocin concentrations in psychiatric disorders –A systematic review and methanalysis: further evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2022;117:110561.
127. Peled-Avron L, Abu-Akel A, Shamay-Tsoory S. Exogenous effects of oxytocin in five psychiatric disorders: a systematic review, meta-analyses and a personalized approach through the lens of the social salience hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;114:70-95.
128. Brendel GR, Stern E, Silbersweig DA. Defining the neurocircuitry of borderline personality disorder: functional neuroimaging approaches. *Dev Psychopathol* 2005;17:1197-206.
129. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:365-76.
130. Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I. Neural correlates of disturbed emotion processing in borderline personality disorder: a multimodal meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2016;79:97-106.
131. Schulze L, Schulze A, Renneberg B et al. Neural correlates of affective disturbances: a comparative meta-analysis of negative affect processing in borderline personality disorder, major depressive disorder, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2019;4:220-32.
132. Degasperis G, Cristea IA, Di Rosa E et al. Parsing variability in borderline personality disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Transl Psychiatry* 2021;11:314.
133. Koenigsberg HW. The neural correlates of anomalous habituation to negative emotional pictures in borderline and avoidant personality disorder patients. *Am J Psychiatry* 2014;171:82-90.
134. Bilek E, Itz ML, Stöbel G et al. Deficient amygdala habituation to threatening stimuli in borderline personality disorder relates to adverse childhood experiences. *Biol Psychiatry* 2019;86:930-8.
135. Kamphausen S. Medial prefrontal dysfunction and prolonged amygdala response during instructed fear processing in borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013;14:307-18.
136. Hazlett EA, Zhang J, New AS et al. Potentiated amygdala response to repeated emotional pictures in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2012;72:448-56.
137. Denny BT, Fan J, Fels S et al. Sensitization of the neural salience network to repeated emotional stimuli following initial habituation in patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175:657-64.
138. Krause-Utz A, Keibel-Mauchnik J, Ebner-Priemer U et al. Classical conditioning in borderline personality disorder: an fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016;266:291-305.
139. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res* 2012;201:245-52.
140. Nunes PM, Wenzel A, Borges KT et al. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord* 2009;23:333-45.
141. Lou J, Sun Y, Cui Z et al. Common and distinct patterns of gray matter alterations in borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder: a dual meta-analysis. *Neurosci Lett* 2021;741:135376.
142. Taschereau-Dumouchel V, Kawato M, Lau H. Multivoxel pattern analysis reveals dissociations between subjective fear and its physiological correlates. *Mol Psychiatry* 2020;25:2342-54.
143. Lindquist KA, Satpute AB, Wager TD et al. The brain basis of positive and negative affect: evidence from a meta-analysis of the human neuroimaging literature. *Cereb Cortex* 2016;26:1910-22.
144. Visser RM, Bathelt J, Scholte HS et al. Robust BOLD responses to faces but not to conditioned threat: challenging the amygdala's reputation in human fear and extinction learning. *J Neurosci* 2021;41:10278-92.
145. Fullana MA, Albajes-Eizagirre A, Soriano-Mas C et al. Fear extinction in the human brain: a meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;88:16-25.
146. Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C et al. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry* 2016;21:500-8.
147. Sicorello M, Schmahl C. Emotion dysregulation in borderline personality disorder: a fronto-limbic imbalance? *Curr Opin Psychol* 2021;37:114-20.
148. van Zutphen L, Siep N, Jacob GA et al. Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;51:64-76.
149. De la Peña-Arteaga V, Berruga-Sánchez M, Steward T et al. An fMRI study of cognitive reappraisal in major depressive disorder and borderline personality disorder. *Eur Psychiatry* 2021;64:e56.
150. Amad A, Radau J. Resting-state meta-analysis in borderline personality disorder: is the fronto-limbic hypothesis still valid? *J Affect Disord* 2017;212:7-9.
151. Visintin E, De Panfilis C, Amore M et al. Mapping the brain correlates of borderline personality disorder: a functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies. *J Affect Disord* 2016;204:262-9.
152. Amad A, Radau J, Vaiva G et al. Similarities between borderline personality disorder and post traumatic stress disorder: evidence from resting-state meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;105:52-9.
153. Sprooten E, Rasgon A, Goodman M et al. Addressing reverse inference in psychiatric neuroimaging: meta-analyses of task-related brain activation in common mental disorders. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1846-64.
154. Hein TC, Monk CS. Research review: Neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment –a quantitative meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:222-30.

155. Heany SJ, Groenewold NA, Uhlmann A et al. The neural correlates of Childhood Trauma Questionnaire scores in adults: a meta-analysis and review of functional magnetic resonance imaging studies. *Dev Psychopathol* 2018;30:1475-85.
156. Dannlowski U. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012;71:286-93.
157. Lang S, Kotchoubey B, Frick C et al. Cognitive reappraisal in trauma-exposed women with borderline personality disorder. *Neuroimage* 2012;59:1727-34.
158. Van Schie C, Chiu C, Rombouts S et al. Stuck in a negative me: fMRI study on the role of disturbed self-views in social feedback processing in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2020;50:625-35.
159. Hanegraaf L, van Baal S, Hohwy J et al. A systematic review and meta-analysis of 'Systems for Social Processes' in borderline personality and substance use disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:572-92.
160. Kaiser D, Jacob GA, Domes G et al. Attentional bias for emotional stimuli in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Psychopathology* 2016;49:383-96.
161. Foxhall M, Hamilton-Giachritsis C, Button K. The link between rejection sensitivity and borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Psychol* 2019;58:289-326.
162. Gao S, Assink M, Cipriani A et al. Associations between rejection sensitivity and mental health outcomes: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2017;57:59-74.
163. Smith M, South S. Romantic attachment style and borderline personality pathology: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2020;75:101781.
164. Luyten P, Campbell C, Fonagy P. Rethinking the relationship between attachment and personality disorder. *Curr Opin Psychol* 2021;37:109-13.
165. Khoury JE, Zona K, Bertha E et al. Disorganized attachment interactions among young adults with borderline personality disorder, other diagnoses, and no diagnosis. *J Pers Disord* 2019;34:764-84.
166. Choi-Kain LW, Gunderson JG. Mentalization: ontogeny, assessment, and application in the treatment of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:1127-35.
167. Richman MJ, Unoka Z. Mental state decoding impairment in major depression and borderline personality disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015;207:483-9.
168. Johnson BN, Kivity Y, Rosenstein LK et al. The association between mentalizing and psychopathology: a meta-analysis of the Reading the Mind in the Eyes Task across psychiatric disorders. *Clin Psychol Sci Pract* 2022;29:423-39.
169. Bora E. A meta-analysis of theory of mind and 'mentalization' in borderline personality disorder: a true neuro-social-cognitive or meta-social-cognitive impairment? *Psychol Med* 2021;51:2541-51.
170. Derks YPMJ, Westerhof GJ, Bohlmeijer ET. A meta-analysis on the association between emotional awareness and borderline personality pathology. *J Pers Disord* 2017;31:362-84.
171. McLaren V, Gallagher M, Hopwood CJ et al. Hypermentalizing and borderline personality disorder: a meta-analytic review. *Am J Psychother* 2022;75:21-31.
172. Luyten P, Campbell C, Allison E et al. The mentalizing approach to psychopathology: state of the art and future directions. *Annu Rev Clin Psychol* 2020;16:297-325.
173. Daros AR, Williams GE. A meta-analysis and systematic review of emotion-regulation strategies in borderline personality disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2019;27:217-32.
174. Cavicchioli M, Maffei C. Rumination as a widespread emotion-based cognitive vulnerability in borderline personality disorder: a meta-analytic review. *J Clin Psychol* 2022;78:989-1008.
175. Richman Czégel MJ, Unoka Z, Dudas RB et al. Rumination in borderline personality disorder: a meta-analytic review. *J Pers Disord* 2022;36:399-412.
176. Buchman-Wildbaum T, Unoka Z, Dudas R et al. Shame in borderline personality disorder: meta-analysis. *J Pers Disord* 2021;35(Suppl. A):149-61.
177. Winter D, Bohus M, Lis S. Understanding negative self-evaluations in borderline personality disorder—a review of self-related cognitions, emotions, and motives. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:17.
178. Lazarus SA, Cheavens JS, Festa F et al. Interpersonal functioning in borderline personality disorder: a systematic review of behavioral and laboratory-based assessments. *Clin Psychol Rev* 2014;34:193-205.
179. Fertuck EA, Fischer S, Beeney J. Social cognition and borderline personality disorder: splitting and trust impairment findings. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:613-32.
180. De Meulemeester C, Lowyck B, Luyten P. The role of impairments in self-other distinction in borderline personality disorder: a narrative review of recent evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;127:242-54.
181. Löffler A, Foell J, Bekrater-Bodmann R. Interoception and its interaction with self, other, and emotion processing: implications for the understanding of psychosocial deficits in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:28.
182. Unoka Z, J. Richman M. Neuropsychological deficits in BPD patients and the moderator effects of co-occurring mental disorders: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2016;44:1-12.
183. Paret C, Jennen-Steinmetz C, Schmahl C. Disadvantageous decision-making in borderline personality disorder: partial support from a meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:301-9.
184. Ruocco AC. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 2005;137:191-202.
185. National Institute for Health and Care Excellence. Personality disorders: borderline and antisocial—Quality standard. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2015.
186. Giernalczyk T, Petersen GK. Krisen-Interventionen bei Borderline Persönlichkeitsstörungen. *Psychotherapie* 2007;12:288-96.
187. Yeomans FE, Clarkin JF, Kernberg OF. Transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder: a clinical guide. Washington: American Psychiatric Publishing, 2015.
188. Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment for personality disorders. A practical guide. Oxford: Oxford University Press, 2016.
189. Linehan MM. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. Theory and method. *Bull Menninger Clin* 1987;51:261-76.
190. Bridler R, Häberle A, Müller ST et al. Psychopharmacological treatment of 2195 in-patients with borderline personality disorder: a comparison with other psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:763-72.
191. Riffer F, Farkas M, Streibl L et al. Psychopharmacological treatment of patients with borderline personality disorder: comparing data from routine clinical care with recommended guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2019;23:178-88.
192. Paton C, Crawford MJ, Bhatti SF et al. The use of psychotropic medication in patients with emotionally unstable personality disorder under the care of UK mental health services. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e512-8.
193. Zanarini MC, Frankenburg FR, Bradford Reich D et al. Rates of psychotropic medication use reported by borderline patients and axis II comparison subjects over 16 years of prospective follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35:63-7.
194. Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S et al. Pharmacological treatments for borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2021;35:1053-67.
195. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2004.
196. Trull TJ, Freeman LK, Vebares TJ et al. Borderline personality disorder and substance use disorders: an updated review. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2018;5:15.
197. Carpenter RW, Wood PK, Trull TJ. Comorbidity of borderline personality disorder and lifetime substance use disorders in a nationally representative sample. *J Pers Disord* 2016;30:336-50.
198. Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *Lancet* 2015;385:735-43.
199. Hutsebaut J, Willemsen E, Bachrach N et al. Improving access to and effectiveness of mental health care for personality disorders: the Guideline-Informed Treatment for Personality Disorders (GIT-PD) initiative in the Netherlands. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2020;7:16.
200. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF et al. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry* 2007;164:922-8.
201. McMain SF, Links PS, Gnam WH et al. A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1365-74.
202. Bateman AW, Krawitz R. Borderline personality disorder. An evidence-based guide for generalist mental health professionals. Oxford: Oxford University Press, 2013.
203. Stiles C, Batchelor R, Gumley A et al. Experiences of stigma and discrimination in borderline personality disorder: a systematic review and qualitative meta-synthesis. *J Pers Disord* 2023;37:177-94.
204. Klein P, Fairweather AK, Lawn S. Structural stigma and its impact on healthcare for borderline personality disorder: a scoping review. *Int J Ment Health Syst* 2022;16:48.
205. Cristea IA, Gentili C, Cotet CD et al. Efficacy of psychotherapies for borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:319-28.

206. Grenyer BFS, Bailey RC, Lewis KL et al. A randomized controlled trial of group psychoeducation for carers of persons with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2019;33:214-28.
207. May JM, Richardi TM, Barth KS. Dialectical behavior therapy as treatment for borderline personality disorder. *Ment Health Clin* 2016;6:62-7.
208. Shearin EN, Linehan MM. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: treatment goals, strategies, and empirical support. In: Paris J (ed). *Borderline personality disorder: etiology and treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1993:285-318.
209. Bateman A, Fonagy P, Campbell C et al. *Cambridge guide to mentalization-based treatment (MBT)*. Cambridge: Cambridge University Press, 2023.
210. Smits ML, Feenstra DJ, Eeren HV et al. Day hospital versus intensive out-patient mentalisation-based treatment for borderline personality disorder: multicentre randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2020;216:79-84.
211. Caligor E, Kernberg O, Clarkin JF et al. *Psychodynamic therapy for personality disorder pathology: treating self and interpersonal functioning*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2018.
212. Young J. *Cognitive therapy for personality disorders: a schema-focused approach*. Sarasota: Professional Resource Press, 1994.
213. Kellogg SH, Young JE. Schema therapy for borderline personality disorder. *J Clin Psychol* 2006;62:445-58.
214. Winnicott DW. Psychiatric disorder in terms of infantile maturational processes. In: Winnicott DW (ed). *The maturational processes and the facilitating environment*. New York: International Universities Press, 1965:230-41.
215. Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. *Schema therapy: a practitioner's guide*. New York: Guilford, 2003.
216. Setkowski K, Palantza C, van Ballegooijen W et al. Which psychotherapy is most effective and acceptable in the treatment of adults with a (sub) clinical borderline personality disorder? A systematic review and network meta-analysis. *Psychol Med* 2023;53:3261-80.
217. 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.
218. McMain SF, Chapman AL, Kuo JR et al. The effectiveness of 6 versus 12 months of dialectical behavior therapy for borderline personality disorder: a noninferiority randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2022;91:382-97.
219. Bateman A, Fonagy P. The effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 1999;156:1563-9.
220. Bateman A, Fonagy P. Randomized controlled trial of outpatient mentalization-based treatment versus structured clinical management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:1355-64.
221. Jorgensen CR, Freund C, Boye R et al. Outcome of mentalization-based and supportive psychotherapy in patients with borderline personality disorder: a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:305-17.
222. Smits ML, Feenstra DJ, Bales DL et al. Day hospital versus intensive outpatient mentalization-based treatment: 3-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder in a multicentre randomized clinical trial. *Psychol Med* 2022;52:485-95.
223. Doering S, Horz S, Rentrop M et al. Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;196:389-95.
224. Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:649-58.
225. Gregory RJ, Chlebowski S, Kang D et al. A controlled trial of psychodynamic psychotherapy for co-occurring borderline personality disorder and alcohol use disorder. *Psychotherapy* 2008;45:28-41.
226. Reneses B, Galián M, Serrano R et al. Una nueva psicoterapia breve para trastornos límite de la personalidad. Resultados preliminares de un ensayo controlado y aleatorizado. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41:139-48.
227. Amianto F, Ferrero A, Pierò A et al. Supervised team management, with or without structured psychotherapy, in heavy users of a mental health service with borderline personality disorder: a two-year follow-up preliminary randomized study. *BMC Psychiatry* 2011;11:181.
228. Barber JP, Muran JC, McCarthy KS et al. Research on psychodynamic therapies. In: Barkham M, Castonguay LG, Lutz W (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 7th ed. New York: Wiley, 2021:387-419.
229. Rameckers SA, Verhoef REJ, Grasman R et al. Effectiveness of psychological treatments for borderline personality disorder and predictors of treatment outcomes: a multivariate multilevel meta-analysis of data from all design types. *J Clin Med* 2021;10:5622.
230. Arntz A, Jacob GA, Lee CW et al. Effectiveness of predominantly group schema therapy and combined individual and group schema therapy for borderline personality disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2022;79:287-99.
231. Yeomans F. Questions concerning the randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:610-1.
232. Giesen-Bloo J, Arntz A. Questions concerning the randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy –Reply. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:610-1.
233. Hilden HM, Rosenstrom T, Karila I et al. Effectiveness of brief schema group therapy for borderline personality disorder symptoms: a randomized pilot study. *Nord J Psychiatry* 2021;75:176-85.
234. Iliakis EA, Ilagan GS, Choi-Kain LW. Dropout rates from psychotherapy trials for borderline personality disorder: a meta-analysis. *Personal Disord* 2021;12:193-206.
235. Arntz A, Mensink K, Cox WR et al. Dropout from psychological treatment for borderline personality disorder: a multilevel survival meta-analysis. *Psychol Med* 2023;53:668-86.
236. Volkert J, Hauschild S, Taubner S. Mentalization-based treatment for personality disorders: efficacy, effectiveness, and new developments. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:25.
237. Cuevas P, Camacho J, Mejía R et al. Cambios en la psicopatología del trastorno límite de la personalidad, en los pacientes tratados con psicoterapia psicodinámica. *Salud Ment* 2000;23:1-11.
238. Sollberger D, Gremaud-Heitz D, Riemenschneider A et al. Change in identity diffusion and psychopathology in a specialized inpatient treatment for borderline personality disorder. *Clin Psychol Psychother* 2015;22:559-69.
239. Gregory RJ, Sachdeva S. Naturalistic outcomes of evidence-based therapies for borderline personality disorder at a medical university clinic. *Am J Psychother* 2016;70:167-84.
240. Barnicot K, Crawford M. Dialectical behaviour therapy v. mentalisation-based therapy for borderline personality disorder. *Psychol Med* 2019;49:2060-8.
241. Rathus JH, Miller AL. Dialectical behavior therapy adapted for suicidal adolescents. *Suicide Life Threat Behav* 2002;32:146-57.
242. Mehlum L, Tørmoe AJ, Ramberg M et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with repeated suicidal and self-harming behavior: a randomized trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1082-91.
243. Mehlum L, Ramberg M, Tørmoe AJ et al. Dialectical behavior therapy compared with enhanced usual care for adolescents with repeated suicidal and self-harming behavior: outcomes over a one-year follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:295-300.
244. Kothgassner OD, Goreis A, Robinson K et al. Efficacy of dialectical behavior therapy for adolescent self-harm and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2021;51:1057-67.
245. Foelsch PA, Schlueter-Mueller S, Odom A et al. Adolescent identity treatment –An integrative approach for personality pathology. Berlin: Springer, 2014.
246. Schmeck K, Weise S, Schlüter-Müller S et al. Effectiveness of adolescent identity treatment (AIT) versus DBT-a for the treatment of adolescent borderline personality disorder. *Personal Disord* 2023;14:148-60.
247. Jahn C, Wieacker E, Bender S et al. Reduktion selbstverletzenden Verhaltens bei Jugendlichen mit Borderline-Persönlichkeitsorganisation mittels der übertragungsfokussierten Psychotherapie. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 2021;70:728-47.
248. Rossouw TI, Fonagy P. Mentalization-based treatment for self-harm in adolescents: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:1304-13.e3.
249. Salzer S, Cropp C, Jaeger U et al. Psychodynamic therapy for adolescents suffering from comorbid disorders of conduct and emotions in an inpatient setting: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2013;12:1-10.
250. Salzer S, Cropp C, Streeck-Fischer A. Early intervention for borderline personality disorder: psychodynamic therapy in adolescents. *Z Psychosom Med Psychother* 2014;60:368-82.
251. Jorgensen MS, Storebo OJ, Stoffers-Winterling JM et al. Psychological therapies for adolescents with borderline personality disorder (BPD) or BPD features –A systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *PLoS One* 2021;16:e0245331.
252. Grilo CM, Sanislow CA, Gunderson JG et al. Two-year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:767-75.
253. Grilo CM, McGlashan TH, Skodol AE. Course and outcome. In: Oldham JM, Skodol AE, Bender DST (eds). *The American textbook of personality*



- disorders, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2014:165-86.
254. Mitmangruber H. The “new” borderline personality disorder: dimensional classification in DSM-5 and ICD-11. *Psychotherapie Forum* 2020;24:89-99.
  255. Kernberg OF. Severe personality disorders: psychotherapeutic strategies. New Haven: Yale University Press, 1984.
  256. Fonagy P, Bateman A. The development of borderline personality disorder –A mentalizing model. *J Pers Disord* 2008;22:4-21.
  257. Luyten P, Fonagy P. The neurobiology of mentalizing. *Personal Disord* 2015;6:366-79.
  258. Clarkin JF, Lenzenweger MF, Yeomans F et al. An object relations model of borderline pathology. *J Pers Disord* 2007;21:474-99.
  259. Bales DL, Timman R, Luyten P et al. Implementation of evidence-based treatments for borderline personality disorder: the impact of organizational changes on treatment outcome of mentalization-based treatment. *Personal Ment Health* 2017;11:266-77.
  260. Bateman A, Fonagy P. Impact of clinical severity on outcomes of mentalisation-based treatment for borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 2013;203:221-7.
  261. Smits ML, Luyten P, Feenstra DJ et al. Trauma and outcomes of mentalization-based therapy for individuals with borderline personality disorder. *Am J Psychother* 2022;75:12-20.
  262. Gutierrez F, Aluja A, Ruiz Rodriguez J et al. Borderline, where are you? A psychometric approach to the personality domains in the International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). *Personal Disord* 2023;14:355-9.
  263. Chen SY, Cheng Y, Zhao WW et al. Effects of dialectical behaviour therapy on reducing self-harming behaviours and negative emotions in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2021;28:1128-39.
  264. Leichsenring F, Sarrar L, Steinert C. Drop-outs in psychotherapy: a change of perspective. *World Psychiatry* 2019;18:32-3.
  265. Krueger RF. Incremental integration of nosological innovations is improving psychiatric diagnosis and treatment. *World Psychiatry* 2022;21:416-7.
  266. Mellers B, Hertwig R, Kahneman D. Do frequency representations eliminate conjunction effects? An exercise in adversarial collaboration. *Psychol Sci* 2001;12:269-75.

DOI:10.1002/wps.21156

# Resonancia magnética funcional en la esquizofrenia: evidencia actual, avances metodológicos, limitaciones y direcciones futuras

Aristotle N. Voineskos<sup>1,2</sup>, Colin Hawco<sup>1,2</sup>, Nicholas H. Neufeld<sup>1,2</sup>, Jessica A. Turner<sup>3</sup>, Stephanie H. Ameis<sup>1,2,4</sup>, Alan Anticevic<sup>5,6</sup>, Robert W. Buchanan<sup>7</sup>, Kristin Cadenhead<sup>8</sup>, Paola Dazzan<sup>9</sup>, Erin W. Dickie<sup>1,2</sup>, Julia Gallucci<sup>1,10</sup>, Adrienne C. Lahti<sup>11</sup>, Anil K. Malhotra<sup>12-15</sup>, Dost Öngür<sup>16</sup>, Todd Lencz<sup>12-15</sup>, Deepak K. Sarpal<sup>17</sup>, Lindsay D. Oliver<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Campbell Family Mental Health Research Institute and Brain Health Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Health, Wexner Medical Center, Ohio State University, Columbus, OH, USA; <sup>4</sup>Cundill Centre for Child and Youth Depression and McCain Centre for Child, Youth and Family Mental Health, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; <sup>5</sup>Interdepartmental Neuroscience Program, Yale University, New Haven, CT, USA; <sup>6</sup>Department of Psychiatry, Yale University, New Haven, CT, USA; <sup>7</sup>Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA; <sup>8</sup>Department of Psychiatry, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; <sup>9</sup>Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>10</sup>Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>11</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; <sup>12</sup>Institute for Behavioral Science, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA; <sup>13</sup>Department of Psychiatry, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>14</sup>Department of Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>15</sup>Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital Division of Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; <sup>16</sup>McLean Hospital/Harvard Medical School, Belmont, MA, USA; <sup>17</sup>Department of Psychiatry, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

*La neuroimagen funcional surgió con grandes promesas y ha proporcionado conocimientos fundamentales sobre la neurobiología de la esquizofrenia. Sin embargo, se ha enfrentado a desafíos y críticas, entre las que destaca la falta de traducción clínica. Este artículo proporciona una revisión exhaustiva y un resumen crítico de la literatura sobre neuroimagen funcional, en particular la resonancia magnética funcional (RMf), en la esquizofrenia. Comenzamos revisando la investigación sobre biomarcadores de RMf en la esquizofrenia y la fase de alto riesgo clínico a través de una perspectiva histórica, pasando de la activación cerebral regional de control de casos a la conectividad global y enfoques analíticos avanzados, y los algoritmos de aprendizaje automático más recientes para identificar características predictivas de neuroimagen. A continuación, se revisan los hallazgos de los estudios de RMf de los síntomas negativos, así como de los déficits neurocognitivos y cognitivos sociales. Los marcadores neurales funcionales de estos síntomas y déficits pueden representar objetivos de tratamiento prometedores en la esquizofrenia. A continuación, resumimos la investigación sobre RMf relacionada con medicación antipsicótica, psicoterapia e intervenciones psicosociales, y neuroestimulación, incluyendo respuesta y resistencia al tratamiento, mecanismos terapéuticos y orientación del tratamiento. También revisamos la utilidad de la RMf y los enfoques basados en datos para diseccionar la heterogeneidad de la esquizofrenia, yendo más allá de las comparaciones caso-control, así como las consideraciones metodológicas y los avances, incluidos los consorcios y la RMf de precisión. Por último, se analizan las limitaciones y las direcciones futuras de la investigación en este campo. Nuestra revisión exhaustiva parece indicar que, para que la RMf sea clínicamente útil en el cuidado de pacientes con esquizofrenia, la investigación debe abordar decisiones clínicas potencialmente viables que son habituales en el tratamiento de la esquizofrenia, como qué antipsicótico debe prescribirse o si es probable que un paciente determinado tenga un deterioro funcional persistente. La utilidad clínica potencial de la RMf se ve influida por factores relativos a costes y accesibilidad, que deben sopesarse. Las evaluaciones futuras de la utilidad de la RMf en estudios de pronóstico y respuesta al tratamiento pueden considerar incluir un análisis de economía de la salud.*

**Palabras clave:** Esquizofrenia, resonancia magnética funcional, biomarcadores, síntomas negativos, resultados funcionales, cognición, respuesta al tratamiento, mecanismos terapéuticos, medicina de precisión, utilidad clínica.

(Voineskos AN, Hawco C, Neufeld NH, Turner JA, Ameis SH, Anticevic A, et al. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: current evidence, methodological advances, limitations and future directions. *World Psychiatry* 2024;23:26–51)

Aunque la neuroimagen funcional en la esquizofrenia apareció en la literatura algo más tarde que la neuroimagen estructural, su promesa era tan grande o mayor como sus retos. Afortunadamente para este campo, y para las personas que padecen esquizofrenia, el arco madurativo de esta técnica está en ascenso, con una serie de nuevos avances que han acelerado nuestra comprensión de la función cerebral en esta enfermedad desde el nivel grupal al subgrupal y al individual.

El presente artículo pretende ser una revisión exhaustiva de la neuroimagen funcional en las distintas fases de la esquizofrenia. La atención se centra en la resonancia magnética funcional (RMf), tanto en estado de reposo como basada en tareas, más que en otros tipos de neuroimagen funcional; por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones (PET), la electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG), y el etiquetado de espín arterial (ASL). Proporcionamos un resumen crítico de la literatura sobre RMf en esquizofrenia, incluyendo marcadores diagnósticos, correlatos neuronales de síntomas negativos y disfunciones cognitivas, y marcadores de resistencia al tratamiento y respuesta terapéutica. También se revisa la utilidad de la RMf para comprender los meca-

nismos terapéuticos, guiar el tratamiento de precisión y diseccionar la heterogeneidad de los pacientes. Por último, se discuten las consideraciones metodológicas y los avances, limitaciones y direcciones futuras de la investigación en este campo.

La investigación en neuroimagen de la esquizofrenia comenzó con la aparición de la tomografía computarizada (TC) y, posteriormente, de la resonancia magnética, que demostraron que existían diferencias estructurales en los cerebros de personas con ese diagnóstico, consideradas como grupo, en comparación con los controles sanos<sup>1</sup>. A estas primeras investigaciones siguieron los estudios de neuroimagen funcional mediante PET y luego RMf, que revelaron que los cerebros de las personas con esquizofrenia, de nuevo consideradas como grupo, también funcionaban de forma diferente<sup>2-5</sup>. Con el tiempo, este campo ha cambiado su enfoque de la activación cerebral regional a una activación y conectividad más globales. A pesar de la abundancia de evidencia sobre diferencias en la activación y conectividad cerebrales entre muestras de personas con esquizofrenia y muestras de controles sanos, los hallazgos son variables<sup>6</sup>. Los marcadores diagnósticos basados en la RMf siguen siendo difíciles de alcanzar, pero son prometedores trabajos

recientes que utilizan enfoques de aprendizaje automático para la predicción diagnóstica, o que tienen como objetivo la identificación de biomarcadores cerebrales transdiagnósticos dimensionales<sup>7,8</sup>.

En lo que respecta a las distintas fases de la esquizofrenia –alto riesgo clínico (ARC), primer episodio y crónica–, se ha prestado cada vez más atención a las fases de primer episodio y ARC. El campo comenzó a estudiar a pacientes crónicos a finales de la década de 1980 y en la década de 1990, y algunos años después se añadió el estudio de pacientes con primer episodio, seguido por el estudio de individuos con ARC varios años después<sup>9,10</sup>. Redes cerebrales similares parecen estar implicadas en todas estas poblaciones; sin embargo, a menudo existe una mayor confianza con menos factores de confusión en sujetos en fases más tempranas de la enfermedad, mientras que el tamaño de las muestras y la potencia estadística suelen ser mayores en estudios de pacientes en fases posteriores. En los últimos años, la investigación multicéntrica colaborativa ha sido fundamental para avanzar en nuestra comprensión de estas diferentes fases de la enfermedad<sup>11</sup>. Las muestras de mayor tamaño, obtenidas mediante la “agrupación” de datos –p. ej., a través del consorcio Mejora de la Genética de las Imágenes Neurológicas mediante Metaanálisis (ENIGMA)<sup>12,13</sup>– han contribuido a aumentar la potencia estadística y a aclarar la solidez de los resultados obtenidos anteriormente con muestras más pequeñas.

Dadas sus fuertes asociaciones con los resultados funcionales, los correlatos neuronales de los síntomas negativos y los déficits cognitivos han sido importantes áreas de investigación en la esquizofrenia<sup>14,15</sup>. Se han identificado marcadores neuronales potenciales de síntomas negativos en estudios de RMf sobre esquizofrenia temprana y crónica, pero los resultados sugieren que pueden variar según el constructo sintomático, y que las inconsistencias en el marco conceptual subyacente a la evaluación de síntomas negativos pueden obstaculizar el progreso<sup>15,16</sup>. En cuanto a los deterioros cognitivos, la RMf basada en tareas ha sido fundamental para permitir evaluaciones en tiempo real de la función cerebral mientras los pacientes completan tareas cognitivas en el escáner. Los primeros trabajos que caracterizaron a pequeños grupos de pacientes produjeron patrones sólidos de activación neuronal aumentada o reducida; sin embargo, trabajos recientes muestran que puede haber heterogeneidad entre los pacientes en cuanto a los circuitos o redes que se activan durante las tareas<sup>17,18</sup>, al igual que existe dicha variabilidad entre personas sin enfermedad psiquiátrica<sup>19,20</sup>. Diferentes personas pueden utilizar diferentes estrategias neuronales para completar las mismas tareas cognitivas<sup>21–23</sup>. Además, los patrones de activación neuronal durante el procesamiento cognitivo pueden estar más relacionados con el rendimiento cognitivo que con el diagnóstico<sup>24</sup>.

La heterogeneidad de la esquizofrenia es una consideración clínica crítica, que se destaca a lo largo de esta revisión, reconociendo que no hay dos pacientes exactamente iguales. Durante gran parte de la historia de la investigación en neuroimagen, la esquizofrenia se ha tratado como un único constructo utilizando enfoques categóricos basados en grupos, a pesar de la significativa variabilidad entre la expresión de síntomas positivos y negativos, el rendimiento neurocognitivo y cognitivo social, la respuesta al tratamiento, el funcionamiento y muchas otras facetas de la enfermedad<sup>25,26</sup>. Se reconoce la necesidad de enfoques dimensionales entre casos y controles, y de la identificación transdiagnóstica de las relaciones cerebro-comportamiento<sup>27,28</sup>. Últimamente, la aplicación de enfoques de integración de datos multivariados y multimodales y de modelos de aprendizaje automático en grandes muestras basadas en consorcios, para identificar biomarcadores cerebrales

diagnósticos, constructos de síntomas, resultados funcionales, respuesta al tratamiento y otros aspectos más, ha demostrado cómo la heterogeneidad clínica puede vincularse a la heterogeneidad biológica, y ha proporcionado cierta esperanza sobre la posible utilidad clínica de la RMf<sup>8</sup>.

La identificación de subtipos o biotipos de enfermedad que puedan tener diferentes trayectorias de resultados y pronósticos<sup>29</sup> podría tener mayor éxito para relacionar la activación neuronal con los constructos conductuales. Si esos se establecen en el primer episodio, pueden orientar las decisiones en torno al tratamiento, en particular aquellas intervenciones que son costosas y requieren muchos recursos<sup>30</sup>. Los marcadores de RMf pueden ser particularmente informativos en relación con la resistencia y respuesta al tratamiento, la comprensión de los mecanismos terapéuticos y la orientación del tratamiento de precisión.

Tal vez la mayor posibilidad de éxito en la aplicación clínica de la RMf consista en orientar el tratamiento farmacológico y de neuroestimulación. Con respecto a la respuesta al tratamiento, los hallazgos replicados en estado de reposo que identifican los circuitos neuronales correlacionados con la falta de respuesta a los antipsicóticos convencionales podrían acelerar el uso de clozapina<sup>31</sup>, un medicamento que salva vidas para algunos, en lugar de someter a los pacientes a múltiples ensayos antipsicóticos innecesarios. Además, la comprensión de los mecanismos terapéuticos mediante diseños pre/post en ensayos clínicos puede informar mejor a los clínicos sobre los posibles beneficios y perjuicios de tratamientos concretos, y ofrecer la oportunidad de mejorar el desarrollo terapéutico. Por último, la comprensión de las diferencias individuales puede ser útil para la orientación terapéutica, por ejemplo, utilizando enfoques de neuroestimulación de forma personalizada basados en el perfil de conectividad funcional de un individuo<sup>32,33</sup>.

En este artículo también se analizan los avances y consideraciones metodológicas, que abarcan los desarrollos en el diseño experimental, la adquisición de datos y las opciones analíticas y de preprocesamiento. En particular, los avances significativos en el hardware del escáner han permitido adquisiciones de mayor resolución en periodos de tiempo más cortos, una mejor corrección del movimiento y la armonización entre centros para apoyar la investigación basada en consorcios multicéntricos, un avance esencial que ha dado lugar a hallazgos más replicables para el campo<sup>34,35</sup>. En conjunto, los enfoques basados en la medicina de precisión que se están aplicando ahora a la RMf, como el fenotipado profundo mediante exploraciones de RMf en estado de reposo más largas, pueden caracterizar de forma más definitiva la variación individual en la actividad cerebral y las características de conectividad funcional fiables, para apoyar la identificación individualizada de biomarcadores y la focalización de los tratamientos de neuroestimulación<sup>36,37</sup>.

La disponibilidad y los avances en los procesos de software de neuroimagen reproducible, facilitados por el código compartido y las iniciativas de ciencia abierta, también han permitido análisis de RMf más estandarizados entre laboratorios<sup>38,39</sup>. El preprocesamiento de datos y las decisiones analíticas afectan sustancialmente a los resultados y conclusiones de la neuroimagen<sup>40</sup>, lo que subraya la importancia de estos desarrollos para la reproducibilidad de los hallazgos. Los avances en la teoría de redes y el uso de análisis multivariantes también han permitido la interpretación de la función cerebral como un conjunto de redes, y han proporcionado una visión de la colinealidad entre regiones cerebrales y tareas conductuales, mitigando el problema de la comparación múltiple<sup>41–43</sup>. Además, las herramientas para trasladar los análisis de enfoques

basados en el volumen a enfoques basados en la superficie se han alineado mejor con nuestro conocimiento de la anatomía cerebral y han permitido la determinación de la topografía cerebral individualizada y los perfiles de conectividad<sup>44,45</sup>.

Si bien la RMf está proporcionando información valiosa sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, las limitaciones de este campo son muchas. Las limitaciones técnicas y las restricciones fisiológicas de la RMf, las fuentes de ruido y artefactos, la multiplicidad de opciones analíticas, el pequeño tamaño de las muestras, la heterogeneidad de la enfermedad y el sesgo de muestreo relacionado con la gravedad de la enfermedad o las comorbilidades han contribuido a los problemas de reproducibilidad y posibilidad de generalización<sup>46</sup>. La relación entre el coste de la RMf y la utilidad clínica, y la accesibilidad de la tecnología para quienes viven en zonas más remotas, son también factores importantes. El campo también se enfrenta a retos relacionados con el marco conceptual que subyace en gran parte de la investigación de RMf hasta la fecha, por ejemplo, con el cambio de enfoques categóricos a enfoques dimensionales e individualizados<sup>47,48</sup>.

A pesar de estas limitaciones, el campo está muy por delante de donde estaba incluso hace una década. Publicaciones recientes han vuelto a poner en primer plano las cuestiones de reproducibilidad y generalización de la RMf<sup>49</sup>. Sin embargo, los grandes avances en metodología y estandarización, incluso a través del Proyecto Conectoma Humano, las colaboraciones multicéntricas que aumentan drásticamente el tamaño de las muestras para tratar mejor los errores de tipo 1 y 2, las metodologías reproducibles, y los avances en los enfoques basados en datos y en la precisión, han dado lugar a una nueva era de investigación de la RMf en la esquizofrenia<sup>13,34,38,50</sup>. El uso creciente de la RMf en los ensayos clínicos también ha sido un avance importante, con muchas direcciones futuras potenciales en términos de orientación de los enfoques de tratamiento. La relativamente nueva comprensión del valor del muestreo intrapersonal para generar hallazgos más sólidos a nivel individual también puede cambiar nuestra forma de pensar sobre cómo utilizamos esta tecnología<sup>51</sup>.

Este artículo revisa exhaustivamente los hallazgos en cada una de estas áreas relevantes para la RMf en la esquizofrenia, considerando críticamente tanto los avances importantes como las limitaciones. En general, sirve para resumir dónde ha estado el campo de la RMf en la esquizofrenia, dónde se encuentra en la actualidad y su potencial futuro.

## MARCADORES DIAGNÓSTICOS

### Activación cerebral regional y total de caso vs. control

La aplicación de la RMf para examinar las anomalías cerebrales en la esquizofrenia fue precedida por aproximadamente dos décadas de trabajo con métodos de neuroimagen funcional como la inhalación de xenón y la PET. Estos últimos estudios sentaron las bases de los métodos y temas científicos que se trasladaron a las investigaciones con RMf. Del mismo modo, las ideas de la neurociencia cognitiva, que se entrelazaron con la inhalación de xenón/PET y el EEG, anunciaron el advenimiento de la RMf. Para contextualizar la aparición de los estudios de RMf en la esquizofrenia a mediados de la década de 1990 es necesario analizar los hallazgos y desafíos metodológicos inherentes a esas otras modalidades de neuroimagen.

En uno de los primeros estudios de imagen funcional de la esquizofrenia, Ingvar y Franzén utilizaron la inhalación de xenón<sup>133</sup>

para documentar una disminución del flujo sanguíneo en las regiones frontales del cerebro<sup>52</sup>. A finales de los años 70 y principios de los 80, esta idea se llevó adelante con estudios del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo de la glucosa en reposo, pero sobre todo utilizando paradigmas cognitivos como el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin a fin de examinar los cambios en el flujo sanguíneo cerebral durante un desafío cognitivo<sup>2,3,53</sup>. Estos primeros estudios condujeron a la conceptualización de la esquizofrenia como enfermedad caracterizada por una hipoactivación frontal regionalmente específica, principalmente en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) durante la realización de una tarea, pero también en la corteza cingulada anterior durante el control de atención<sup>54</sup>.

Mientras que estos estudios tenían como objetivo establecer marcadores fisiopatológicos de la esquizofrenia, otros subtipificaron la enfermedad basándose en hallazgos que incluían la activación del área de Broca y de estructuras subcorticales durante las alucinaciones, y una mayor implicación de la activación del lóbulo temporal en el contexto de la presencia de desorganización y trastorno del pensamiento formal<sup>55-58</sup>. Aunque no se diseñaron para establecer marcadores diagnósticos, estos primeros estudios proporcionaron un marco científico para delimitar la esquizofrenia con medidas de neuroimagen.

El avance de los métodos de procesamiento de imágenes y los enfoques analíticos, como el mapeo paramétrico estadístico, permitieron la comprobación estandarizada de hipótesis de disfunción neuronal específica de una región<sup>59</sup>. Estos avances ayudaron a la RMf a continuar el trabajo de los estudios de inhalación de xenón/PET, pero sin la exposición a la radiación. Los primeros estudios de RMf caracterizaron diferencias diagnósticas en pacientes con esquizofrenia en comparación con controles sanos en una variedad de estados cognitivos. Esto incluía un mayor apoyo a los déficits en el funcionamiento de DLPFC durante la memoria de trabajo, con especificidad para la esquizofrenia, basándose en observaciones anteriores del flujo sanguíneo “hipofrontal”<sup>4,5</sup>. Estudios de RMf relacionados con el funcionamiento ejecutivo informaron de una disminución de la activación de la corteza cingulada anterior durante la monitorización de la atención<sup>60</sup>. Hallazgos adicionales en otros dominios cognitivos y contextos clínicos incluyeron la disminución de la activación de la circunvolución temporal superior durante el procesamiento auditivo<sup>61</sup>, el aumento de la activación del lóbulo temporal durante las alucinaciones<sup>62</sup>, la activación límbica anómala durante el procesamiento de la emoción facial<sup>63</sup> y la activación sensoriomotora anómala durante los movimientos oculares para seguir objetos con la vista<sup>64</sup>.

Los resultados de los estudios de RMf de casos y controles de esquizofrenia han permitido comprender mejor las anomalías relacionadas con la red que caracterizan al síndrome. Más allá de la disfunción regional específica de estructuras, como la DLPFC durante el procesamiento ejecutivo, los metaanálisis ilustraron una activación disfuncional a gran escala en una red de regiones que incluía estructuras subcorticales, regiones de control cognitivo y la red frontoparietal<sup>65,66</sup>. Del mismo modo, los estudios de RMf y PET de la memoria episódica demostraron una activación anormal de la DLPFC y el hipocampo durante el recuerdo, lo que implica una alteración de la coactivación frontal-hipocámpal que va más allá de un déficit regional específico<sup>67,68</sup>.

Mientras tanto, la evidencia concurrente comenzó a aislar redes funcionales sincrónicas que caracterizan la arquitectura funcional intrínseca del cerebro, independiente de la activación basada en tareas, empezando con la identificación de la red de modo prede-

terminado (DMN)<sup>69-71</sup>. Los estudios de conectividad funcional de la esquizofrenia demostraron un acoplamiento anormal entre DLPFC e hipocampo en relación con la psicosis y la memoria de trabajo<sup>72-74</sup>, y una conectividad intrínseca talamocortical anormal en reposo<sup>75,76</sup>. Los nuevos métodos basados en datos para el análisis de la RMf, que se revisan con más detalle a continuación, también permitieron la identificación de anomalías específicas de la red a gran escala en la esquizofrenia, incluida la DMN<sup>77</sup>. Estos hallazgos apoyaron la hipótesis de la “desconectividad” de la esquizofrenia, que se remonta a décadas atrás<sup>78</sup>. Aunque no cuantificó directamente la especificidad diagnóstica, esta primera oleada de neuroimagen mediante PET y RMf estableció marcadores fisiopatológicos clave de la esquizofrenia que han sido aprovechados por métodos analíticos más avanzados.

## Conectividad modular y global de caso vs. control

La demostración de coactivación distribuida por todo el cerebro, y la identificación de un conjunto de redes cerebrales replicables en estado de reposo, impulsaron el cambio de los estudios que examinaban la activación local de regiones cerebrales concretas en la esquizofrenia vs. controles sanos a los estudios de conectividad funcional que exploran cómo interactúan y forman redes las distintas áreas cerebrales. Con este cambio llegó el aumento de la popularidad de la RMf en estado de reposo, que es ideal para examinar la conectividad intrínseca.

Los primeros estudios sobre conectividad funcional utilizaron enfoques basados en semillas no dirigidas, correlacionando la actividad en el curso del tiempo entre regiones de interés seleccionadas. Muchos se centraron en la DMN, ya que se descubrió que las regiones que comprenden esta red estaban implicadas en el pensamiento y la mentalización autorreferenciales. Se informó tanto de hipoconectividad<sup>79,80</sup> como de hiperconectividad<sup>81,82</sup> dentro de la DMN en personas con esquizofrenia vs. controles sanos<sup>83</sup>. Estos estudios fueron seguidos por análisis de vóxel semilla en todo el cerebro para examinar la conectividad de forma más global.

Los análisis semilla de la conectividad en estado de reposo demostraron anomalías generalizadas de la conectividad en la esquizofrenia en comparación con los controles sanos, pero los resultados fueron mixtos en cuanto a la localización de las regiones semilla y la direccionalidad (es decir, hipo- o hiperconectividad)<sup>6</sup>. La evidencia anterior sugirió que la esquizofrenia está relacionada con la hipoconectividad, en particular del lóbulo frontal, en comparación con los controles sanos<sup>84</sup>. En consonancia con esto, un metaanálisis de la conectividad semilla en estado de reposo de todo el cerebro demostró hipoconectividad dentro y entre múltiples redes, incluyendo la DMN, la red ventral de atención/saliencia y las redes del tálamo en la esquizofrenia en comparación con controles sanos<sup>85</sup>. Estos hallazgos apoyan un modelo de redes cerebrales desconectadas a gran escala en la esquizofrenia.

La conectividad efectiva difiere de la conectividad funcional típica, ya que se basa en un modelo mecanicista de influencia causal entre regiones del cerebro<sup>86</sup>. El modelado causal dinámico<sup>87</sup> es una técnica que se ha utilizado para demostrar diferencias en la conectividad efectiva de la DMN en la psicosis de primer episodio<sup>88</sup>, de la red frontoparietal durante el rendimiento de la memoria de trabajo<sup>89</sup>, así como de las regiones prefrontales en relación con la cognición y los síntomas clínicos<sup>90</sup> y del hipocampo en relación con los síntomas clínicos<sup>91</sup> en la esquizofrenia vs. controles sanos.

Investigaciones recientes que utilizan modelos causales dinámicos espectrales de circuitos fronto-estriato-talámicos de RMf en estado de reposo sugieren que la desconexión de la subcorteza está presente en la psicosis de primer episodio, y que la desconectividad entre corteza y subcorteza se observa en etapas posteriores de la esquizofrenia<sup>92</sup>. La conectividad local entre regiones espacialmente adyacentes también ha sido examinada en la esquizofrenia utilizando la homogeneidad regional, y los metaanálisis muestran una conectividad localizada anómala<sup>93,94</sup>, incluso en la corteza prefrontal medial dentro de la DMN<sup>95</sup>.

Enfoques multivariantes más complejos, como el análisis de componentes independientes espaciales (ICA), permiten la exploración basada en datos de regiones con sincronización temporal en todo el cerebro para parcelar sistemas o redes, sin preselección de regiones de interés<sup>96,97</sup>. El ICA se ha utilizado para detectar alteraciones de la conectividad funcional en personas con esquizofrenia en comparación con controles sanos, incluyendo la DMN<sup>77,98</sup>, la red de control frontoparietal/cognitiva<sup>99,100</sup> y la red de saliencia<sup>101</sup>. Un metaanálisis de estudios de conectividad funcional (de todo el cerebro o específica de una red) basados en plantillas cerebrales de ICA en esquizofrenia vs. controles sanos reveló hipoconectividad entre regiones de múltiples redes, incluyendo la DMN, así como redes auditivas y somatomotoras<sup>102</sup>.

Los enfoques teóricos de gráficos proporcionan una forma de cuantificar la organización y función de las redes cerebrales modeladas como un conjunto de nodos y aristas, incluyendo propiedades globales y locales<sup>103,104</sup>. La evidencia de análisis teóricos de gráficos de la conectividad funcional sugiere que los cerebros de personas con esquizofrenia muestran propiedades de red aberrantes, incluyendo eficiencia reducida, conectividad de nodos alterada y modularidad alterada en comparación con los controles sanos<sup>105</sup>, mostrando generalmente una alteración en el equilibrio de la integración y segregación regional (es decir, reducción del mundo pequeño)<sup>106-108</sup>. Un metaanálisis de estudios analíticos de gráficos funcionales en la esquizofrenia demostró una disminución de los mundos pequeños, así como una reducción de la organización/eficiencia local, en comparación con los controles sanos<sup>109</sup>.

Más recientemente, se han utilizado enfoques de conectividad dinámica para explorar estados o modos de conectividad variables en el tiempo en la esquizofrenia, con la sugerencia de que la variabilidad de los hallazgos de conectividad funcional en este trastorno puede deberse en parte al uso de análisis estáticos<sup>110</sup>. Los análisis de conectividad funcional dinámica han aportado evidencia de que las personas con esquizofrenia pasan más tiempo en estados de conectividad entre redes más débiles<sup>110</sup> y menos tiempo cambiando de un estado a otro<sup>111,112</sup>. También han apoyado aún más la disfunción de la DMN<sup>113,114</sup>.

La evidencia convergente implica la desconectividad de la DMN, las redes frontoparietales y de saliencia, incluido el cuerpo estriado, así como de las interacciones cortico-subcorticales (p. ej., talamocorticales) como posibles marcadores diagnósticos de esquizofrenia. De hecho, un metaanálisis multimodal transdiagnóstico identificó una desconectividad específica de la esquizofrenia en la DMN, las redes frontoparietales, de saliencia y límbicas, con una desconectividad funcional convergente y un volumen reducido de materia gris en la ínsula, cuerpo estriado y tálamo<sup>115</sup>.

Aunque se han observado abundantes diferencias entre casos y controles basadas en la RMf, continúa la búsqueda de marcadores de imagen funcional clínicamente diagnósticos de esquizofrenia. Los hallazgos inconsistentes pueden ser consecuencia de la heterogeneidad presente dentro de la esquizofrenia y entre personas

con esquizofrenia y controles sanos, que pueden caracterizarse mejor utilizando enfoques dimensionales o más individualizados en lugar de categóricos<sup>8</sup>. Los enfoques de aprendizaje automático son prometedores para analizar la heterogeneidad e identificar características predictivas de neuroimagen.

### **Biomarcadores de esquizofrenia en la RMf**

Con toda la evidencia de las diferencias de conectividad funcional en la esquizofrenia, y con el crecimiento de los enfoques de aprendizaje automático, la cuestión de si un escáner cerebral podría utilizarse para diagnosticar la esquizofrenia de forma fiable ha sido una preocupación desde principios de este siglo. En uno de los primeros estudios<sup>116</sup> se utilizó una muestra de datos de RMf basados en una tarea auditiva rara en aproximadamente 20 individuos con esquizofrenia, trastorno bipolar o ningún trastorno psiquiátrico. Utilizando redes del lóbulo temporal y del modo predeterminado y algunos enfoques básicos de agrupación, los autores informaron de que pudieron clasificar a los participantes con una precisión del 90% o superior. Aunque las técnicas basadas en datos se revisan más adelante en relación con la heterogeneidad, aquí nos centramos en el aprendizaje automático a través de la perspectiva de la clasificación diagnóstica.

Parte del atractivo de los enfoques de aprendizaje automático reside en la posibilidad de escanear a un individuo en situación de riesgo o cuyo diagnóstico esté en disputa, y obtener automáticamente un juicio objetivo y de alto nivel de confianza sobre el diagnóstico de un paciente<sup>8,117</sup>. En las últimas décadas se han realizado multitud de estudios para tratar de desarrollar un algoritmo de este tipo. Una revisión de estudios que utilizan el algoritmo de la máquina de vectores de soporte (SVM) para clasificar escaneos funcionales o estructurales reveló que la mayoría de ellos informaban de una precisión del 80% o superior para distinguir los casos de esquizofrenia de los controles<sup>118</sup>. Mientras que SVM fue el algoritmo dominante en el pasado, las técnicas de aprendizaje profundo han demostrado ser equivalentes o más prometedoras para distinguir los casos de esquizofrenia de los controles sanos a partir de un escáner de un conjunto de datos de neuroimagen<sup>119,120</sup>.

Con datos tan prometedores desde hace casi 20 años, ¿por qué no disponemos ya de escáneres de diagnóstico para la esquizofrenia? Hay varios problemas. En particular, muchos de los estudios, incluidos algunos recientes, se han centrado en un número muy reducido de sujetos, 20 o 30 por grupo diagnóstico. Las muestras más pequeñas son propensas a sobreajustar sus modelos, y sus resultados no suelen generalizarse a un conjunto de datos mayor<sup>121</sup>. Además, un modelo construido a partir de un conjunto de datos de un tipo concreto de escáner y protocolo de escaneo no suele funcionar bien con datos recogidos en otro entorno<sup>122</sup>. Dado que cada vez se dispone de conjuntos de datos sobre estados de reposo más amplios y heterogéneos, se están desarrollando algoritmos de aprendizaje automático capaces de generalizar entre las diversas configuraciones de escaneo en todo el mundo<sup>123</sup>.

Una limitación adicional es que confirmar si alguien tiene esquizofrenia o no tiene ningún trastorno mental rara vez tiene utilidad clínica. En los estudios realizados hasta la fecha se ha trabajado generalmente con individuos con esquizofrenia diagnosticados clínicamente y medicados, y los han contrastado con individuos de la misma edad y género sin antecedentes de trastornos psiquiátricos. Esto facilita el proceso de formación del aprendizaje automático, ya que el diagnóstico clínico determina si el algoritmo proporciona

la respuesta correcta. Sin embargo, esto no se corresponde con la situación clínica. Predecir si alguien que actualmente no toma medicación antipsicótica tiene probabilidades de desarrollar un trastorno psicótico completo, o cuál de varios diagnósticos posibles puede aplicarse, es donde los sistemas de clasificación podrían ser más útiles. Esto ha sido abordado por estudios que muestran que la esquizofrenia y el trastorno bipolar, y hasta cierto punto el trastorno esquizoafectivo, son separables<sup>124,125</sup>, o que un sistema entrenado para utilizar características frontoestriales en la esquizofrenia no identificará falsamente el trastorno obsesivo-compulsivo o cualquier otro diagnóstico psiquiátrico<sup>126</sup>. Los estudios que reclutan participantes sin tratamiento previo o de primer episodio también resultan prometedores<sup>127</sup>, y la obtención de muestras suficientes de personas en riesgo, para predecir quién desarrolla o no psicosis, es un interés internacional actual<sup>128</sup>.

Al igual que los algoritmos de aprendizaje automático tienen que ser entrenados para identificar la esquizofrenia sin dejarse confundir por la heterogeneidad de las características del escáner, también tienen que ser entrenados en un amplio conjunto de diagnósticos y escenarios clínicos, con el fin de ayudar al proceso clínico. Un biomarcador de esquizofrenia crónica puede no predecir la conversión a psicosis en los casos de ARC, o la respuesta a un tratamiento determinado, o qué circuitos son los más susceptibles de neuromodulación. Pero la capacidad de los enfoques de aprendizaje automático para abordar estas cuestiones se está desarrollando, ya que la predicción de trayectorias pronósticas para sujetos de alto riesgo o de primer episodio es un área activa de exploración<sup>129-131</sup>.

### **Biomarcadores de RMf en la fase clínica de alto riesgo**

Los primeros estudios que exploraron la conectividad funcional en estado de reposo en poblaciones de ARC identificaron una hiperconectividad de la DMN<sup>132</sup> o una incapacidad para suprimir la DMN bajo una alta carga de memoria<sup>133</sup> en relación con los participantes sanos de comparación. Posteriormente, se relacionó una mayor conectividad de la DMN con una percepción deficiente<sup>134</sup>.

Múltiples grupos<sup>132,135-143</sup> han descrito la desconectividad dentro de las redes córtico-estriales-tálamo-corticales, específicamente, hipoconectividad en las áreas corticoestriales, talamocorticales y talamocerebelosas, e hiperconectividad dentro de áreas corticales sensoriomotoras. La desconectividad corticoestriatal<sup>137</sup> y cerebelo-talamocortical<sup>143</sup> se ha relacionado con síntomas positivos en ARC.

Los participantes de ARC de la segunda cohorte del Estudio Longitudinal del Pródromo de Norteamérica (NAPLS-2)<sup>144</sup> que posteriormente desarrollaron psicosis tenían una hipoconectividad más prominente entre el tálamo y las áreas prefrontal y cerebelosa, y una hiperconectividad talámica más pronunciada con las áreas sensoriomotoras<sup>135</sup>. La alteración de la conectividad funcional de la ínsula con otros núcleos de la red de saliencia<sup>145</sup> también se ha asociado con la conversión psicótica. Además, se descubrió que añadir medidas de conectividad dentro de la red y entre redes a los predictores clínicos validados de la calculadora de riesgo de psicosis NAPLS<sup>146</sup> mejoraba el rendimiento del modelo<sup>147</sup>.

Más recientemente, un estudio del programa Shanghai en Riesgo de Psicosis (SHARP)<sup>128</sup>, que incluía una amplia muestra de individuos de ARC no medicados, halló que la organización anormal del conectoma funcional modular predecía la conversión psicótica, replicando trabajos previos en una muestra medicada más pequeña<sup>148</sup>. Utilizando datos longitudinales de NAPLS-2,

se encontró que los participantes de ARC que posteriormente se convirtieron a psicosis mostraron una reducción en la eficiencia global y un aumento en la diversidad de la red en relación con los participantes de ARC que no se convirtieron, y este hallazgo fue impulsado principalmente por la DMN<sup>149</sup>.

Los datos de RMf en estado de reposo de NAPLS-2 también se utilizaron en un marco de mediación funcional de alta dimensión en todo el cerebro para identificar las regiones cerebrales que median la relación entre los síntomas conductuales basales y la conversión a psicosis en sujetos de ARC<sup>150</sup>. Los mediadores positivos se distribuyeron principalmente en el sistema sensoriomotor, áreas insular y opercular, y cuerpo estriado. Los mediadores negativos se distribuyeron principalmente en el sistema sensoriomotor, las áreas insular y opercular, y el cuerpo estriado. Los mediadores negativos se localizaban principalmente en la DMN y el sistema visual<sup>150</sup>.

Claramente, la investigación emergente sobre conectividad funcional en el periodo anterior al inicio de psicosis está revelando evidencia de desconectividad en redes cerebrales conocidas por su relevancia en el procesamiento de la información, la neurocognición y la psicosis. La replicación de estos hallazgos en muestras adicionales –incluyendo NAPLS-3 y la Red de Resultados de Riesgo de Psicosis (ProNET)– será importante, junto con la implementación de técnicas analíticas creativas, para comprender mejor la evolución, la identificación temprana y los tratamientos potencialmente preventivos en las primeras etapas de la enfermedad psicótica emergente.

### Marcadores de síntomas negativos en la RMf

Los síntomas negativos son uno de los principales determinantes de los malos resultados funcionales en personas con esquizofrenia<sup>151-156</sup>. Tanto los antipsicóticos de primera como de segunda generación tienen beneficios limitados para esta dimensión de la enfermedad<sup>157-159</sup>. El esclarecimiento de las redes neuronales que sirven de sustrato a estos síntomas puede ser importante para el desarrollo de nuevos tratamientos.

Una cuestión crítica en la investigación de las bases neuronales de los síntomas negativos es el marco conceptual que subyace a su evaluación. De particular importancia es la separación de los síntomas negativos en primarios y duraderos (síntomas de déficit) frente a los secundarios. Los síntomas de déficit se consideran intrínsecos a la enfermedad, mientras que los síntomas negativos secundarios pueden deberse a exacerbaciones de la psicosis, efectos secundarios extrapiramidales de los antipsicóticos, depresión y/o entornos poco estimulantes<sup>160-162</sup>. Hay escasos estudios de imagen funcional centrados en el síndrome de déficit. Sin embargo, un estudio informó de actividad neuronal cerebelosa y conectividad funcional cerebro-cerebelosa anómalas, lo que implica disfunción ejecutiva, en pacientes con este síndrome<sup>163</sup>.

Un obstáculo importante para centrarse en el síndrome de déficit en los estudios de neuroimagen es la necesidad de recurrir a investigadores formados para administrar una extensa entrevista diagnóstica<sup>164</sup>. Esto ha llevado al desarrollo del concepto de síntomas negativos persistentes<sup>157</sup>. Este concepto también pretende minimizar la heterogeneidad asociada a los síntomas negativos ampliamente definidos, mediante la restricción a aquellos que persisten durante seis meses o más y están presentes durante periodos de estabilidad clínica y en ausencia de síntomas positivos, depresivos o extrapiramidales prominentes<sup>157</sup>. También en este caso hay escasez de estudios de neuroimagen funcional. La bibliografía existente se

centra en gran medida en los síntomas negativos sin invocar los marcos conceptuales del síndrome de déficit o de los síntomas negativos persistentes.

Según una conceptualización común, existen tres subgrupos de personas con esquizofrenia a lo largo de un continuo que va de los síntomas positivos a los negativos: predominantemente positivos, predominantemente negativos y mixtos<sup>161</sup>. De hecho, la conectividad funcional entre las redes de saliencia y de modo predeterminado se ha relacionado tanto con síntomas positivos como negativos<sup>165</sup>. Alternativamente, los síntomas negativos pueden conceptualizarse como una dimensión de la enfermedad, sugiriendo que hay redes cerebrales distintas implicadas en los síntomas negativos *vs.* los positivos. En este último contexto, y para pacientes con esquizofrenia crónica, la alteración de la conectividad funcional de DLPFC-cerebelo<sup>166</sup>, corteza frontal medial estriatal-orbitaria<sup>167</sup>, y fronto-temporal medial<sup>168</sup> se ha asociado con síntomas negativos. En pacientes en fases tempranas de la enfermedad, la alteración de la conectividad funcional entre el *crus* II del cerebelo y la circunvolución supramarginal anterior se ha asociado con síntomas negativos<sup>169</sup>. Al principio del curso de la enfermedad, pero no en una fase más crónica, una mayor carga de síntomas negativos también se ha asociado con una menor activación en el cerebelo durante una tarea verbal de Stroop<sup>170</sup>. Independientemente de la fase de evolución de la enfermedad, se ha observado una correlación inversa entre la carga de síntomas negativos y la activación de la corteza motora, incluyendo el área motora suplementaria y la circunvolución precentral<sup>170</sup>.

Los distintos síntomas negativos también pueden diferir en sus correlatos neuronales. De hecho, en un estudio de RMf que utilizó una rara tarea auditiva de dos tonos, la gravedad de la alogia, la abulia/apatía y la anhedonia/asocialidad se correlacionó inversamente con la señal dependiente del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD) durante el tono objetivo en distintos conjuntos de regiones cerebrales<sup>16</sup>. Hubo una correlación inversa entre anhedonia o asocialidad y la actividad del cíngulo posterior y el precúneo, que típicamente se consideran parte de la DMN. La gravedad de la alogia se asoció, en cambio, con una disminución de la actividad en el tálamo bilateral, caudado derecho y pálido izquierdo, lo que sugiere que este síntoma puede reflejar un déficit en la capacidad de participar en conductas motoras voluntarias<sup>16</sup>.

### Marcadores de déficits cognitivos en la RMf

Los déficits cognitivos son una característica central de la esquizofrenia y representan uno de los principales obstáculos para la recuperación clínica y funcional de los individuos afectados. Los déficits están presentes tanto en la inteligencia general como en dominios neurocognitivos específicos, así como en la cognición social<sup>14</sup>. Tanto los déficits cognitivos sociales como los no sociales parecen ser constructos distintos de los de los perfiles de síntomas<sup>171,172</sup>, y se han propuesto como potenciales dianas de tratamiento<sup>173,174</sup>.

Según los informes, el rendimiento cognitivo general en la esquizofrenia está, en promedio, dos desviaciones estándar por debajo del observado en individuos no afectados<sup>175</sup>. También suelen observarse déficits en dominios específicos, como la memoria, aprendizaje verbal y visual, funciones ejecutivas, atención y velocidad de procesamiento<sup>176,177</sup>. En particular, el deterioro de la memoria de trabajo, que implica el almacenamiento y la manipulación de la información a corto plazo, se ha propuesto como



un déficit central en la esquizofrenia<sup>178</sup>. La velocidad de procesamiento, que se refiere al tiempo que tarda un individuo en procesar y responder con precisión a la información de su entorno, también se ha señalado como una de las funciones neuropsicológicas más afectadas en la esquizofrenia<sup>179</sup>. Debido a la facilidad de uso de las evaluaciones de velocidad de procesamiento, se han propuesto como herramientas potencialmente útiles para el cribado en entornos clínicos, o para la evaluación de intervenciones específicas<sup>179</sup>. Existe evidencia significativa de que los déficits cognitivos ya están presentes en el momento del primer episodio de psicosis<sup>180</sup>, así como en los individuos de ARC, aunque con una alta variabilidad dentro de los diferentes dominios cognitivos<sup>181-183</sup>. No está tan claro si se produce un mayor deterioro cognitivo tras el primer episodio psicótico, y los estudios han informado tanto del deterioro como de la mejora<sup>184,185</sup>.

La cognición social representa la capacidad cognitiva de procesar, almacenar y aplicar información sobre otras personas y situaciones sociales. Los individuos con esquizofrenia tienen dificultades para identificar emociones, sentirse conectados y reaccionar emocionalmente ante los demás, e inferir los pensamientos de las personas<sup>186-189</sup>. Como tal, se ha demostrado que las deficiencias en la cognición social son un correlato y predictor clave del resultado funcional<sup>173,174</sup>. La cognición social suele dividirse en procesos de nivel inferior (p. ej., reconocimiento de emociones y representación mental simple) y procesos de mentalización de nivel superior (p. ej., inferencia de creencias e intenciones; teoría de la mente)<sup>173,190-192</sup>.

La evidencia sugiere que la cognición social y la neurocognición son constructos distintos pero relacionados<sup>173,193</sup>, y los resultados de los metaanálisis muestran una relación más estrecha entre cognición social y resultados funcionales<sup>174,194</sup>. Los metaanálisis en individuos de ARC también han demostrado deficiencias en todos los dominios cognitivos sociales, incluyendo el procesamiento de las emociones y la teoría de la mente<sup>195,196</sup>.

Los deterioros neurocognitivos se establecieron tempranamente como características fundamentales de la esquizofrenia, lo que dio lugar a una gran cantidad de estudios de neuroimagen para examinar la cognición<sup>1</sup>. Los primeros estudios de RMf se centraron en la actividad regional durante tareas cognitivas específicas, demostrando una activación anómala en la DLPFC durante tareas de memoria de trabajo en personas con esquizofrenia vs. controles sanos<sup>197,198</sup>. La variabilidad de estos hallazgos también se puso pronto de manifiesto, incluyendo tanto disminuciones como aumentos en la activación de la DLPFC durante el desempeño de la memoria de trabajo, lo que llevó a metaanálisis para integrar los resultados e identificar posibles factores moderadores<sup>199</sup>.

Los metaanálisis de los estudios de RMf se han centrado en dominios concretos de la neurocognición, como la memoria de trabajo, la memoria episódica y el funcionamiento ejecutivo. Un metaanálisis sobre la activación de la DLPFC durante tareas de memoria de trabajo<sup>199</sup>, y una revisión selectiva de estudios de RMf sobre las deficiencias de la memoria de trabajo en la esquizofrenia<sup>200</sup>, apoyan el papel de la disfunción de la DLPFC en las alteraciones de la memoria de trabajo en la esquizofrenia. Un primer metaanálisis de estudios de RMf de la memoria de trabajo en la esquizofrenia también identificó una activación anormal de la DLPFC, la corteza cingulada anterior y la ínsula en comparación con controles sanos<sup>66</sup>. Más recientemente, un metaanálisis corroboró la disfunción de estas áreas, así como de la corteza parietal posterior y del área motora suplementaria, señalando que estas regiones identificadas son nodos de la red de control cognitivo y de la red de saliencia<sup>201</sup>.

Los metaanálisis también se han centrado en estudios de RMf de la memoria episódica en la esquizofrenia, identificando una activación aberrante en regiones como la corteza prefrontal inferior izquierda, hipocampo y cerebelo izquierdo vs. controles sanos<sup>202</sup>. Un metaanálisis de 41 estudios de neuroimagen funcional del funcionamiento ejecutivo (a veces denominado control cognitivo) en la esquizofrenia reveló una disminución de la activación en la DLPFC, cíngulo anterior y tálamo<sup>65</sup>.

Estos hallazgos han sido confirmados en gran medida en una revisión de los correlatos neuronales a través de dominios neurocognitivos en diferentes fases de la esquizofrenia, señalando que muchas de las anomalías neuronales evidentes en la esquizofrenia crónica parecen estar presentes en cierto grado antes del inicio de la enfermedad<sup>203</sup>. En relación con esto, un metaanálisis de estudios de RMf que utilizaban tareas neurocognitivas en individuos de ARC demostró una activación reducida del lóbulo parietal inferior y de la circunvolución frontal medial en comparación con controles sanos, y solo del lóbulo parietal inferior cuando se analizó un subconjunto de cuatro estudios que utilizaban tareas de memoria de trabajo<sup>204</sup>. Las regiones del cerebro implicadas en estas diferentes funciones cognitivas están ampliamente distribuidas y a menudo se solapan<sup>203</sup>. De hecho, es posible que estos déficits no sean específicos<sup>205</sup>, y se ha sugerido que la DLPFC es un posible sustrato común de muchos deterioros cognitivos<sup>206</sup>.

Como se ha mencionado, los estudios de neuroimagen en la esquizofrenia sugieren que el rendimiento cognitivo depende de sistemas o redes cerebrales repartidos, más que de regiones aisladas<sup>207</sup>. Una revisión sistemática que examinó las asociaciones entre la conectividad funcional en estado de reposo y la neurocognición dentro y a través de dominios encontró que la conectividad aberrante entre regiones de la corteza y subcorteza (circuito córtico-cerebeloso-estriatal-talámico) se asoció con deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, y que la conectividad anormal entre regiones de la DMN y las redes frontoparietal (p. ej., DLPFC) y cíngulo-opercular (p. ej., corteza cingulada anterior) estaba relacionada con múltiples dominios cognitivos<sup>208</sup>. Notablemente, no se detectaron asociaciones únicas entre dominios cognitivos específicos y anomalías específicas en la conectividad funcional, lo que apoya la idea de una disrupción en mecanismos compartidos a través de dominios neurocognitivos que resulta en deficiencias cognitivas generalizadas observadas en personas con esquizofrenia<sup>208</sup>.

Un metaanálisis reciente también revisó estudios que analizaban la asociación entre métricas estructurales cerebrales y dominios cognitivos en la esquizofrenia, y trazó un mapa de estos hallazgos estructurales en redes cerebrales funcionales en estado de reposo<sup>209</sup>. La red frontoparietal (control cognitivo) se asoció con la mayoría de los dominios cognitivos, y las redes somatomotoras, de atención dorsal y de atención ventral también estuvieron implicadas en múltiples dominios cognitivos<sup>209</sup>. En general, los procesos cognitivos más complejos, como el razonamiento y la función ejecutiva, así como la cognición social, se asociaron con más redes<sup>209</sup>.

Aunque son relativamente pocos los estudios que han examinado los correlatos neuronales de la cognición social en la esquizofrenia, existe evidencia considerable de la activación regional y las anomalías de la conectividad funcional en relación con los déficits cognitivos sociales. Se cree que la cognición social de bajo nivel está subservida por redes parcialmente dissociables pero que interactúan en el cerebro<sup>210-213</sup>. Se cree que la cognición social de nivel inferior y superior está sustentada por redes cerebrales parcialmente dissociables pero que interactúan<sup>210-213</sup>. La cognición social

de nivel inferior se cree que depende de una “red de simulación” frontoparietal e insular, que incluye el lóbulo parietal inferior, la circunvolución frontal inferior<sup>214,215</sup>, la corteza cingulada anterior y la ínsula anterior<sup>216,217</sup>. Se cree que la cognición social de nivel superior depende de una “red de mentalización” de la línea media cortical y temporal lateral, que incluye la corteza prefrontal medial, la unión temporo-parietal y el precúneo<sup>218,219</sup>. Estas redes cognitivas sociales de nivel inferior y superior muestran solapamiento con las redes frontoparietal y de atención saliente/ventral en estado de reposo, y con la DMN, respectivamente<sup>220</sup>.

Los metaanálisis de estudios de RMf que utilizan tareas de percepción de emociones y de teoría de la mente en la esquizofrenia en comparación con grupos de controles sanos han demostrado una activación cerebral alterada en regiones de las redes de simulación y mentalización<sup>221-225</sup>. También se ha identificado la disminución de la activación en regiones de la red de mentalización en un metaanálisis de estudios de RMf de teoría de la mente en individuos de ARC<sup>226</sup>, aunque no se encontraron diferencias en la activación cerebral entre los grupos de riesgo y de control en un reciente metaanálisis de estudios de RMf que examinó la percepción de emociones negativas<sup>227</sup>.

Investigaciones anteriores han identificado asociaciones entre la conectividad en estado de reposo entre regiones cognitivas sociales y el rendimiento cognitivo social aparte del escáner en la esquizofrenia<sup>168,228,229</sup> y la psicosis de primer episodio<sup>230</sup>, así como la gravedad de los síntomas en la esquizofrenia<sup>231</sup>. Sin embargo, los resultados han sido inconsistentes y estas investigaciones carecen de información sobre el procesamiento social online. Los estudios de RMf basados en tareas han demostrado una mayor conectividad funcional en regiones de las redes de simulación y mentalización durante la mentalización en la esquizofrenia en comparación con controles sanos<sup>232,233</sup>, aunque también han informado de hipocnectividad entre las regiones cognitivas sociales durante las tareas de procesamiento social<sup>234,235</sup>. Estos hallazgos inconsistentes probablemente se deban a los diseños de casos y controles, a menudo con muestras pequeñas y enfoques analíticos variados. También debe tenerse en cuenta que las conceptualizaciones de la cognición social varían, y las diferencias en los constructos que se miden y las puntuaciones de dominio informadas también pueden contribuir a resultados variables<sup>236</sup>.

Los estudios en muestras más grandes han utilizado enfoques informatizados basados en datos para dilucidar los circuitos neuronales de los déficits cognitivos sociales. Se han identificado asociaciones entre anomalías funcionales tanto en las redes de simulación como de mentalización y peor rendimiento cognitivo social en individuos con esquizofrenia y controles sanos durante el reposo<sup>237</sup>, una tarea de imitación facial<sup>21</sup> y una tarea de precisión empática más compleja y naturalista<sup>24</sup>. En particular, un peor rendimiento cognitivo social se ha relacionado con una activación más distribuida a través de las redes de mentalización y simulación<sup>21</sup>, y una mayor conectividad intra e interred a través de estas redes cognitivas sociales<sup>24,237</sup>, lo que es indicativo de una menor eficiencia y segregación de la red. Este trabajo también señala que los patrones de activación neuronal durante el procesamiento social pueden estar relacionados con el rendimiento cognitivo más que con el diagnóstico en la esquizofrenia y controles sanos. La evidencia sugiere que este patrón puede existir transdiagnóticamente; por ejemplo, en esquizofrenia y autismo<sup>238</sup>.

En particular, tanto los dominios cognitivos no sociales<sup>239</sup> como sociales<sup>186</sup> se han propuesto como endofenotipos candidatos para la esquizofrenia. Dadas sus asociaciones con los resultados funcio-

nales<sup>174</sup>, también se han identificado como objetivos terapéuticos prometedores. En consecuencia, apuntar a los circuitos cerebrales importantes para estos procesos ofrece un potencial avance terapéutico novedoso con implicaciones para el rendimiento cognitivo y, en última instancia, para los resultados funcionales<sup>240</sup>.

## **RMf EN RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO: RESPUESTA/RESISTENCIA, MECANISMOS Y ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA**

### **Medicación antipsicótica**

Dado que la esquizofrenia es probablemente un trastorno heterogéneo en el que intervienen múltiples mecanismos patológicos subyacentes<sup>241</sup>, los intentos de identificar dianas terapéuticas racionales han sido todo un reto<sup>242</sup>. Las imágenes cerebrales funcionales pueden ser una herramienta poderosa para comprender mejor no solo la disfunción del circuito neuronal subyacente en la esquizofrenia, sino también cómo las diferentes intervenciones pueden modificar estos circuitos cerebrales disfuncionales. La incorporación de la RMf antes y después del tratamiento en los ensayos clínicos ofrece la oportunidad de investigar los mecanismos de respuesta al tratamiento. La evidencia basada en la biología puede respaldar aún más la eficacia de las intervenciones en la modificación de la función cerebral, y puede proporcionar evidencia de “compromiso con el objetivo” incluso en casos en los que los resultados clínicos o funcionales son difíciles de medir explícitamente.

Entre el 18% y 24% de pacientes con esquizofrenia muestran resistencia completa al tratamiento desde el primer episodio<sup>243-245</sup>, y un porcentaje similar muestra solo una respuesta parcial o inadecuada<sup>246</sup>. En última instancia, casi el 40% de los pacientes se clasifican como no respondedores a los antipsicóticos de primera línea, lo que da lugar a la abrumadora mayoría de la utilización de recursos sanitarios asociada a la psicosis<sup>247</sup>. Todos los antipsicóticos eficaces y aprobados actualmente actúan sobre los receptores D2 de la dopamina, que se concentran en el cuerpo estriado<sup>248,249</sup>. Una amplia gama de evidencia es consistente con la hipótesis de que existen dos subtipos funcionales de esquizofrenia con respecto a la respuesta al tratamiento: el hiperdopaminérgico y el normodopaminérgico<sup>250-252</sup>.

Estudios de PET transversales<sup>250</sup> y prospectivos<sup>253</sup> sugieren que la elevada capacidad de síntesis de dopamina en el cuerpo estriado es característica de los pacientes que responden al tratamiento antipsicótico, mientras que los casos de esquizofrenia resistentes al tratamiento tienen un funcionamiento normal de la dopamina estriatal al inicio del estudio. Por lo tanto, cabe destacar que la capacidad de síntesis de dopamina estriatal según se observa con la PET se ha asociado recientemente con patrones diferenciales de conectividad funcional corticoestriatal medida mediante RMf en estado de reposo<sup>254,255</sup>. Sin embargo, la imagen PET estriatal puede no ser un biomarcador fácilmente traducible, ya que es cara, invasiva e implica exposición a radiación ionizante. La conectividad funcional en estado de reposo es una técnica de neuroimagen prometedora para evaluar la respuesta a los antipsicóticos. Como la RMf en estado de reposo no requiere una tarea activa, es especialmente práctica en poblaciones a las que puede resultar difícil realizar las tareas tradicionales de RMf<sup>256</sup>. Varios investigadores han utilizado la conectividad funcional en estado de reposo del cuerpo estriado, una región rica en receptores D2 y principal lugar de acción de los antipsicóticos, para evaluar su potencial para predecir la respuesta al tratamiento.

La evidencia de varios estudios sugiere que los circuitos estriatales podrían ser críticos en la mediación de la respuesta clínica en personas con psicosis. Se ha observado que la conectividad estriatal basal de la RMf en estado de reposo predice la respuesta clínica al tratamiento antipsicótico en una cohorte de pacientes en primer episodio que no habían recibido tratamiento previo o había sido mínimo<sup>257</sup>. Este “índice de conectividad estriatal” demostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75% para la predicción de la respuesta antipsicótica aguda en una cohorte independiente de pacientes multiepisódicos. La confianza en estos resultados se vio reforzada por datos independientes de una pequeña cohorte estudiada longitudinalmente de pacientes con esquizofrenia en fase inicial<sup>258</sup>, en los que el tratamiento antipsicótico produjo una normalización similar de la conectividad frontoestriatal. De forma similar, el papel de la conectividad estriatal basal en la predicción de la respuesta al tratamiento en la esquizofrenia fue respaldado por otro estudio<sup>259</sup> en el que una mayor conectividad basal del hipocampo seguida de un aumento de la conectividad con el tiempo hacia el núcleo caudado se asoció con una mejor respuesta. Dos estudios prospectivos recientes han mostrado resultados comparables<sup>126,260</sup>.

La validación cruzada de los patrones de conectividad funcional en estado de reposo predictivos de la respuesta al tratamiento en pacientes con diferentes características clínicas y entornos es importante para comprobar la estabilidad del predictor. En consecuencia, se exploró la conectividad funcional del estado de reposo del cuerpo estriado en dos cohortes de pacientes escaneados en diferentes plataformas de RM: una cohorte de pacientes de primer episodio sin tratamiento previo y una cohorte de pacientes con esquizofrenia sin medicación<sup>261</sup>. En ambas cohortes, la conectividad funcional estriatal en estado de reposo fue predictiva de la posterior respuesta al tratamiento con medicación antipsicótica. En conjunto, estas repeticiones independientes y convergentes sugieren que la conectividad estriatal puede ser un mediador crítico, y quizás un predictor, de los efectos de los fármacos antipsicóticos en el cerebro.

Se han estudiado otras redes funcionales en relación con su potencial para predecir la respuesta al tratamiento antipsicótico. La conectividad funcional de la DMN<sup>262</sup> se ha investigado en las dos cohortes mencionadas<sup>261</sup>. En ambas, la conectividad funcional en estado de reposo del hipocampo, una de las principales regiones de la DMN, fue predictiva de la respuesta posterior al tratamiento.

Una revisión sistemática y un metaanálisis recientes que cuantificaron la utilidad de la RMf en estado de reposo pre-tratamiento para predecir la respuesta antipsicótica revisó 22 conjuntos de datos con 1.280 individuos, y concluyó que la conectividad funcional estriatal y DMN en estado de reposo eran predictores consistentes de la respuesta al tratamiento antipsicótico<sup>263</sup>. El metaanálisis basado en 12 conjuntos de datos reveló una sensibilidad global del 81% y una especificidad del 76% para predecir la respuesta al tratamiento definida categóricamente.

Pocos estudios han evaluado los patrones de conectividad funcional en estado de reposo en pacientes que cumplen los criterios de resistencia al tratamiento, y las diferencias en la metodología han impedido llegar a conclusiones significativas<sup>31</sup>. Más interesantes son los estudios dirigidos a caracterizar patrones de conectividad funcional en estado de reposo vinculados a la acción terapéutica superior de la clozapina en aquellos que no responden a los ensayos con antipsicóticos de primera línea. Dado que la clozapina, a diferencia de los antipsicóticos de primera línea, se une a los receptores dopaminérgicos D2 con baja afinidad y tiene una acción farmacológica singularmente rica (con actividad significativa en otros

subtipos de receptores dopaminérgicos, muscarínicos, adrenérgicos, histamínicos y serotoninérgicos<sup>264-266</sup>), cabe esperar patrones distintivos de conectividad funcional en estado de reposo asociados a su eficacia. En participantes refractarios al tratamiento inscritos en un ensayo de clozapina, la respuesta a este fármaco se asoció con un aumento de la conectividad funcional corticoestriatal en estado de reposo entre el núcleo caudado dorsal y la red frontoparietal, que también fue predictiva de la respuesta en el pretratamiento<sup>267</sup>. Si bien estos hallazgos necesitan ser replicados con cohortes más grandes de pacientes refractarios al tratamiento, parecen indicar que los cambios en la conectividad corticoestriatal pueden representar un mecanismo de acción descendente común a todos los medicamentos antipsicóticos.

En otro estudio prospectivo de neuroimagen se evaluaron los cambios en los síntomas clínicos y los patrones de conectividad funcional en estado de reposo en pacientes con esquizofrenia que iniciaron tratamiento con clozapina<sup>268</sup>. Un primer paso de reducción de datos de escalas clínicas a nivel de ítems reveló cuatro patrones distintos de respuesta al tratamiento con clozapina. Curiosamente, esos patrones clínicos se mapean en distintas características de conectividad funcional en estado de reposo de neuroimagen, que son relevantes para el cambio sintomático inducido por la clozapina y pueden proporcionar objetivos neuroconductuales relacionados con la eficacia de la clozapina.

## Psicoterapia e intervenciones psicosociales

Aunque la evidencia es limitada, los estudios de RMf también han demostrado que la psicoterapia tiene potencial para inducir cambios cerebrales funcionales en individuos con esquizofrenia. Por ejemplo, la terapia cognitivo-conductual se ha asociado con un aumento de la conectividad funcional entre la DLPFC, la corteza prefrontal dorsomedial y el núcleo caudado<sup>269</sup>, así como entre la DLPFC y la amígdala/corteza visual<sup>270</sup>, y los cambios en la conectividad prefrontal predicen la recuperación a largo plazo<sup>271</sup>.

La rehabilitación cognitiva e intervenciones psicosociales relacionadas también se han asociado con aumentos de la conectividad funcional en la corteza frontal<sup>272</sup> y mayor activación frontal durante la RMf basada en tareas<sup>273-275</sup>. También se ha observado activación en áreas distintas de la corteza frontal, como la corteza cingulada anterior y la corteza parietal<sup>275,276</sup>. Revisiones recientes que investigan la rehabilitación cognitiva en individuos con esquizofrenia revelaron asociaciones positivas entre mejoras cognitivas y cambios funcionales y estructurales en las regiones frontales cerebrales<sup>277,278</sup>. Curiosamente, un estudio en el que se examinaron los cambios en la conectividad funcional tras la rehabilitación cognitiva encontró que los pacientes que recibieron tratamiento mostraban patrones de redes cerebrales más normalizados, comparables a los observados en controles sanos<sup>279</sup>. También se ha demostrado que el entrenamiento cognitivo social influye en la función neuronal de regiones que apoyan la cognición social, como la circunvolución poscentral y la amígdala, al tiempo que mejora las capacidades de procesamiento de emociones<sup>280,281</sup>.

Por lo general, los estudios en este campo incluyen muestras pequeñas de pacientes, por lo que se requiere más investigación para comprender de forma exhaustiva los mecanismos neuronales implicados en los efectos de la psicoterapia e intervenciones psicosociales, explorar más a fondo formas de optimizarlas para mejorar los resultados funcionales y demostrar si tales cambios son transitorios o persisten en el tiempo.

## Neuroestimulación

Se han utilizado diversos métodos de neuroestimulación para tratar la esquizofrenia, como la terapia electroconvulsiva (TEC), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), la estimulación transcraneal por corriente continua (TDCS) y la estimulación cerebral profunda (ECP).

La TEC se está utilizando en la esquizofrenia resistente al tratamiento o como aumento en pacientes resistentes a la clozapina<sup>283,284</sup>. Las imágenes de RMf basales han revelado patrones de conectividad dinámica disincrónica que implican regiones prefrontales-temporales como marcador pronóstico de respuesta a la TEC<sup>285</sup>. Tras la TEC, se ha descrito una disminución del acoplamiento entre amígdala derecha e hipocampo izquierdo, y un aumento de la conectividad funcional entre hipocampo y una serie de regiones corticales<sup>286,287</sup>.

EMTr y TDCS se están convirtiendo en herramientas importantes para abordar los síntomas de la esquizofrenia que no se mitigan con tratamientos convencionales<sup>288</sup>, como deterioros cognitivos<sup>289,290</sup>, síntomas negativos<sup>291,292</sup> y alucinaciones refractarias<sup>293-295</sup>. Los primeros objetivos de la EMTr se identificaron mediante cambios locales en la actividad cerebral<sup>296,297</sup>. Sin embargo, la investigación con RMf ha demostrado que la EMTr ejerce efectos más profundos y amplios al propagarse por las redes neuronales conectadas al lugar objetivo<sup>298-303</sup>. La EMTr guiada por RMf se ha utilizado para las alucinaciones auditivas refractarias. Varios estudios se han centrado en la unión temporoparietal, generalmente utilizando un protocolo “inhibitorio”<sup>293-295</sup>, ya que representa una región central de hiperactividad dentro de los circuitos neuronales asociados con alucinaciones<sup>304</sup>. Los estudios que examinaron los cambios posteriores al tratamiento mostraron un aumento de la conectividad de la red en regiones de las redes auditivas/sensoriomotoras, ejecutivas centrales y de modo predeterminado<sup>305</sup>, y conectividad normalizada entre las redes de modo predeterminado y del lenguaje, y dentro de las redes auditivas y ejecutivas centrales<sup>306</sup>. Otro protocolo en el que se utilizó EMTr “excitatoria”, con un objetivo funcionalmente identificado en la región del lenguaje del surco temporal superior, reveló una disminución de las alucinaciones<sup>307</sup>.

Otros estudios han demostrado una reducción de la activación tras la administración de EMTr en el lóbulo temporal y la correspondiente disminución de las alucinaciones<sup>308</sup>. Además, un estudio de caso único basado en la RMf ha planteado que la estimulación con descargas theta (TBS) puede tener eficacia para las alucinaciones en la esquizofrenia de inicio muy tardío<sup>309</sup>. Sin embargo, un metaanálisis reciente no encontró pruebas sólidas de una reducción de las alucinaciones tras EMTr o TDCS<sup>293</sup>.

La neuroestimulación para reducir los síntomas negativos se ha dirigido a la DLPFC<sup>292</sup>, basándose principalmente en los primeros ensayos sobre neuroimagen que implicaban a la corteza prefrontal en la esquizofrenia y los síntomas negativos<sup>310,311</sup> y los efectos anti-depresivos de la EMTr en la DLPFC<sup>312</sup>. Aunque menos estudios han utilizado la neuroimagen para evaluar los efectos mecanicistas de EMTr sobre los síntomas negativos, se ha demostrado que aumenta la actividad inducida por la tarea en la DLPFC<sup>313</sup>, y la estimulación de la DLPFC izquierda se ha asociado con una disminución de los síntomas negativos y un cambio correspondiente en la conectividad dinámica del circuito córtico-tálamo-cerebeloso<sup>314</sup>. Del mismo modo, se ha observado una reducción de los síntomas negativos y una modulación a gran escala de las interacciones funcionales con TBS intermitente de la DLPFC izquierda<sup>315</sup>. Estudios relacionados centrados en los déficits cognitivos sociales apoyan la modulación

de los circuitos neuronales durante la evaluación socioemocional con EMTr en la DLPFC<sup>316</sup>.

Dos formas potencialmente poderosas de mejorar la EMTr mediante la RMf son la identificación de nuevas dianas basadas en circuitos y el tratamiento personalizado. Como ejemplo de la primera, un análisis basado en datos identificó la conectividad entre la DLPFC y el vermis cerebeloso como el predictor más significativo de la gravedad de los síntomas negativos en una muestra independiente al demostrar una relación entre el aumento de la conectividad DLPFC-cerebelosa y la reducción de los síntomas negativos tras la EMTr en el vermis cerebeloso<sup>166</sup>. Esto concuerda con la evidencia que sugiere que la variabilidad individual en la conectividad funcional puede afectar la respuesta a la estimulación cerebral. De hecho, la reducción de la depresión tras la estimulación de la DLPFC se ha asociado con la anticorrelación (es decir, correlación negativa) de los sitios de EMTr con la corteza cingulada subgenual<sup>317</sup>. También se ha observado que la proximidad del objetivo de EMTr a un objetivo óptimo calculado individualmente basado en la anticorrelación con la corteza cingulada subgenual predice la respuesta al tratamiento en la depresión<sup>318,319</sup>, lo que plantea la posibilidad de que la EMTr individualizada pueda mejorar los resultados del tratamiento<sup>33</sup>. La combinación del mapeo personalizado de la conectividad funcional para identificar las localizaciones objetivo y el modelado del campo eléctrico para estimular al máximo las regiones críticas, puede optimizar individualmente el tratamiento de neuroestimulación<sup>320</sup> y ser aplicable a nuevos objetivos de tratamiento en la esquizofrenia, como la cognición social<sup>32</sup>.

Los hallazgos en la esquizofrenia con TDCS, un método más portátil para la neuroestimulación, también se han examinado mediante RMf, pero los datos son preliminares. Se ha sugerido que la conectividad funcional de la circunvolución temporal superior es un posible marcador pronóstico de la respuesta a la TDCS<sup>321</sup>. Otros estudios centrados en la cognición han descrito efectos positivos de la TDCS en la esquizofrenia y cambios asociados en los circuitos neuronales<sup>322</sup>. La TDCS también se ha dirigido a los síntomas negativos, mostrando reducciones en las calificaciones de los síntomas y cambios asociados en los circuitos prefrontales<sup>323,324</sup>.

La ECP es un tratamiento quirúrgico invasivo basado en la implantación de un pequeño electrodo capaz de modular circuitos neuronales aberrantes localizados<sup>325,326</sup>. El mayor ensayo en humanos realizado hasta la fecha sobre esquizofrenia incluyó solo 7 participantes, 4 de los cuales mostraron reducciones significativas de los síntomas con electrodos colocados en la corteza cingulada anterior subgenual o en el núcleo accumbens<sup>327</sup>, basándose en parte en el éxito previo de estas regiones en la depresión<sup>328</sup> y en el trastorno obsesivo-compulsivo<sup>329</sup>. Un estudio de caso único de ECP en la sustancia negra mostró mejoras clínicas, incluido el cese completo de las alucinaciones<sup>330</sup>.

La ECP en la esquizofrenia se ha enfrentado a varios desafíos, como la dificultad o el fracaso a la hora de reclutar participantes<sup>331</sup>, las consideraciones éticas en torno a la vulnerabilidad<sup>332</sup> y la pre-ocupación por el aumento de los riesgos quirúrgicos en personas con este trastorno<sup>333,334</sup>. Por lo tanto, es fundamental que los futuros ensayos de ECP se basen en un conocimiento más profundo de los circuitos neuronales de los síntomas o comportamientos específicos que se pretenden tratar, o de los sistemas que podrían tener un impacto más amplio. Lo ideal sería que estos objetivos se establecieran a nivel individual para optimizar los resultados del tratamiento.

Las imágenes funcionales también pueden identificar mecanismos más amplios de la psicosis para proporcionar objetivos para nuevas intervenciones. Como se ha mencionado, existe evidencia sustancial que apoya una alteración en la conectividad tálamo-cortical y tálamo-estriatal en la esquizofrenia, que se ha sugerido como un sistema crucial que contribuye a una amplia gama de déficits cognitivos subyacentes y síntomas clínicos<sup>335,336</sup>. El tálamo incluye múltiples núcleos que interactúan con regiones subcorticales y corticales<sup>337-339</sup>, modulando la conectividad cortical y manteniendo o coordinando representaciones corticales relevantes para la tarea<sup>340</sup>. Curiosamente, las lesiones de los núcleos talámicos asociativos pueden provocar síntomas de psicosis<sup>341</sup>. Dirigirse a núcleos talámicos específicos puede brindar una oportunidad para un amplio impacto clínico. Las modalidades de tratamiento emergentes, como los ultrasonidos focalizados, que permiten la neuromodulación cerebral profunda de regiones cerebrales específicas<sup>342</sup>, pueden proporcionar un mecanismo novedoso para modular la conectividad y la función talámica con el fin de tratar la esquizofrenia.

## RMf Y ENFOQUES BASADOS EN DATOS PARA DISECCIONAR LA HETEROGENEIDAD

Los altos niveles de heterogeneidad de las métricas cerebrales son la norma, incluso en poblaciones no clínicas<sup>19,37</sup>. Cada vez más evidencia sugiere que la esquizofrenia engloba una variabilidad aún mayor tanto en la activación de tareas de RMf<sup>17,18,343</sup> como en la conectividad funcional en estado de reposo<sup>344-346</sup> que la presente en la población general. Trabajos recientes han demostrado que existe un solapamiento mínimo en las anomalías cerebrales entre personas que comparten el mismo diagnóstico, lo que indica que las diferencias a nivel de grupo pueden ocultar la heterogeneidad biológica y las variaciones interindividuales entre personas con esquizofrenia<sup>26</sup>. En consecuencia, basarse exclusivamente en la investigación de casos y controles será inadecuado para avanzar en los esfuerzos de traslación clínica de los resultados neurocientíficos.

La iniciativa Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) se aleja del modelo convencional de investigación de casos y controles, abogando por la integración de datos multinivel (p. ej., fenotipado profundo a través de medidas de genes, circuitos, fisiología, cognición y comportamiento) para caracterizar toda la gama de dimensiones transdiagnósticas cerebro-conducta dentro y entre dominios<sup>47,347</sup>. Las iniciativas europeas –p. ej., el proyecto Calificaciones Psiquiátricas utilizando Marcadores Estratificados Intermedios (PRISM)– también han abogado por un cambio hacia la investigación transdiagnóstica<sup>348</sup>. El objetivo último es identificar subconjuntos de individuos con perfiles biológicos más homogéneos que se correspondan con características clínicas específicas, lo que puede servir de base para la estratificación en ensayos clínicos y enfoques de tratamiento transdiagnóstico biológicamente dirigidos. Tanto los enfoques dimensionales de investigación cerebro-conducta como los enfoques de biotipado se ajustan a este marco.

El circuito neuronal de síntomas específicos, dominios conductuales o cognitivos se puede mapear mediante asociaciones cerebro-conducta, a menudo evaluadas con modelos lineales. Tales enfoques se han utilizado para mapear los procesos neurobiológicos subyacentes de los perfiles de síntomas (p. ej., síntomas negativos<sup>166,167</sup>, alucinaciones<sup>304</sup>), identificar objetivos para la estimulación cerebral<sup>166</sup> y predecir resultados clínicos y respuesta a la medicación<sup>349,350</sup>. El uso del análisis lineal puede delinear la variabilidad que existe en una población determinada, en contraposición a las

relaciones que están impulsadas por un trastorno particular. Por ejemplo, la investigación de casos y controles ha indicado que las alteraciones de la cognición social en la esquizofrenia<sup>173,187</sup> están relacionadas con diferencias en la activación del circuito neuronal cognitivo social<sup>223</sup>. Sin embargo, al examinar la relación entre la cognición social y los circuitos relacionados entre sujetos con esquizofrenia y controles, la conectividad de la red cognitiva social se asoció con déficits cognitivos sociales, pero no con el diagnóstico<sup>24</sup>.

El biotipado es otro enfoque para abordar el reto de la heterogeneidad<sup>28,29,348</sup>, en el que se utilizan métodos basados en datos, como la agrupación, para identificar subgrupos con características neurobiológicas comunes. Los subgrupos con relaciones cerebro-conducta compartidas pueden ser más homogéneos en cuanto a respuesta terapéutica y etiología<sup>351,352</sup>. De hecho, el trabajo transdiagnóstico ha identificado subgrupos con patrones compartidos de activación cerebral<sup>21</sup>, conectividad funcional<sup>230</sup>, estructura de la sustancia gris y blanca<sup>353,354</sup>, y otros biomarcadores multivariantes<sup>355</sup>, que pueden tener implicaciones para el pronóstico y el desarrollo de tratamientos dirigidos. Sin embargo, los enfoques de agrupación pueden, en ocasiones, separar a los participantes en grupos concretos incluso cuando existen a lo largo de un continuo subyacente<sup>19,356</sup>.

Las técnicas de fusión multimodal, como la fusión de redes de similitud<sup>357</sup>, que pueden integrar distintos tipos de datos e identificar individuos con perfiles similares en aspectos clínicos/conductuales, estructurales y de neuroimagen funcional, y otras métricas (p. ej., genética, biomarcadores periféricos), pueden resultar una herramienta poderosa para diseccionar la heterogeneidad y derivar biotipos fiables. Por ejemplo, la fusión de imágenes estructurales y métricas de comportamiento en personas con esquizofrenia, autismo y trastorno bipolar identificó biotipos nuevos, fiables y separables con distintos perfiles cognitivos de circuitos neuronales, por lo que las magnitudes del efecto para las diferencias entre grupos fueron mayores con subgrupos basados en datos que los encontrados utilizando agrupaciones diagnósticas convencionales<sup>354</sup>.

Los enfoques analíticos avanzados, como la estadística multivariante, pueden permitir la identificación de circuitos neuronales únicos y comunes subyacentes a las puntuaciones clínicas y conductuales<sup>41,43</sup>. Los enfoques multivariantes también pueden proporcionar información sobre qué dominios conductuales representan constructos compartidos de factores de riesgo subyacentes con procesos neurobiológicos en común<sup>358</sup>, diferencias entre casos y controles durante el procesamiento cognitivo<sup>233,359,360</sup>, o diferencias entre genotipos<sup>361</sup>. De este modo, la neurobiología puede contribuir a la comprensión de los dominios clínicos<sup>27</sup>. Asimismo, los enfoques multivariantes pueden identificar comportamientos y marcadores neurobiológicos comunes y distintos entre conjuntos relacionados de trastornos psiquiátricos<sup>362</sup>.

Como se ha descrito anteriormente, los cambios recientes en los marcos de investigación también han conducido al uso de técnicas de aprendizaje automático multivariante predictivo, pasando del análisis explicativo al predictivo<sup>7,363</sup>. Las técnicas de aprendizaje automático son idóneas para realizar predicciones a partir de datos de neuroimagen, dado que están diseñadas para análisis multivariantes de datos de alta dimensión<sup>364</sup>. Los modelos de aprendizaje automático que utilizan datos de RMf se han utilizado para realizar clasificaciones binarias<sup>365,366</sup>, y los enfoques de predicción basados en regresión son cada vez más populares para realizar predicciones a nivel individual de comportamiento, síntomas clínicos y funcionamiento<sup>367</sup>, o examinar las desviaciones de una distribución normativa<sup>368</sup>. La posibilidad de generalización de los modelos de

aprendizaje automático establecidos sobre la base de una muestra dada puede evaluarse mediante simulaciones que remuestran los datos, como el bootstrapping y la validación cruzada, pero idealmente debería implicar la aplicación del modelo en una nueva muestra de validación externa<sup>30,369</sup>.

El aprendizaje automático también se ha utilizado para proporcionar una parcelación más individualizada de las regiones cerebrales sobre una plantilla común, mejorando el poder predictivo de la conectividad funcional<sup>370</sup>. Las desviaciones individualizadas de parcelaciones de grupo comunes mediante regresión del vector de soporte se han relacionado con síntomas positivos y negativos, en contraste con la conectividad basada en atlas<sup>371</sup>. Idealmente, las futuras aplicaciones de aprendizaje automático para predecir el comportamiento o la cognición a nivel individual<sup>372</sup> podrían servir para informar las decisiones de los clínicos.

El uso de datos de conectividad funcional en asociación con otras modalidades (neuroimagen, genética, electrofisiología) para mejorar el rendimiento de la predicción también es muy prometedor. Sin embargo, su aplicación requerirá la creación de modelos que utilicen predictores cuidadosamente seleccionados y comprobar su precisión, posibilidad de generalización y utilidad clínica en entornos del mundo real<sup>373</sup>.

La predicción de la respuesta al tratamiento a nivel de paciente individual también será de gran valor. Por ejemplo, utilizando algoritmos de aprendizaje automático y la conectividad funcional en estado de reposo de la corteza temporal superior, se identificó la psicosis de primer episodio sin tratamiento previo con una precisión del 78,6%, y se predijo la respuesta al tratamiento a nivel individual con una precisión del 82,5%<sup>374</sup>.

## CONSIDERACIONES Y AVANCES METODOLÓGICOS

Una muletilla común en neuroimagen es la necesidad de estudios más amplios y representativos. Un estudio con poca potencia reduce la tasa de verdaderos resultados positivos significativos en el marco habitual de hipótesis nulas, por lo que la reproducibilidad de los resultados es una preocupación fundamental. En neuroimagen, al igual que en los ensayos clínicos, se necesitan consorcios de investigadores que aborden la necesidad de disponer de conjuntos de datos más amplios y representativos<sup>11</sup>.

El enfoque de consorcio puede permitir la recolección de muestras de gran tamaño, como en la Red de Investigación en Informática Biomédica Funcional (FBIRN), la Red Bipolar-Esquizofrenia sobre Fenotipos Intermedios (B-SNIP), la Iniciativa de Procesos Sociales en Neurobiología de la(s) Esquizofrenia(s) (SPINS), los estudios NAPLS y ProNET, y el actual Programa Asociación para Acelerar Medicamentos (AMP)-Esquizofrenia (SCZ)<sup>375-379</sup>. En estos proyectos, la atención se centra en hacer que los parámetros del estudio sean lo más similares posible, de modo que las muestras sean homogéneas, las valoraciones clínicas sean iguales en toda la muestra y las técnicas de imagen se prescriban antes de la recogida de datos para reducir las diferencias entre centros. Esto puede aumentar la potencia reduciendo la heterogeneidad. Otros consorcios trabajan con datos ya recogidos<sup>13</sup>: la técnica de metaanálisis prospectivo utilizada por el Grupo de Trabajo sobre Esquizofrenia de ENIGMA, por ejemplo<sup>12</sup>, prescribe las técnicas de procesamiento de imágenes que deben aplicarse en docenas de conjuntos de datos, eliminando el procesamiento y el análisis de datos como fuente de heterogeneidad. Este tipo de enfoque puede dar lugar a conjuntos de datos *post-hoc* de miles o decenas de miles.

El poder de las muestras grandes es clave, con representación internacional y mayor inclusividad, pero también conduce a enfoques innovadores para identificar y abordar la heterogeneidad. ¿Qué parte de la variabilidad de los resultados publicados se debe a diferencias en el enfoque estadístico o a diferencias en las características de la muestra? Por ejemplo, en el metaanálisis de volúmenes subcorticales del Grupo de Trabajo ENIGMA sobre Esquizofrenia<sup>12</sup>, un análisis de moderación demostró que los déficits de volumen del hipocampo eran más graves en las muestras con una mayor proporción de pacientes no medicados, lo que contribuye a nuestra comprensión de las fuentes de heterogeneidad. Al mismo tiempo, el impulso de combinar conjuntos de datos directamente, en lugar de hacer un metaanálisis, ha llevado a aplicar a las medidas de RMf técnicas de armonización conocidas como ComBat (llamado así por “combatir los efectos de lote al combinar lotes”), tomadas prestadas de la genética, con notables éxitos<sup>381</sup>. Los procedimientos estandarizados para reducir las fuentes de ruido y, al mismo tiempo, ser sensibles a la variación individual se están convirtiendo en la norma, lo que mejora las posibilidades de obtener resultados reproducibles<sup>39</sup>.

Como se ha señalado anteriormente, los recientes avances en los enfoques de investigación de la RM han abierto nuevas oportunidades para abordar la heterogeneidad individual, lo que en conjunto se denomina RMf de precisión. En primer lugar, se han realizado avances en las secuencias de imágenes en escáneres de RM. La RMf de hiperbanda puede mejorar la calidad de la imagen gracias a una mayor resolución espacial y temporal<sup>34</sup>. Además, las imágenes de RMf de eco múltiple podrían ser menos susceptibles a los efectos del movimiento humano<sup>35</sup>. En segundo lugar, los nuevos enfoques “personalizados” de procesamiento de datos de RM pueden tener más en cuenta la variabilidad individual de la morfología cerebral. El uso de canales de RMf basados en la superficie cortical para tener en cuenta las diferencias en los patrones de plegamiento entre individuos aumentará la capacidad de detectar efectos clínicamente relevantes.

Además, los datos de RMf pueden mapear la topografía funcional individual<sup>44,370,382</sup>, lo que puede proporcionar ventajas adicionales para encontrar asociaciones con síntomas<sup>371</sup> o cognición<sup>383</sup>. El mapeo de la topografía funcional individual requiere exploraciones más prolongadas y frecuentes en cada escaneo individual<sup>31</sup>, y por lo tanto se lleva a cabo principalmente en estudios en los que se dispone de múltiples sesiones de RM, pero puede construir un “conectoma funcional”<sup>37,50,384</sup> más fiable, estable e individualmente específico.

Al planificar la próxima generación de experimentos de investigación con RMf, habrá que tener en cuenta qué harán los participantes dentro del escáner. Se puede pedir a los participantes que realicen un número de tareas cognitivas (RMf basada en tareas), que vean películas (lo que a veces se denomina “visualización naturalista”<sup>385</sup>) o que permanezcan quietos (es decir, RMf en estado de reposo). La RMf en estado de reposo tiene la ventaja de no necesitar equipamiento adicional y contar con instrucciones de tareas más sencillas que pueden seguirse aunque los participantes presenten síntomas o déficits cognitivos más graves. Sin embargo, el “estado de reposo” también es menos atractivo, por lo que es más probable que los participantes se muevan<sup>386</sup> y se queden dormidos<sup>387</sup> cuando se planea una tarea o una película. Si bien gran parte del trabajo original con RMf basada en tareas implicaba ajustar un modelo de tarea a los datos de RMf (es decir, análisis basado en regiones), es crucial considerar que las herramientas analíticas que se desarrollaron principalmente para la RMf en estado de reposo –es

decir, el cálculo de la conectividad funcional y el modelado basado en redes— son igualmente útiles, si no más, cuando se aplican a datos de visualización naturalistas o basados en tareas.

La conectividad funcional basada en tareas y en estado de reposo podría dar lugar a diferentes biomarcadores debido a diferentes “estados cerebrales”. Examinar la conectividad durante los estados de la tarea proporciona información adicional sobre la relación entre conectividad y cognición<sup>20,388</sup>. Por lo tanto, está surgiendo un renovado interés por la conectividad funcional durante diferentes estados cerebrales, y se están desarrollando algunas tareas nuevas para estudiar la paranoia<sup>389</sup>. Considerar tanto el estado de reposo como la conectividad funcional basada en tareas es esencial para mejorar la interpretabilidad y sensibilidad de las relaciones cerebro-conducta<sup>24,237</sup>.

## LIMITACIONES

Aunque la RMf ha tenido un gran impacto en la investigación psiquiátrica en las últimas tres décadas, está asociada a varios tipos de limitaciones que hasta ahora han obstaculizado su despliegue en entornos clínicos. Para que la RMf se convierta en una herramienta útil de diagnóstico o pronóstico en el cuidado de pacientes con esquizofrenia —p. ej., para predecir la conversión a psicosis desde estados de riesgo, predecir la respuesta a ciertos medicamentos antipsicóticos o guiar un tratamiento de precisión— será necesario superar estas limitaciones.

Dividimos estas limitaciones en tres categorías: técnicas, experimentales y conceptuales. Las limitaciones técnicas son las relativas a la recogida y análisis de datos. Las limitaciones experimentales son las que surgen en la realización de investigaciones clínicas de RMf, como las limitaciones de potencia y tamaño de la muestra, y los sesgos de muestreo. Las limitaciones conceptuales se refieren a problemas en la interpretación de los hallazgos de la RMf en la investigación clínica de la esquizofrenia. Este estudio de las limitaciones ayuda a proporcionar una evaluación realista del estado actual del campo.

Aunque la RMf ha proporcionado información valiosa sobre la fisiopatología de la esquizofrenia, es importante tener en cuenta lo que mide. La RMf es una medida indirecta de la actividad cerebral. No es capaz de delinear diferencias de actividad entre los sistemas neurotransmisores, lo que ayudaría a identificar posibles dianas farmacológicas. La resolución espacial de la RMf está estrechamente relacionada con la relación señal/ruido e influida por la intensidad de campo, la cobertura cerebral, la técnica de adquisición y la resolución temporal<sup>390</sup>. La resolución temporal de la RMf está limitada por el tiempo de respuesta hemodinámica, y la respuesta BOLD alcanza su punto máximo unos 5-6 segundos después del inicio del estímulo, lo que es mucho más lento que la respuesta neuronal. Sin embargo, los primeros trabajos revelaron que la presentación de estímulos fluctuantes y el uso de diseños relacionados con eventos podrían ayudar a superar estos obstáculos<sup>391,392</sup>, y cada vez hay más evidencia que sugiere que las primeras fases de la respuesta BOLD pueden proporcionar información sobre la actividad neuronal con mayor resolución temporal<sup>393</sup>.

Los recientes avances en la adquisición de imágenes ecoplanares (EPI) han permitido aumentar la resolución espacial y temporal. La EPI acelerada multibanda (también conocida como hiperbanda), popularizada y facilitada por el Proyecto Conectoma Humano<sup>34,394</sup>, permite la obtención de múltiples secciones cerebrales simultáneamente, aumentando la velocidad de cobertura de todo el cerebro

y la resolución espacial<sup>395-397</sup>. Los campos magnéticos ultraaltos mejoran la relación señal-ruido y el contraste BOLD, lo que permite una mayor resolución espacial, y se están utilizando cada vez más en la investigación de la esquizofrenia<sup>398</sup>, pero la RMf de campo alto tiene sus propias dificultades técnicas y metodológicas y no está ampliamente disponible<sup>399</sup>.

La RMf es sensible a diversas fuentes de ruido, como los artefactos del escáner, el movimiento de los participantes y la actividad cardiaca y respiratoria. Las mejoras tecnológicas han ayudado a mitigar los artefactos de movimiento: la imagen acelerada reduce la oportunidad de que los participantes se muevan, pero el aumento de la resolución también aumenta la sensibilidad al movimiento de los participantes<sup>400</sup>. La mejora del hardware del escáner ha permitido reducir la distorsión, borrosidad y caída de la señal<sup>394,401</sup>.

La evidencia sugiere que la RMf multieco puede ser una vía prometedora para mitigar los artefactos de movimiento<sup>35,402</sup>. El eco múltiple lee los datos de la RMf en múltiples puntos temporales para cada adquisición de corte, eliminando la señal no BOLD (como los artefactos de escáner y de movimiento). También se ha demostrado que permite una mayor fiabilidad en escaneos de duraciones más cortas<sup>403</sup>, lo que puede ser crítico para implementar la imagen funcional en muestras clínicas. Sin embargo, aunque existen herramientas de software para el análisis multieco<sup>404</sup>, las secuencias multieco no están disponibles en todas las RM y requieren mayor conocimiento técnico para su implementación y análisis. La influencia del movimiento en las métricas de RMf sigue siendo una preocupación importante en los estudios de conectividad funcional<sup>405</sup>, sobre todo porque las poblaciones clínicas, como las personas con esquizofrenia, muestran con frecuencia un mayor movimiento en el escáner<sup>406-408</sup>.

A pesar de las mejoras en el hardware, las fuentes residuales de ruido y artefactos son inevitables en cualquier tecnología de imágenes, y deben abordarse en el proceso de reconstrucción de imágenes y análisis de datos. Para mitigar estos efectos, se han utilizado ampliamente métodos para modelar y eliminar el ruido fisiológico y el movimiento de los participantes<sup>409-412</sup>. Por ejemplo, la regresión de señal global (GSR) es una estrategia de eliminación de ruido potencialmente potente<sup>413</sup> que resulta efectiva para minimizar las asociaciones entre movimiento y conectividad en los datos de RMf en estado de reposo<sup>411,412</sup>. Sin embargo, tiene el potencial de eliminar señales de interés<sup>414</sup>, introducir anticorrelaciones espurias<sup>415</sup> y distorsionar las diferencias grupales<sup>416,417</sup>. También hay cierta evidencia que sugiere que la señal global difiere en personas con esquizofrenia en comparación con controles sanos<sup>418,419</sup>. Por lo tanto, aunque la GSR puede mitigar múltiples fuentes de ruido, tiene el potencial de eliminar características importantes de la señal, y muchas publicaciones presentan conjuntos duales de resultados (con y sin GSR), sin hacer afirmaciones sobre cuál representa la “verdad fundamental”<sup>420</sup>.

En términos más generales, la enorme multiplicidad de opciones analíticas requeridas en la investigación de RMf —desde la señal en bruto hasta las imágenes procesadas y, luego, las relaciones estadísticas cerebro-conducta y las comparaciones de grupos— aumenta enormemente el número de “grados de libertad del investigador”<sup>421</sup>, incrementando así la posibilidad de falsos positivos y de no replicabilidad. Además, los tres paquetes de software más utilizados para el análisis de datos de RMf presentan sutiles diferencias en la implementación de los pasos básicos de preprocesamiento y análisis<sup>422</sup>, lo que puede dar lugar a resultados diferentes incluso bajo supuestos similares. Además, estas diferencias de software pueden tener efectos variables sobre los resultados en diferentes



condiciones de tarea<sup>423</sup>, versiones de software<sup>424</sup> o incluso diferentes configuraciones de hardware y sistemas operativos<sup>425</sup>.

Un reciente estudio de referencia<sup>40</sup> ilustra la magnitud del reto que supone generar resultados reproducibles en estudios de RMf. Se distribuyó un único conjunto de datos de RMf a 70 equipos de investigación independientes, junto con un conjunto preespecificado de hipótesis para probar, lo que dio lugar a tres conclusiones clave: a) ningún grupo utilizó la misma línea de procesamiento; b) el grado de concordancia entre los grupos se situó aproximadamente a medio camino entre el puro azar y el acuerdo completo; y c) los investigadores fueron generalmente inexactos en sus predicciones sobre los resultados, con un sesgo “optimista” hacia la expectativa de resultados significativos.

Debido a la creciente concienciación sobre estos problemas, se han propuesto al menos tres conjuntos de soluciones para futuras investigaciones: a) el uso de procedimientos y plataformas estables, uniformes y de anotación abierta<sup>426-430</sup>; b) enfoques de evaluación comparativa para cuantificar e informar sobre el grado residual de artefactos y variabilidad presentes en un conjunto determinado de resultados<sup>431-434</sup>; y c) la realización de análisis “multiverso”, que implica informar sobre los resultados de una multiplicidad de enfoques analíticos en un único documento<sup>435,436</sup>.

Las limitaciones experimentales, incluidos los pequeños tamaños de muestra y el sesgo de muestreo, también han contribuido a los problemas de reproducibilidad y generalización en la investigación de la RMf, al igual que la variabilidad entre los estudios en el muestreo de los participantes. Como se ha descrito anteriormente, la heterogeneidad de los participantes, el uso de muestras pequeñas y el enfoque en las comparaciones de casos y controles han contribuido a la inconsistencia de los hallazgos en este campo y han impedido la identificación de biomarcadores; pero el cambio hacia muestras más grandes y multisitio, el fenotipado profundo y los enfoques dimensionales *vs.* categóricos son muy prometedores.

Aunque es una técnica no invasiva, la RMf requiere que los participantes permanezcan inmóviles y en decúbito supino, a menudo durante un período prolongado de tiempo, en un espacio ruidoso y confinado, lo que limita inherentemente el grupo potencial de muestreo. Un estudio reciente mostró puntuaciones más bajas del rasgo ansiedad en participantes sanos de estudios de RMf en múltiples centros, lo que indica un sesgo de muestreo o autoselección<sup>437</sup>. Esto podría dar lugar a no poder generalizar entre los contextos de estudio y en toda la gama de la población.

Como se ha mencionado, se ha informado de mayor movimiento de la cabeza dentro del escáner en poblaciones clínicas<sup>406-408</sup>. El movimiento de la cabeza en el escáner de RMf se ha asociado con el rendimiento cognitivo<sup>438</sup> y el coeficiente intelectual<sup>439</sup>. En consecuencia, existe evidencia de que los participantes con mayor deterioro cognitivo y funcional tienden a ser excluidos con más frecuencia a través de procedimientos de control de calidad<sup>440</sup>, lo que impide el análisis de los datos de aquellos que pueden ser los más necesitados de intervenciones.

En los estudios clínicos, las enfermedades inestables y las comorbilidades suelen ser criterios de exclusión. Es un reto estudiar a pacientes hospitalizados, y aún más difícil incluir a aquellos que están tan enfermos que requieren una toma de decisiones sustitutiva. Muchos pacientes consumen sustancias y a menudo se les excluye de la investigación, porque estas sustancias pueden actuar sobre los mismos sistemas que la propia enfermedad<sup>441,442</sup>. Los efectos de la medicación antipsicótica en el cerebro tampoco se comprenden todavía completamente<sup>443,444</sup>, por lo que a menudo actúan como factor de confusión en los estudios que incluyen pacientes medica-

dos<sup>445</sup>. Esto limita la posibilidad de generalización de la mayoría de estudios de RMf. Además, la validez de las evaluaciones cognitivas y clínicas seleccionadas, ya sea dentro o fuera del escáner, es otra consideración crítica que puede influir en la fiabilidad de las asociaciones cerebro-conducta<sup>446</sup>. La RMf también es cara y no está necesariamente disponible en zonas rurales y de bajos ingresos, por lo que su posible utilidad clínica se ve influida por estos factores y debe sopesarse en función de ellos.

Además de estas cuestiones técnicas y experimentales, el campo también está lidiando cada vez más con desafíos en el marco conceptual que sustenta gran parte de la investigación convencional sobre neuroimagen hasta la fecha. Como se ha destacado anteriormente, la mayoría de los estudios de RMf examinan las diferencias de conectividad funcional entre casos y controles, pero la conectividad funcional en el cerebro es un fenómeno multifacético que puede ser, hasta cierto punto, un “blanco móvil”. Mientras que algunos de sus aspectos son consistentes para un individuo a través del tiempo y la afeción, otros componentes no son altamente fiables en las sesiones de prueba<sup>447</sup>. En concreto, las conexiones individuales (bordes) muestran una fiabilidad “pobre” (coeficiente de correlación intraclase promedio = 0,29), mientras que los valores de conectividad funcional dentro de la red son más estables<sup>448</sup>. Además, la conectividad funcional cambia dinámicamente dentro de una sesión de escaneo<sup>449</sup>, y esta variabilidad dinámica es en sí misma un fenómeno hereditario que puede influir en los rasgos cognitivos y psiquiátricos<sup>450</sup>.

Además, mientras que la conectividad funcional se ha medido tradicionalmente utilizando límites preceptivos para las regiones nodales (aunque con diversos grados de resolución espacial), recientemente ha surgido una tendencia hacia la definición individualizada de los límites de la red de conectividad funcional<sup>20,37,44,451-453</sup>, tras demostrarse que estas diferencias individuales son hereditarias<sup>454</sup>, aumentan la fuerza estadística de las asociaciones cerebro-conducta<sup>48,383,455</sup> y son relevantes para el estudio de la psicopatología, incluida la esquizofrenia<sup>36,456</sup>.

De manera similar, los estudios de activación de tareas por RMf suelen compartir el supuesto implícito de que existe una única región, o conjunto de regiones, subyacente a un proceso funcional determinado (p. ej., la memoria o la inhibición de la respuesta). Sin embargo, desde hace tiempo se reconoce que el cerebro humano puede responder a un determinado conjunto de demandas de tareas utilizando diferentes estrategias<sup>457,458</sup>. En consecuencia, recientemente se ha sugerido que un enfoque de “complejidad” de las relaciones cerebro-conducta, que permita un mapeo de muchos a uno de los estados cerebrales a la conducta, será más productivo que comparar grupos en activaciones de una sola región<sup>459</sup>. Este enfoque es congruente con la reciente búsqueda de subgrupos de pacientes que compartan un “biotipo” similar, es decir, el patrón de organización cerebral general puede identificar subgrupos de pacientes con distinta fisiopatología<sup>355,460-463</sup>. También es importante señalar que los patrones de redes funcionales no preceptivos pueden estar marcados por diferencias demográficas y clínicas relevantes que no deben ignorarse<sup>464</sup>. Estos cambios recientes en el marco conceptual subyacente de los estudios de RMf en la esquizofrenia se analizan con más detalle en la siguiente sección.

## DIRECCIONES FUTURAS

Dentro de cada sección de este documento, se ha revisado la evolución de los enfoques, técnicas y estrategias de la investiga-

**Tabla 1** Resumen de la investigación con resonancia magnética funcional (RMf) sobre la esquizofrenia.

	<b>Avances</b>	<b>Desafíos</b>
<b>Marcadores diagnósticos</b>	<p>Los análisis de neuroimagen funcional han evolucionado desde los enfoques regionales hasta la conectividad global, incluyendo análisis avanzados para caracterizar de forma más exhaustiva marcadores fisiopatológicos clave de esquizofrenia y el alto riesgo clínico.</p> <p>Los enfoques de aprendizaje automático son prometedores para analizar la heterogeneidad y predecir la conversión de alto riesgo clínico a psicosis.</p>	<p>A pesar de la abundancia de diferencias entre casos y controles basados en RMf, los hallazgos son inconsistentes, y la búsqueda de marcadores de imagen funcional clínicamente útiles de la esquizofrenia continúa.</p> <p>La heterogeneidad entre personas con esquizofrenia y controles sanos puede impedir el descubrimiento de biomarcadores diagnósticos, y las muestras pequeñas y de un solo centro limitan la posibilidad de generalización.</p>
<b>Marcadores de síntomas negativos</b>	<p>Se han identificado marcadores neuronales potenciales de los síntomas negativos en estudios con RMf de la esquizofrenia temprana y crónica, y los resultados indican que estos pueden variar según el constructo sintomático, destacando la importancia de la delimitación de los síntomas al investigar su base neuronal.</p>	<p>Los síntomas negativos son uno de los principales determinantes de los malos resultados funcionales en la esquizofrenia, que carecen de tratamientos efectivos; aunque pocos estudios de neuroimagen funcional se han centrado en ellos, y las diferentes conceptualizaciones de los síntomas negativos pueden empañar los resultados.</p>
<b>Marcadores de déficits cognitivos</b>	<p>Se han implicado redes neuronales particulares en los déficits cognitivos sociales y no sociales de la esquizofrenia, y recientes análisis dimensionales sugieren que los patrones de activación neuronal durante el procesamiento cognitivo pueden estar relacionados con el rendimiento cognitivo más que con el diagnóstico en personas con esquizofrenia y controles sanos.</p>	<p>Es probable que las inconsistencias en los correlatos neuronales funcionales del rendimiento cognitivo se deban, en parte, a la variabilidad de las capacidades cognitivas y a cómo se conceptualizan y miden.</p>
<b>RMf en relación con el tratamiento: respuesta/resistencia, mecanismos y dianas terapéuticas</b>	<p>La RMf ha proporcionado información sobre posibles marcadores y mecanismos de respuesta al tratamiento mediante análisis previos y posteriores a la intervención con antipsicóticos, psicoterapia e intervenciones psicosociales y neuroestimulación. Por ejemplo, la conectividad funcional estriatal en estado de reposo se ha revelado como un marcador potencial de la respuesta al tratamiento antipsicótico.</p> <p>El uso de imágenes funcionales para guiar los tratamientos de neuroestimulación –como ECP, EMTr y TDCS– permite una orientación más precisa de los circuitos relacionados con los síntomas, y los recientes avances en la orientación individualizada pueden optimizar el compromiso con el objetivo y la respuesta al tratamiento.</p>	<p>Los mecanismos de muchos agentes terapéuticos en la esquizofrenia son poco conocidos. La identificación de dianas terapéuticas se ha visto obstaculizada por la heterogeneidad de los síntomas que probablemente implican múltiples mecanismos patológicos subyacentes y contribuyen a tasas de respuesta variables.</p>
<b>RMf y enfoques basados en datos para diseccionar la heterogeneidad</b>	<p>La heterogeneidad en la esquizofrenia se puede caracterizar mejor utilizando enfoques dimensionales o más individualizados en lugar de categóricos, incluidos los modelos lineales para mapear las asociaciones cerebro-conducta, el biotipado a través de agrupaciones basadas en datos y técnicas multivariantes avanzadas para identificar características neuronales distintas y compartidas con otros trastornos psiquiátricos.</p>	<p>No está claro cuál es la mejor forma de cuantificar o clasificar la heterogeneidad (p. ej., biotipos vs. enfoques dimensionales), ni cómo trasladar los resultados heterogéneos a la práctica clínica.</p>
<b>Consideraciones y avances metodológicos</b>	<p>La investigación colaborativa y los enfoques de consorcios han facilitado la agregación de conjuntos de datos de neuroimagen grandes y diversos y el uso compartido de procesos analíticos, ofreciendo representación internacional, mayor potencia estadística y estandarización, así como mayor fiabilidad y posibilidad de generalización.</p> <p>La mejora de las secuencias de imágenes, los enfoques personalizados de procesamiento de datos y el mapeo de la topografía funcional individual, mediante un fenotipado profundo, ofrecen oportunidades para abordar la heterogeneidad mediante RMf de precisión.</p>	<p>Se necesitan técnicas de medición refinadas para captar la variabilidad individual en la organización cerebral y los perfiles de conectividad, así como cambios en las firmas cerebrales relacionadas con el estado.</p>

ECP, estimulación cerebral profunda; EMTr, estimulación magnética transcraneal repetitiva; TDCS, estimulación transcraneal por corriente continua.

ción con RMf en la esquizofrenia (ver resumen en Tabla 1). Por ejemplo, los estudios iniciales comenzaron con muestras pequeñas y se comparaban pacientes crónicos con controles sanos. Por el contrario, los estudios actuales incluyen más comúnmente a personas en las primeras fases de la enfermedad (incluidos sujetos de ARC) y pueden emplear enfoques basados en grandes consorcios para aumentar el tamaño de la muestra. Las secciones en sí de este documento tienen un arco histórico, comenzando con enfoques de diagnóstico de casos y controles para identificar diferencias grupales, pasando por esfuerzos más recientes para utilizar RMf para un tratamiento personalizado en un paradigma de medicina

de precisión, como la neuroestimulación dirigida individualmente. Esta sección final sirve para reunir aspectos de cada una de las secciones anteriores, con vistas al futuro.

En el ámbito diagnóstico, el entusiasmo inicial fue generado por estudios con muestras de pequeño tamaño que mostraban diferencias aparentemente claras entre pacientes y controles no psiquiátricos mediante RMf. Por ejemplo, varios estudios demostraron una activación prefrontal reducida en personas con esquizofrenia en la “tarea N-back” de memoria de trabajo<sup>465</sup>. Sin embargo, los problemas conceptuales relacionados con la heterogeneidad fueron evidentes incluso en estos primeros estudios, algunos de los

cuales demostraban una mayor activación prefrontal, atribuida a la “ineficiencia cortical”, de forma que los pacientes podían utilizar mayores recursos prefrontales incluso consiguiendo una menor precisión<sup>466</sup>. Cabe destacar que ya en 1998<sup>197</sup>, con tamaños de muestra muy pequeños, se examinaron mapas de activación a nivel individual, y los autores concluyeron: “Cinco de seis pacientes, incluidos dos que no habían recibido neurolépticos, no activaron la DLPFC. Además, se observó una tendencia a la sobreactivación de la corteza parietal”. Aunque los autores atribuyeron gran parte de esta variabilidad al movimiento (lo que en parte probablemente era correcto), fueron clarividentes en la medida en que ningún paciente utiliza exactamente el mismo conjunto de vóxeles (regiones/circuitos cerebrales) para realizar una tarea en el escáner<sup>459</sup>. Estas observaciones no fueron objeto de seguimiento durante casi 20 años, ya que la plantilla de la gran mayoría de estudios era una comparación de casos y controles, seguida en algunos casos de la realización de una correlación cerebro-conducta con el rendimiento de la tarea para las regiones que mostraban diferencias entre grupos. Los trabajos realizados en los últimos cinco años han cambiado sustancialmente nuestra forma de pensar sobre la heterogeneidad de la activación cerebral y los patrones de conectividad de red entre individuos, lo que proporciona una posible hoja de ruta a seguir.

Con muestras de mayor tamaño y enfoques estadísticos basados en datos, cada vez está más claro que existen patrones de activación relativamente distintos entre subgrupos de pacientes. Al mismo tiempo, es posible que estos patrones no difieran al comparar pacientes con esquizofrenia y controles no psiquiátricos, o con otros grupos diagnósticos, como el trastorno bipolar. Por ejemplo, en tareas relacionadas con la cognición social, los análisis basados en datos dirigidos a la disección de la heterogeneidad mostraron que los subgrupos de pacientes utilizaban diferentes áreas cerebrales (y potencialmente estrategias neuronales) para completar la misma tarea de imitación de emociones faciales en el escáner<sup>21</sup>. Sin embargo, los controles no psiquiátricos también utilizaron el mismo rango de redes/estrategias, y no hubo diferencias en la frecuencia de pacientes o controles no psiquiátricos en cada grupo definido por la estrategia. No obstante, existía una relación entre la utilización de estrategias/redes y el rendimiento cognitivo social, de forma que los participantes del grupo “desactivador” demostraron un mejor rendimiento en relación con las personas de los grupos “hiperactivador” e “intermedio”. Investigaciones adicionales en muestras más grandes (p. ej., del Proyecto Conectoma Humano) muestran que la relación entre la utilización de la red de RMf relacionada con tareas y el rendimiento conductual en una variedad de tareas cognitivas puede caer en diferentes dimensiones<sup>19</sup>. Sin embargo, la posición dimensional de cualquier participante individual puede variar en función de la tarea.

¿Significa esto que las comparaciones entre grupos (es decir, esquizofrenia vs. control no psiquiátrico) no son informativas? Datos recientes sugieren que con tamaños de muestra suficientemente grandes, recogidos en múltiples centros, algunos hallazgos de efecto pequeño son fiables. Por ejemplo, utilizando la RMf en estado de reposo, parece que existen diferencias en la red córtico-estriatal-tálamo-cortical cuando se comparan pacientes con esquizofrenia con controles<sup>126</sup>. Al mismo tiempo, existe variabilidad individual dentro de cada grupo, y tener en cuenta la topografía intrínseca personalizada de la red puede reforzar los resultados<sup>44</sup>. También es probable que la solidez de estos hallazgos pueda incrementarse mediante el uso de adquisiciones de RMf de mayor calidad (p. ej., RMf multieco) y mayor duración. De hecho, las adquisiciones repetidas pueden tener mayor valor para

obtener un mapeo funcional más preciso a nivel individual. En concreto, solo 10 minutos de datos multieco utilizando un diseño longitudinal repetido dentro de una misma persona arrojaron una mejor fiabilidad test-retest que 30 minutos de datos de eco único en conjuntos de datos independientes<sup>403</sup>.

La recopilación de muestras de gran tamaño (de miles) para realizar análisis transversales de grupos o de correlación cerebro-conducta es muy costosa y es posible que solo produzca tamaños de efecto muy pequeños<sup>49</sup>. Además, los resultados de estos estudios no son aplicables a nivel de paciente individual. Así, en lugar de un estudio de 1.000 pacientes escaneados una vez, puede ser más fructífero realizar un estudio de 100 pacientes escaneados 10 veces cada uno. Los estudios longitudinales pueden producir tamaños de efecto sustancialmente mayores que un enfoque transversal. De hecho, un metaanálisis reciente mostró que las magnitudes de efecto pueden ser un 290% mayores en estudios longitudinales<sup>467</sup>. A nivel individual, los datos que pretenden identificar firmas personalizadas de la función cerebral muestran que incluso seis escaneos pueden ser suficientes para identificar sólidamente a cada persona<sup>468</sup>.

Estos enfoques longitudinales también pueden brindar la oportunidad de abordar cuestiones clínicas importantes en el tratamiento de la esquizofrenia, en consonancia con el método de medicina de precisión que ha tenido éxito en especialidades fuera de la psiquiatría. Una cuestión clínica urgente en el tratamiento de la esquizofrenia es el pronóstico: los resultados de los pacientes son muy variables, y hasta el 40% de los pacientes se clasifican finalmente como resistentes al tratamiento. En este sentido, es de particular interés saber si las medidas de RMf pueden captar la probabilidad de que un paciente determinado responda a los tratamientos convencionales o necesite clozapina. En ensayos clínicos a corto plazo, o en estudios observacionales que examinan trayectorias clínicas, cognitivas o de funcionamiento a más largo plazo, las visitas de estudio se pueden combinar con una RM. Es importante señalar que este requisito puede no ser infinito. Es plausible que un número finito de trayectorias de mapas cerebrales funcionales se corresponda con trayectorias clínicas específicas, o con perfiles de respuesta al tratamiento. Si un estudio prospectivo a gran escala puede identificar estos perfiles, los estudios clínicos posteriores podrían requerir solo uno o dos escaneos para determinar la trayectoria de un paciente, sirviendo de base potencial para las decisiones clínicas. En las primeras fases de la psicosis, por ejemplo, algunos pacientes mejoran rápidamente y pueden reincorporarse al trabajo o la escuela, mientras que otros tienen dificultades considerables, pueden ser rehospitalizados o requieren una atención integral más intensiva. Disponer de esta información en las primeras semanas de atención en un programa de psicosis temprana permitiría un uso más eficiente de los recursos finitos para aquellos pacientes que más lo necesitan.

Manteniéndonos en el plano individual, el conocimiento del conjunto específico de redes que un paciente utilizó durante una tarea, o su perfil de conectividad funcional individualizado, puede servir como información esencial para dirigir la neuroestimulación. Por ejemplo, los objetivos más personalizados se asocian a una mayor mejora del rendimiento de la memoria<sup>299,469</sup> y de los síntomas depresivos<sup>319</sup>. Por lo tanto, dirigirse hacia un grupo medio de máxima conectividad puede dar como resultado una eficacia máxima del tratamiento para un subconjunto de individuos, pero no alcanzará el objetivo óptimo para un número sustancial de otros individuos. Los ensayos clínicos financiados actualmente buscan determinar si la RMf puede ser clínicamente útil para mejorar la orientación del tratamiento de neuroestimulación dirigido al ren-

dimiento cognitivo, síntomas negativos y/o síntomas depresivos en personas con esquizofrenia. Si se demuestra su utilidad, la psiquiatría intervencionista personalizada guiada por imágenes podría convertirse en una realidad, combinando medicina de precisión y medicina personalizada en una sola<sup>32</sup>.

Sin embargo, si el campo avanza cada vez más hacia enfoques individualizados, nos corresponde ser concienzudos y equitativos en cuanto a los individuos que estudiamos. En la actualidad, varios grupos de pacientes con esquizofrenia están subrepresentados en los estudios de RMf. Los pacientes más enfermos, algunos de los cuales no pueden dar su consentimiento informado, están muy subrepresentados en la investigación. Los comités de ética, los defensores de los pacientes, los médicos y los investigadores deben colaborar para cambiar esta situación. En otros campos de la medicina, los más necesitados suelen participar en ensayos clínicos. Además, las mujeres están subrepresentadas en la investigación sobre esquizofrenia<sup>470</sup>, en parte debido a diferencias en la prevalencia y a la variabilidad de la gravedad de la enfermedad en función del género. Sin embargo, la investigación sobre la salud de la mujer está subfinanciada en general<sup>471</sup>, y debe hacerse un mayor esfuerzo para incluir a las mujeres con esquizofrenia en la investigación con RMf, y en particular en los ensayos clínicos que emplean RMf. Además, las personas de orígenes étnico-raciales minoritarios están subrepresentadas en esta investigación<sup>472</sup>. Resulta alentador que los financiadores se estén esforzando por ofrecer y promover oportunidades para una investigación más inclusiva, y que exijan justificaciones sobre el reclutamiento de muestras relacionadas tanto con la diversidad étnico-racial como con la diversidad de sexo/género. Por último, se requiere diversidad de edad en nuestras muestras: por ejemplo, los adolescentes con riesgo de esquizofrenia pueden tener una firma funcional que cambia a lo largo de la vida.

La cuestión última es si la RMf puede ser clínicamente útil en la atención de pacientes con esquizofrenia. Las primeras guías clínicas sugerían que la neuroimagen debería formar parte de la práctica sistemática en un primer episodio de psicosis, con el fin de identificar posibles causas “orgánicas”. Sin embargo, cualquier ventaja de la RMf no está relacionada en gran medida con las causas raras y potencialmente identificables de la psicosis. En su lugar, la investigación con RMf debería abordar decisiones clínicas potencialmente viables que son habituales en el tratamiento de la esquizofrenia, es decir, qué medicación debe prescribirse si la RMf muestra una firma de resistencia al tratamiento con antipsicóticos convencionales, o si es probable que un paciente determinado tenga un deterioro funcional persistente basado en datos tempranos de neuroimagen, requiriendo así el despliegue de importantes recursos psicosociales. En tales casos, el coste económico de la RMf, y en algunos casos el reto que supone el desplazamiento a un centro para un paciente que vive en una zona más remota, puede valer la pena. Las evaluaciones futuras de la utilidad de la RMf en estudios de pronóstico y respuesta al tratamiento pueden considerar la inclusión de un análisis de economía de la salud para lograr un impacto clínico tangible.

## AGRADECIMIENTOS

A.N. Voineskos está financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de EEUU (NIMH), los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR), la Fundación Canadiense para la Innovación, el Consejo Nacional de Investigación en Ciencias e Ingeniería de Canadá, la Fundación Centro para la Adicción y la

Salud Mental (CAMH) y la Universidad de Toronto; C. Hawco por NIMH, CIHR y la Fundación CAMH; N.H. Neufeld por la Fundación para la Investigación del Cerebro y el Comportamiento (BBRF), CIHR, la Fundación Incorporada de Servicios Médicos, la Red de la Familia Labatt para la Investigación sobre la Biología de la Depresión, la Universidad de Toronto y el Plan de Financiación Alternativo para los Centros Académicos de Ciencias de la Salud de Ontario; S.H. Ameis por NIMH, CIHR, la Universidad de Toronto, el Autismo Habla Canadá, y la Fundación CAMH; A. Anticevic por los Institutos Nacionales de Salud de EEUU y la Iniciativa de Investigación del Autismo de la Fundación Simons; E.W. Dickie por BBRF, NIMH, CIHR y la Fundación CAMH; J. Gallucci por la Universidad de Toronto; K. Cadenhead, J.A. Turner, A. Lahti, A.K. Malhotra, D. Öngür, T. Lencz y D.K. Sarpal por NIMH; L.D. Oliver por la BBRF.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: past, present, and future. *Schizophr Res Cogn* 2014;1:e1-9.
2. Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:251-9.
3. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:114-24.
4. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC et al. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1105-13.
5. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG et al. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:376-84.
6. Yu Q, Allen EA, Sui J et al. Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top Med Chem* 2012;12:2415-25.
7. Woo CW, Chang LJ, Lindquist MA et al. Building better biomarkers: brain models in translational neuroimaging. *Nat Neurosci* 2017;20:365-77.
8. Parkes L, Satterthwaite TD, Bassett DS. Towards precise resting-state fMRI biomarkers in psychiatry: synthesizing developments in transdiagnostic research, dimensional models of psychopathology, and normative neurodevelopment. *Curr Opin Neurobiol* 2020;65:120-8.
9. Mwansisya TE, Hu A, Li Y et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2017;189:9-18.
10. Fusar-Poli P. Voxel-wise meta-analysis of fMRI studies in patients at clinical high risk for psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:106-12.
11. Turner JA. The rise of large-scale imaging studies in psychiatry. *Gigascience* 2014;3:29.
12. van Erp TGM, 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.
13. Thompson PM, Andreassen OA, Arias-Vasquez A et al. ENIGMA and the individual: predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *Neuroimage* 2017;145(Pt. B):389-408.
14. Green MF, Horan WP, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019;18:146-61.
15. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:543-58.
16. Shaffer JJ, Peterson MJ, McMahon MA et al. Neural correlates of schizophrenia negative symptoms: distinct subtypes impact dissociable brain circuits. *Mol Neuropsychiatry* 2015;1:191-200.
17. Gallucci J, Pomarol-Clotet E, Voineskos AN et al. Longer illness duration is associated with greater individual variability in functional brain activity in schizophrenia, but not bipolar disorder. *Neuroimage Clin* 2022;36:103269.
18. Gallucci J, Tan T, Schifani C et al. Greater individual variability in functional brain activity during working memory performance in schizophrenia spectrum disorders (SSD). *Schizophr Res* 2022;248:21-31.
19. Hawco C, Dickie EW, Jacobs G et al. Moving beyond the mean: subgroups and dimensions of brain activity and cognitive performance across domains. *Neuroimage* 2021;231:117823.

20. Gratton C, Laumann TO, Nielsen AN et al. Functional brain networks are dominated by stable group and individual factors, not cognitive or daily variation. *Neuron* 2018;98:439-52.e5.
21. Hawco C, Buchanan RW, Calarco N et al. Separable and replicable neural strategies during social brain function in people with and without severe mental illness. *Am J Psychiatry* 2019;176:521-30.
22. Guimond S, Lepage M. Cognitive training of self-initiation of semantic encoding strategies in schizophrenia: a pilot study. *Neuropsychol Rehabil* 2016;26:464-79.
23. Hawco C, Armony JL, Lepage M. Neural activity related to self-initiating elaborative semantic encoding in associative memory. *Neuroimage* 2013;67:273-82.
24. Oliver LD, Hawco C, Homan P et al. Social cognitive networks and social cognitive performance across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy control participants. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021;6:1202-14.
25. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
26. Wolfers T, Doan NT, Kaufmann T et al. Mapping the heterogeneous phenotype of schizophrenia and bipolar disorder using normative models. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1146-55.
27. Kaczurkin AN, Moore TM, Sotiras A et al. Approaches to defining common and dissociable neurobiological deficits associated with psychopathology in youth. *Biol Psychiatry* 2020;88:51-62.
28. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
29. Tamminga CA, Clementz BA, Pearlson G et al. Biotyping in psychosis: using multiple computational approaches with one data set. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:143-55.
30. Koutsouleris N, Kahn RS, Cherkoud AM et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry* 2016;3:935-46.
31. Chan NK, Kim J, Shah P et al. Resting-state functional connectivity in treatment response and resistance in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2019;211:10-20.
32. Oliver LD, Hawco C, Viviano JD et al. From the group to the individual in schizophrenia spectrum disorders: biomarkers of social cognitive impairments and therapeutic translation. *Biol Psychiatry* 2022;91:699-708.
33. Cash RFH, Weigand A, Zalesky A et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression. *Biol Psychiatry* 2021;90:689-700.
34. Uğurbil K, Xu J, Auerbach EJ et al. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:80-104.
35. Kundu P, Voon V, Balchandani P et al. Multi-echo fMRI: a review of applications in fMRI denoising and analysis of BOLD signals. *Neuroimage* 2017;154:59-80.
36. Gratton C, Kraus BT, Greene DJ et al. Defining individual-specific functional neuroanatomy for precision psychiatry. *Biol Psychiatry* 2020;88:28-39.
37. Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW et al. Precision functional mapping of individual human brains. *Neuron* 2017;95:791-807.e7.
38. Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods* 2019;16:111-6.
39. Waller L, Erk S, Pozzi E et al. ENIGMA HALFPipe: interactive, reproducible, and efficient analysis for resting-state and task-based fMRI data. *Hum Brain Mapp* 2022;43:2727-42.
40. Botvinik-Nezer R, Holzmeister F, Camerer CF et al. Variability in the analysis of a single neuroimaging dataset by many teams. *Nature* 2020;582:84-8.
41. McIntosh AR. Comparison of canonical correlation and partial least squares analyses of simulated and empirical data. *arXiv* 2022;2107.06867.
42. Kovacevic N, Abdi H, Beaton D et al. Revisiting PLS resampling: comparing significance versus reliability across range of simulations. In: Abdi H, Chin W, Esposito Vinzi V et al (eds). *New perspectives in partial least squares and related methods*. New York: Springer, 2013:159-70.
43. Anzellotti S, Coutanche MN. Beyond functional connectivity: investigating networks of multivariate representations. *Trends Cogn Sci* 2018;22:258-69.
44. Dickie EW, Ameis SH, Shahab S et al. Personalized intrinsic network topography mapping and functional connectivity deficits in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2018;84:278-86.
45. Dickie EW, Anticevic A, Smith DE et al. Ciftify: a framework for surface-based analysis of legacy MR acquisitions. *Neuroimage* 2019;197:818-26.
46. Botvinik-Nezer R, Wager TD. Reproducibility in neuroimaging analysis: challenges and solutions. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2023;8:780-8.
47. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013;11:126.
48. Kraus B, Zinbarg R, Braga R et al. Insights from personalized models of brain and behavior for identifying biomarkers in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;152:105259.
49. Marek S, Tervo-Clemmens B, Calabro FJ et al. Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals. *Nature* 2022;603:654-60.
50. Gratton C, Nelson SM, Gordon EM. Brain-behavior correlations: two paths toward reliability. *Neuron* 2022;110:1446-9.
51. Michon KJ, Khammash D, Simmonite M et al. Person-specific and precision neuroimaging: current methods and future directions. *Neuroimage* 2022;263:119589.
52. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:425-62.
53. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:1159-66.
54. Carter CS, Mintun M, Nichols T et al. Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET study during single-trial Stroop task performance. *Am J Psychiatry* 1997;154:1670-5.
55. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992;160:179-86.
56. Cleghorn JM, Garnett ES, Nahmias C et al. Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990;157:562-70.
57. Gottschalk LA, Fronczek J, Abel L et al. The relationship between social alienation and disorganized thinking in normal subjects and localized cerebral glucose metabolic rates assessed by positron emission tomography. *Compr Psychiatry* 1992;33:332-41.
58. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378:176-9.
59. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1994;2:189-210.
60. Carter CS, MacDonald AW 3rd, Ross LL et al. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1423-8.
61. Wible CG, Kubicki M, Yoo SS et al. A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:938-43.
62. Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET et al. Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1997;154:1676-82.
63. Gur RE, McGrath C, Chan RM et al. An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:1992-9.
64. Keedy SK, Ebens CL, Keshavan MS et al. Functional magnetic resonance imaging studies of eye movements in first episode schizophrenia: smooth pursuit, visually guided saccades and the oculomotor delayed response task. *Psychiatry Res* 2006;146:199-211.
65. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:811-22.
66. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-9.
67. Heckers S, Rauch SL, Goff D et al. Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1998;1:318-23.
68. Ragland JD, Gur RC, Valdez J et al. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1004-15.
69. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:676-82.
70. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
71. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:253-8.
72. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:379-86.

73. Schneider M, Walter H, Moessnang C et al. Altered DLPFC-hippocampus connectivity during working memory: independent replication and disorder specificity of a putative genetic risk phenotype for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2017;43:1114-22.
74. Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC et al. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002;51:1008-11.
75. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:1092-9.
76. Anticevic A, Cole MW, Repovs G et al. Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb Cortex* 2014;24:3116-30.
77. Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:450-7.
78. Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3:89-97.
79. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007;33:1004-12.
80. Pankow A, Deserno L, Walter M et al. Reduced default mode network connectivity in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2015;165:90-3.
81. Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:1279-84.
82. Zhou Y, Liang M, Tian L et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 2007;97:194-205.
83. Hu ML, Zong XF, Mann JJ et al. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia. *Neurosci Bull* 2017;33:73-84.
84. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S et al. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:1110-24.
85. Dong D, Wang Y, Chang X et al. Dysfunction of large-scale brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Schizophr Bull* 2018;44:168-81.
86. Stephan KE, Friston KJ. Analyzing effective connectivity with functional magnetic resonance imaging. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2010;1:446-59.
87. Friston KJ, Harrison L, Penny W. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 2003;19:1273-302.
88. Bastos-Leite AJ, Ridgway GR, Silveira C et al. Dysconnectivity within the default mode in first-episode schizophrenia: a stochastic dynamic causal modeling study with functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Bull* 2015;41:144-53.
89. Deserno L, Sterzer P, Wüstenberg T et al. Reduced prefrontal-parietal effective connectivity and working memory deficits in schizophrenia. *J Neurosci* 2012;32:12-20.
90. Zhou Y, Zeidman P, Wu S et al. Altered intrinsic and extrinsic connectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2018;17:704-16.
91. Uscătescu LC, Kronbichler L, Stelzig-Schöler R et al. Effective connectivity of the hippocampus can differentiate patients with schizophrenia from healthy controls: a spectral DCM approach. *Brain Topogr* 2021;34:762-78.
92. Sabarodin K, Razi A, Chopra S et al. Frontostriothalamic effective connectivity and dopaminergic function in the psychosis continuum. *Brain* 2023;146:372-86.
93. Xiao B, Wang S, Liu J et al. Abnormalities of localized connectivity in schizophrenia patients and their unaffected relatives: a meta-analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:467-75.
94. Qiu X, Xu W, Zhang R et al. Regional homogeneity brain alterations in schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2021;18:709-17.
95. Cai M, Wang R, Liu M et al. Disrupted local functional connectivity in schizophrenia: an updated and extended meta-analysis. *Schizophrenia* 2022;8:93.
96. McKeown MJ, Makeig S, Brown GG et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp* 1998;6:160-88.
97. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD et al. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14:140-51.
98. Camchong J, MacDonald AW 3rd, Bell C et al. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:640-50.
99. Littow H, Huossa V, Karjalainen S et al. Aberrant functional connectivity in the default mode and central executive networks in subjects with schizophrenia – A whole-brain-resting-state ICA study. *Front Psychiatry* 2015;6:26.
100. Chang X, Shen H, Wang L et al. Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Res* 2014;1562:87-99.
101. Orlicac F, Naveau M, Joliot M et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;148:74-80.
102. Li S, Hu N, Zhang W et al. Dysconnectivity of multiple brain networks in schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Front Psychiatry* 2019;10:482.
103. Bullmore ET, Bassett DS. Brain graphs: graphical models of the human brain connectome. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:113-40.
104. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-98.
105. van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 2014;24:32-48.
106. Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 2010;30:9477-87.
107. Tomasi D, Volkow ND. Mapping small-world properties through development in the human brain: disruption in schizophrenia. *PLoS One* 2014;9:e96176.
108. Fornito A, Zalesky A, Pantelis C et al. Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *Neuroimage* 2012;62:2296-314.
109. Kambeitz J, Kambeitz-Ilankovic L, Cabral C et al. Aberrant functional whole-brain network architecture in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S13-21.
110. Damaraju E, Allen EA, Belger A et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2014;5:298-308.
111. Miller RL, Yaesoubi M, Turner JA et al. Higher dimensional meta-state analysis reveals reduced resting fMRI connectivity dynamism in schizophrenia patients. *PLoS One* 2016;11:e0149849.
112. Rabany L, Brocke S, Calhoun VD et al. Dynamic functional connectivity in schizophrenia and autism spectrum disorder: convergence, divergence and classification. *Neuroimage Clin* 2019;24:101966.
113. Du Y, Pearlson GD, Yu Q et al. Interaction among subsystems within default mode network diminished in schizophrenia patients: a dynamic connectivity approach. *Schizophr Res* 2016;170:55-65.
114. Weber S, Johnsen E, Kroken RA et al. Dynamic functional connectivity patterns in schizophrenia and the relationship with hallucinations. *Front Psychiatry* 2020;11:227.
115. Brandl F, Avram M, Weise B et al. Specific substantial dysconnectivity in schizophrenia: a transdiagnostic multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry* 2019;85:573-83.
116. Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD et al. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1265-75.
117. Jiang JB, Cao Y, An NY et al. Magnetic resonance imaging-based connectomics in first-episode schizophrenia: from preclinical study to clinical translation. *Front Psychiatry* 2020;11:565056.
118. Steardo L Jr, Carbone EA, de Filippis R et al. Application of support vector machine on fMRI data as biomarkers in schizophrenia diagnosis: a systematic review. *Front Psychiatry* 2020;11:588.
119. Yan W, Plis S, Calhoun VD et al. Discriminating schizophrenia from normal controls using resting state functional network connectivity: a deep neural network and layer-wise relevance propagation method. Presented at the Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE) 27th International Workshop on Machine Learning for Signal Processing, Tokyo, September 2017.
120. Pinaya WHL, Gadelha A, Doyle OM et al. Using deep belief network modelling to characterize differences in brain morphometry in schizophrenia. *Sci Rep* 2016;6:38897.
121. Arbabshirani MR, Plis S, Sui J et al. Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: promises and pitfalls. *Neuroimage* 2017;145(Pt. B):137-65.
122. Orban P, Dansereau C, Desbois L et al. Multisite generalizability of schizophrenia diagnosis classification based on functional brain connectivity. *Schizophr Res* 2018;192:167-71.
123. Meng X, Iraj A, Fu Z et al. Multi-model order spatially constrained ICA reveals highly replicable group differences and consistent predictive results from resting data: a large N fMRI schizophrenia study. *Neuroimage Clin* 2023;38:103434.
124. Li Z, Li W, Wei Y et al. Deep learning based automatic diagnosis of first-episode psychosis, bipolar disorder and healthy controls. *Comput Med Imaging Graph* 2021;89:101882.

125. Yan W, Zhao M, Fu Z et al. Mapping relationships among schizophrenia, bipolar and schizoaffective disorders: a deep classification and clustering framework using fMRI time series. *Schizophr Res* 2022;245:141-50.
126. Li A, Zalesky A, Yue W et al. A neuroimaging biomarker for striatal dysfunction in schizophrenia. *Nat Med* 2020;26:558-65.
127. Ma X, Yang WFZ, Zheng W et al. Neuronal dysfunction in individuals at early stage of schizophrenia, a resting-state fMRI study. *Psychiatry Res* 2023;322:115123.
128. Collin G, Seidman LJ, Keshavan MS et al. Functional connectome organization predicts conversion to psychosis in clinical high-risk youth from the SHARP program. *Mol Psychiatry* 2020;25:2431-40.
129. Vieira S, Gong QY, Pinaya WHL et al. Using machine learning and structural neuroimaging to detect first episode psychosis: reconsidering the evidence. *Schizophr Bull* 2020;46:17-26.
130. Yassin W, Nakatani H, Zhu Y et al. Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis. *Transl Psychiatry* 2020;10:278.
131. Zhu Y, Nakatani H, Yassin W et al. Application of a machine learning algorithm for structural brain images in chronic schizophrenia to earlier clinical stages of psychosis and autism spectrum disorder: a multiprotocol imaging dataset study. *Schizophr Bull* 2022;48:563-74.
132. Shim G, Oh JS, Jung WH et al. Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behav Brain Funct* 2010;6:58.
133. Fryer SL, Woods SW, Kiehl KA et al. Deficient suppression of default mode regions during working memory in individuals with early psychosis and at clinical high-risk for psychosis. *Front Psychiatry* 2013;4:92.
134. Clark SV, Mittal VA, Bernard JA et al. Stronger default mode network connectivity is associated with poorer clinical insight in youth at ultra high-risk for psychotic disorders. *Schizophr Res* 2018;193:244-50.
135. Anticevic A, Haut K, Murray JD et al. Association of thalamic dysconnectivity and conversion to psychosis in youth and young adults at elevated clinical risk. *JAMA Psychiatry* 2015;72:882-91.
136. Cao H, Chén OY, Chung Y et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun* 2018;9:3836.
137. Dandash O, Fornito A, Lee J et al. Altered striatal functional connectivity in subjects with an at-risk mental state for psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:904-13.
138. Colibazzi T, Horga G, Wang Z et al. Neural dysfunction in cognitive control circuits in persons at clinical high-risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:1241-50.
139. Li W, Mai X, Liu C. The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Front Hum Neurosci* 2014;8:74.
140. Wotruba D, Michels L, Buechler R et al. Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:1095-104.
141. Zhu F, Liu Y, Liu F et al. Functional asymmetry of thalamocortical networks in subjects at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:519-28.
142. Jung WH, Jang JH, Shin NY et al. Regional brain atrophy and functional disconnection in Broca's area in individuals at ultra-high risk for psychosis and schizophrenia. *PLoS One* 2012;7:e51975.
143. Bernard JA, Orr JM, Mittal VA. Cerebello-thalamo-cortical networks predict positive symptom progression in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Neuroimage Clin* 2017;14:622-8.
144. Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA et al. North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS 2): overview and recruitment. *Schizophr Res* 2012;142:77-82.
145. Wang C, Ji F, Hong Z et al. Disrupted salience network functional connectivity and white-matter microstructure in persons at risk for psychosis: findings from the LYRIKS study. *Psychol Med* 2016;46:2771-83.
146. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
147. Collin G, Nieto-Castanon A, Shenton ME et al. Brain functional connectivity data enhance prediction of clinical outcome in youth at risk for psychosis. *Neuroimage Clin* 2020;26:102108.
148. Wang C, Lee J, Ho NF et al. Large-scale network topology reveals heterogeneity in individuals with at risk mental state for psychosis: findings from the Longitudinal Youth-At-Risk Study. *Cereb Cortex* 2018;28:4234-43.
149. Cao H, Chung Y, McEwen SC et al. Progressive reconfiguration of resting-state brain networks as psychosis develops: preliminary results from the North American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS) consortium. *Schizophr Res* 2020;226:30-7.
150. Chén OY, Cao H, Phan H et al. Identifying neural signatures mediating behavioral symptoms and psychosis onset: high-dimensional whole brain functional mediation analysis. *Neuroimage* 2021;226:117508.
151. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321-30.
152. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004;72:41-51.
153. Greenwood KE, Landau S, Wykes T. Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophr Bull* 2005;31:910-21.
154. Kurtz MM, Moberg PJ, Ragland JD et al. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1-and 4-year prospective study. *Schizophr Bull* 2005;31:167-74.
155. Milev P, Ho BC, Arndt S et al. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005;162:495-506.
156. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL et al. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 2006;163:418-25.
157. Buchanan RW. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 2007;33:1013-22.
158. Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633-47.
159. Marder SR, Fenton W. Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;72:5-9.
160. Crow TJ. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985;11:471-86.
161. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:789-94.
162. McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:63-72.
163. Gao J, Tang X, Wang C et al. Aberrant cerebellar neural activity and cerebro-cerebellar functional connectivity involving executive dysfunction in schizophrenia with primary negative symptoms. *Brain Imaging Behav* 2020;14:869-80.
164. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD et al. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119-23.
165. Hare SM, Ford JM, Mathalon DH et al. Salience-default mode functional network connectivity linked to positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019;45:892-901.
166. Brady RO Jr, Gonsalvez I, Lee I et al. Cerebellar-prefrontal network connectivity and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2019;176:512-20.
167. Shukla DK, Chiappelli JJ, Sampath H et al. Aberrant frontostriatal connectivity in negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019;45:1051-9.
168. Abram SV, Wisner KM, Fox JM et al. Fronto-temporal connectivity predicts cognitive empathy deficits and experiential negative symptoms in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1111-24.
169. Choi SY, Ha M, Choi S et al. Altered intrinsic cerebellar-cerebral functional connectivity is related to negative symptoms in patients with first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2023;252:56-63.
170. Vanes LD, Mouchlianitis E, Patel K et al. Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. *Sci Rep* 2019;9:14444.
171. Moura BM, van Rooijen G, Schirmbeck F et al. A network of psychopathological, cognitive, and motor symptoms in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2021;47:915-26.
172. Chang WC, Wong CSM, Or PCF et al. Inter-relationships among psychopathology, premorbid adjustment, cognition and psychosocial functioning in first-episode psychosis: a network analysis approach. *Psychol Med* 2020;50:2019-27.
173. Oliver LD, Haltigan JD, Gold JM et al. Lower-and higher-level social cognitive factors across individuals with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls: relationship with neurocognition and functional outcome. *Schizophr Bull* 2019;45:629-38.
174. Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C et al. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;105:212-9.



175. Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD et al. Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res* 2011;125:161-8.
176. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS et al. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 1997;11:437-46.
177. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
178. Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:1-21.
179. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:532-42.
180. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2014;171:91-101.
181. Catalan A, Salazar de Pablo G, Aymerich C et al. Neurocognitive functioning in individuals at clinical high risk for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:859-67.
182. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Green MF et al. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37(Suppl. 2):S33-40.
183. Hedges EP, Dickson H, Tognin S et al. Verbal memory performance predicts remission and functional outcome in people at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Res Cogn* 2022;28:100222.
184. Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:93-108.
185. Watson AJ, Harrison L, Preti A et al. Cognitive trajectories following onset of psychosis: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2022;221:714-21.
186. Green MF, Horan WP, Lee J. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:620-31.
187. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 2013;39:979-92.
188. Kohler CG, Walker JB, Martin EA et al. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull* 2010;36:1009-19.
189. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1-9.
190. Mancuso F, Horan WP, Kern RS et al. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophr Res* 2011;125:143-51.
191. Mehta UM, Thirithalli J, Bhagyavathi HD et al. Similar and contrasting dimensions of social cognition in schizophrenia and healthy subjects. *Schizophr Res* 2014;157:70-7.
192. Riedel P, Horan WP, Lee J et al. The factor structure of social cognition in schizophrenia: a focus on replication with confirmatory factor analysis and machine learning. *Clin Psychol Sci* 2021;9:38-52.
193. Mehta UM, Thirithalli J, Subbakrishna DK et al. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;148:3-11.
194. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez MdG et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35:573-88.
195. Lee TY, Hong SB, Shin NY et al. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;164:28-34.
196. van Donkersgoed RJM, Wunderink L, Nieboer R et al. Social cognition in individuals at ultra-high risk for psychosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141075.
197. Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K et al. Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:186-96.
198. Barch DM, Carter CS, Braver TS et al. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:280-8.
199. Van Snellenberg JX, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006;20:497-510.
200. Kraguljac NV, Srivastava A, Lahti AC. Memory deficits in schizophrenia: a selective review of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies. *Behav Sci* 2013;3:330-47.
201. Wu D, Jiang T. Schizophrenia-related abnormalities in the triple network: a meta-analysis of working memory studies. *Brain Imaging Behav* 2020;14:971-80.
202. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
203. Kelly S, Guimond S, Lyall A et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2019;131:104353.
204. Dutt A, Tseng HH, Fonville L et al. Exploring neural dysfunction in "clinical high risk" for psychosis: a quantitative review of fMRI studies. *J Psychiatr Res* 2015;61:122-34.
205. Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:316-38.
206. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci* 2012;16:27-34.
207. Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol* 2005;60:229-42.
208. Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;61:108-20.
209. Khalil M, Hollander P, Raucher-Chéné D et al. Structural brain correlates of cognitive function in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:37-49.
210. Ochsner KN. The social-emotional processing stream: five core constructs and their translational potential for schizophrenia and beyond. *Biol Psychiatry* 2008;64:48-61.
211. Shamay-Tsoory SG. The neural bases for empathy. *Neuroscientist* 2011;17:18-24.
212. Alcalá-López D, Vogeley K, Binkofski F et al. Building blocks of social cognition: mirror, mentalize, share? *Cortex* 2019;118:4-18.
213. Oliver LD, Vieira JB, Neufeld RWJ et al. Greater involvement of action simulation mechanisms in emotional vs cognitive empathy. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2018;13:367-80.
214. Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol* 2009;60:653-70.
215. Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:341-9.
216. Bzdok D, Schilbach L, Vogeley K et al. Parsing the neural correlates of moral cognition: ALE meta-analysis on morality, theory of mind, and empathy. *Brain Struct Funct* 2012;217:783-96.
217. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC et al. Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:5497-502.
218. Carrington SJ, Bailey AJ. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2313-35.
219. Schurz M, Radua J, Aichhorn M et al. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42:9-34.
220. Schurz M, Maliske L, Kanske P. Cross-network interactions in social cognition: a review of findings on task related brain activation and connectivity. *Cortex* 2020;130:142-57.
221. Kronbichler L, Tschernegg M, Martin AI et al. Abnormal brain activation during theory of mind tasks in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017;43:1240-50.
222. Taylor SF, Kang J, Brege IS et al. Meta-analysis of functional neuroimaging studies of emotion perception and experience in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012;71:136-45.
223. Jání M, Kašpárek T. Emotion recognition and theory of mind in schizophrenia: a meta-analysis of neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry* 2018;19(Suppl. 3):S86-96.
224. Weng Y, Lin J, Ahorsu DK et al. Neuropathways of theory of mind in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104625.
225. Vucurovic K, Caillies S, Kaladjian A. Neural correlates of theory of mind and empathy in schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020;120:163-74.
226. Vucurovic K, Caillies S, Kaladjian A. Neural correlates of mentalizing in individuals with clinical high risk for schizophrenia: ALE meta-analysis. *Front Psychiatry* 2021;12:634015.
227. Fiorito AM, Aleman A, Blasi G et al. Are brain responses to emotion a reliable endophenotype of schizophrenia? An image-based functional magnetic resonance imaging meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2023;93:167-77.
228. Erdeniz B, Serin E, İbadi Y et al. Decreased functional connectivity in schizophrenia: the relationship between social functioning, social cognition and graph theoretical network measures. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017;270:22-31.

229. Mothersill O, Tangney N, Morris DW et al. Further evidence of alerted default network connectivity and association with theory of mind ability in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;184:52-8.
230. Choe E, Lee TY, Kim M et al. Aberrant within-and between-network connectivity of the mirror neuron system network and the mentalizing network in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2018;199:243-9.
231. Schilbach L, Derntl B, Aleman A et al. Differential patterns of dysconnectivity in mirror neuron and mentalizing networks in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2016;42:1135-48.
232. Das P, Calhoun V, Malhi GS. Mentalizing in male schizophrenia patients is compromised by virtue of dysfunctional connectivity between task-positive and task-negative networks. *Schizophr Res* 2012;140:51-8.
233. Martin AK, Dzafic I, Robinson GA et al. Mentalizing in schizophrenia: a multivariate functional MRI study. *Neuropsychologia* 2016;93(Pt. A):158-66.
234. Mier D, Eisenacher S, Rausch F et al. Aberrant activity and connectivity of the posterior superior temporal sulcus during social cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017;267:597-610.
235. Mukherjee P, Whalley HC, McKirdy JW et al. Altered amygdala connectivity within the social brain in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:152-60.
236. Happé F, Cook JL, Bird G. The structure of social cognition: in(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annu Rev Psychol* 2017;68:243-67.
237. Viviano JD, Buchanan RW, Calarco N et al. Resting-state connectivity biomarkers of cognitive performance and social function in individuals with schizophrenia spectrum disorder and healthy control subjects. *Biol Psychiatry* 2018;84:665-74.
238. Nair A, Jolliffe M, Lograsso YSS et al. A review of default mode network connectivity and its association with social cognition in adolescents with autism spectrum disorder and early-onset psychosis. *Front Psychiatry* 2020;11:614.
239. Gur RE, Calkins ME, Gur RC et al. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull* 2007;33:49-68.
240. Boggio PS, Asthana MK, Costa TL et al. Promoting social plasticity in developmental disorders with non-invasive brain stimulation techniques. *Front Neurosci* 2015;9:294.
241. Joyce EM, Roiser JP. Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:268-72.
242. Liang SG, Greenwood TA. The impact of clinical heterogeneity in schizophrenia on genomic analyses. *Schizophr Res* 2015;161:490-5.
243. Demjaha A, Lappin JM, Stahl D et al. Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. *Psychol Med* 2017;47:1981-9.
244. Siskind D, Orr S, Sinha S et al. Rates of treatment-resistant schizophrenia from first-episode cohorts: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2022;220:115-20.
245. Stokes I, Griffiths SL, Jones R et al. Prevalence of treatment resistance and clozapine use in early intervention services. *BJPsych Open* 2020;6:e107.
246. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8:303-18.
247. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:63-76.
248. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology* 2020;172:107704.
249. Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081-90.
250. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry* 2014;205:1-3.
251. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 2019;42:205-20.
252. Potkin SG, Kane JM, Correll CU et al. The neurobiology of treatment-resistant schizophrenia: paths to antipsychotic resistance and a roadmap for future research. *NPJ Schizophr* 2020;6:1.
253. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an 18F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* 2019;24:1502-12.
254. McCutcheon RA, Jauhar S, Pepper F et al. The topography of striatal dopamine and symptoms in psychosis: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:1040-51.
255. Kim S, Jung WH, Howes OD et al. Frontostriatal functional connectivity and striatal dopamine synthesis capacity in schizophrenia in terms of antipsychotic responsiveness: an [18F]DOPA PET and fMRI study. *Psychol Med* 2019;49:2533-42.
256. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-11.
257. Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:69-77.
258. Anticevic A, Hu X, Xiao Y et al. Early-course unmedicated schizophrenia patients exhibit elevated prefrontal connectivity associated with longitudinal change. *J Neurosci* 2015;35:267-86.
259. Kraguljac NV, White DM, Hadley N et al. Aberrant hippocampal connectivity in unmedicated patients with schizophrenia and effects of antipsychotic medication: a longitudinal resting state functional MRI study. *Schizophr Bull* 2016;42:1046-55.
260. Han S, Becker B, Duan X et al. Distinct striatum pathways connected to salience network predict symptoms improvement and resilient functioning in schizophrenia following risperidone monotherapy. *Schizophr Res* 2020;215:89-96.
261. Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO et al. Dorsal striatal hypoconnectivity predicts antipsychotic medication treatment response in first-episode psychosis and unmedicated patients with schizophrenia. *Brain Behav* 2022;12:e2625.
262. Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO et al. Hippocampal hyperconnectivity to the visual cortex predicts treatment response. *Schizophr Bull* 2023;49:605-13.
263. Mehta UM, Ibrahim FA, Sharma MS et al. Resting-state functional connectivity predictors of treatment response in schizophrenia –A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2021;237:153-65.
264. Brunello N, Masotto C, Steardo L et al. New insights into the biology of schizophrenia through the mechanism of action of clozapine. *Neuropsychopharmacology* 1995;13:177-213.
265. Nordström AL, Farde L, Nyberg S et al. D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
266. Tauscher J, Hussain T, Agid O et al. Equivalent occupancy of dopamine D1 and D2 receptors with clozapine: differentiation from other atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2004;161:1620-5.
267. Blazer A, Chengappa KNR, Foran W et al. Changes in corticostriatal connectivity and striatal tissue iron associated with efficacy of clozapine for treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacology* 2022;239:2503-14.
268. Ji JL, Lencz T, Gallego J et al. Informing individualized multi-scale neural signatures of clozapine response in patients with treatment-refractory schizophrenia. *medRxiv* 2023; 2023.03.10.23286854.
269. Kumari V, Peters ER, Fannon D et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity predicts responsiveness to cognitive-behavioral therapy in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;66:594-602.
270. Mason L, Peters ER, Dima D et al. Cognitive behavioral therapy normalizes functional connectivity for social threat in psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:684-92.
271. Mason L, Peters E, Williams SC et al. Brain connectivity changes occurring following cognitive behavioural therapy for psychosis predict long-term recovery. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1001.
272. Guimond S, Ling G, Drodge J et al. Functional connectivity associated with improvement in emotion management after cognitive enhancement therapy in early-course schizophrenia. *Psychol Med* 2022;52:2245-54.
273. Wykes T, Brammer M, Mellers J et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2002;181:144-52.
274. Haut KM, Lim KO, MacDonald A 3rd. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1850-9.
275. Bor J, Brunelin J, d'Amato T et al. How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. *Psychiatry Res* 2011;192:160-6.
276. Furtner J, Schöpf V, Erfurth A et al. An fMRI study of cognitive remediation in drug-naïve subjects diagnosed with first episode schizophrenia. *Wien Klin Wochenschr* 2022;134:249-54.
277. Matsuda Y, Makinodan M, Morimoto T et al. Neural changes following cognitive remediation therapy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:676-84.
278. Penadés R, González-Rodríguez A, Catalán R et al. Neuroimaging studies of cognitive remediation in schizophrenia: a systematic and critical review. *World J Psychiatry* 2017;7:34-43.

279. Penadés R, Pujol N, Catalán R et al. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. *Biol Psychiatry* 2013;73:1015-23.
280. Hooker CI, Bruce L, Fisher M et al. Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;139:53-9.
281. Hooker CI, Bruce L, Fisher M et al. The influence of combined cognitive plus social-cognitive training on amygdala response during face emotion recognition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;213:99-107.
282. Chopra S, Francey SM, O'Donoghue B et al. Functional connectivity in anti-psychotic-treated and antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis and low risk of self-harm or aggression: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021;78:994-1004.
283. Petrides G, Malur C, Braga RJ et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2015;172:52-8.
284. Chan CYW, Abidin E, Seow E et al. Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:416-22.
285. Gong J, Cui LB, Zhao YS et al. The correlation between dynamic functional architecture and response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2022;55:2024-36.
286. Yang X, Xu Z, Xi Y et al. Predicting responses to electroconvulsive therapy in schizophrenia patients undergoing antipsychotic treatment: baseline functional connectivity among regions with strong electric field distributions. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2020;299:111059.
287. Jiang Y, Xu L, Li X et al. Common increased hippocampal volume but specific changes in functional connectivity in schizophrenia patients in remission and non-remission following electroconvulsive therapy: a preliminary study. *Neuroimage Clin* 2019;24:102081.
288. Brunelin J, Adam O, Mondino M. Recent advances in noninvasive brain stimulation for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2022;35:338-44.
289. Hasan A, Strube W, Palm U et al. Repetitive noninvasive brain stimulation to modulate cognitive functions in schizophrenia: a systematic review of primary and secondary outcomes. *Schizophr Bull* 2016;42(Suppl. 1):S95-109.
290. Voineskos AN, Blumberger DM, Schifani C et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory performance and brain structure in people with schizophrenia spectrum disorders: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2021;6:449-58.
291. Aleman A, Enriquez-Geppert S, Knegetering H et al. Moderate effects of non invasive brain stimulation of the frontal cortex for improving negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;89:111-8.
292. Tseng PT, Zeng BS, Hung CM et al. Assessment of noninvasive brain stimulation interventions for negative symptoms of schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:770-9.
293. Guttesen LL, Albert N, Nordentoft M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2021;143:163-75.
294. Kennedy NI, Lee WH, Frangou S. Efficacy of non-invasive brain stimulation on the symptom dimensions of schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Psychiatry* 2018;49:69-77.
295. Kubera KM, Barth A, Hirjak D et al. Noninvasive brain stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: methods, effects and challenges. *Front Syst Neurosci* 2015;9:131.
296. George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853-6.
297. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999;46:130-2.
298. Tik M, Hoffmann A, Sladky R et al. Towards understanding rTMS mechanism of action: stimulation of the DLPFC causes network-specific increase in functional connectivity. *Neuroimage* 2017;162:289-96.
299. Wang JX, Rogers LM, Gross EZ et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science* 2014;345:1054-7.
300. Hawco C, Voineskos AN, Steeves JKE et al. Spread of activity following TMS is related to intrinsic resting connectivity to the salience network: a concurrent TMS-fMRI study. *Cortex* 2018;108:160-72.
301. Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D et al. Distinct symptom-specific treatment targets for circuit-based neuromodulation. *Am J Psychiatry* 2020;177:435-46.
302. Elbau IG, Lynch CJ, Downar J et al. Functional connectivity mapping for rTMS target selection in depression. *Am J Psychiatry* 2023;180:230-40.
303. Chen AC, Oathes DJ, Chang C et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:19944-9.
304. Jardri R, Pooched A, Pins D et al. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011;168:73-81.
305. Bais L, Liemburg E, Vercammen A et al. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;78:105-13.
306. Xie Y, Guan M, Cai Y et al. Impact of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on functional network connectivity in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations. *Psychiatry Res* 2023;320:114974.
307. Briend F, Leroux E, Delcroix N et al. Impact of rTMS on functional connectivity within the language network in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2017;189:142-5.
308. Li J, Cao X, Liu S et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;290:113141.
309. Zöllner R, Hübener AF, Dannlowski U et al. Theta-burst stimulation for auditory-verbal hallucination in very-late-onset schizophrenia-like psychosis –A functional magnetic resonance imaging case study. *Front Psychiatry* 2020;11:294.
310. Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet* 1997;349:1730-4.
311. Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:959-65.
312. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:65-75.
313. Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: a proof-of-principle study. *Schizophr Res* 2015;168:475-82.
314. Huang H, Zhang B, Mi L et al. Reconfiguration of functional dynamics in cortico-thalamo-cerebellar circuit in schizophrenia following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci* 2022;16:928315.
315. Bation R, Magnin C, Poulet E et al. Intermittent theta burst stimulation for negative symptoms of schizophrenia –A double-blind, sham-controlled pilot study. *NPJ Schizophr* 2021;7:10.
316. Liemburg EJ, Dlabac-De Lange JJ, Bais L et al. Effects of bilateral prefrontal rTMS on brain activation during social-emotional evaluation in schizophrenia: a double-blind, randomized, exploratory study. *Schizophr Res* 2018;202:210-1.
317. Fox MD, Buckner RL, White MP et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry* 2012;72:595-603.
318. Cash RFH, Zalesky A, Thomson RH et al. Subgenual functional connectivity predicts antidepressant treatment response to transcranial magnetic stimulation: independent validation and evaluation of personalization. *Biol Psychiatry* 2019;86:e5-7.
319. Siddiqi SH, Weigand A, Pascual-Leone A et al. Identification of personalized transcranial magnetic stimulation targets based on subgenual cingulate connectivity: an independent replication. *Biol Psychiatry* 2021;90:e55-6.
320. Balderston NL, Roberts C, Beydler EM et al. A generalized workflow for conducting electric field-optimized, fMRI-guided, transcranial magnetic stimulation. *Nat Protoc* 2020;15:3595-614.
321. Paul AK, Bose A, Kalmady SV et al. Superior temporal gyrus functional connectivity predicts transcranial direct current stimulation response in schizophrenia: a machine learning study. *Front Psychiatry* 2022;13:923938.
322. Orlov ND, O'Daly O, Tracy DK et al. Stimulating thought: a functional MRI study of transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Brain* 2017;140:2490-7.
323. Palm U, Keeser D, Hasan A et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation for treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a double-blind, sham-controlled proof-of-concept study. *Schizophr Bull* 2016;42:1253-61.
324. Palm U, Keeser D, Blautzik J et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) changes negative symptoms and functional connectivity MRI (fcMRI) in a single case of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150:583-5.

325. Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: an overview of history, methods, and future developments. *Brain Neurosci Adv* 2018;2:2398212818816017.
326. Ashkan K, Rogers P, Bergman H et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol* 2017;13:548-54.
327. Corripio I, Roldán A, Sarró S et al. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial. *EBio-Medicine* 2020;51:102568.
328. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651-60.
329. Kisely S, Hall K, Siskind D et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:3533-42.
330. Cascella N, Butala AA, Mills K et al. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata for treatment-resistant schizophrenia: a case report. *Biol Psychiatry* 2021;90:e57-9.
331. Gault JM, Davis R, Cascella NG et al. Approaches to neuromodulation for schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:777-87.
332. Corsico P. Psychosis, vulnerability, and the moral significance of biomedical innovation in psychiatry. Why ethicists should join efforts. *Med Health Care Philos* 2020;23:269-79.
333. Dutta RR, Picton B, Brown NJ et al. Schizophrenia and neurosurgery: systematic review and theories. *Neurosurg Focus* 2023;54:E7.
334. Gault JM, Hosokawa P, Kramer D et al. Postsurgical morbidity and mortality favorably informs deep brain stimulation for new indications including schizophrenia and schizoaffective disorder. *Front Surg* 2023;10:958452.
335. Anticevic A, Halassa MM. The thalamus in psychosis spectrum disorder. *Front Neurosci* 2023;17:1163600.
336. Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017;180:58-63.
337. Tian Y, Margulies DS, Breakspear M et al. Topographic organization of the human subcortex unveiled with functional connectivity gradients. *Nat Neurosci* 2020;23:1421-32.
338. Rikhye RV, Wimmer RD, Halassa MM. Toward an integrative theory of thalamic function. *Annu Rev Neurosci* 2018;41:163-83.
339. Ji JL, Spronk M, Kulkarni K et al. Mapping the human brain's cortical-subcortical functional network organization. *Neuroimage* 2019;185:35-57.
340. Nakajima M, Halassa MM. Thalamic control of functional cortical connectivity. *Curr Opin Neurobiol* 2017;44:127-31.
341. Crail-Melendez D, Atriano-Mendieta C, Carrillo-Meza R et al. Schizophrenia-like psychosis associated with right lacunar thalamic infarct. *Neurocase* 2013;19:22-6.
342. Arulpragasam AR, van't Wout-Frank M, Barredo J et al. Low intensity focused ultrasound for non-invasive and reversible deep brain neuromodulation –A paradigm shift in psychiatric research. *Front Psychiatry* 2022;13:825802.
343. Maíza O, Mazoyer B, Hervé PY et al. Impact of cognitive performance on the reproducibility of fMRI activation in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:378-89.
344. Gopal S, Miller RL, Michael A et al. Spatial variance in resting fMRI networks of schizophrenia patients: an independent vector analysis. *Schizophr Bull* 2016;42:152-60.
345. Chen J, Rashid B, Yu Q et al. Variability in resting state network and functional network connectivity associated with schizophrenia genetic risk: a pilot study. *Front Neurosci* 2018;12:114.
346. Tepper Á, Vázquez Núñez J, Ramírez-Mahaluf JP et al. Intra and inter-individual variability in functional connectomes of patients with first episode of psychosis. *Neuroimage Clin* 2023;38:103391.
347. Pacheco J, Garvey MA, Sarampote CS et al. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:360-76.
348. Kas MJ, Penninx B, Sommer B et al. A quantitative approach to neuropsychiatry: the why and the how. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;97:3-9.
349. Doucet GE, Moser DA, Luber MJ et al. Baseline brain structural and functional predictors of clinical outcome in the early course of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2020;25:863-72.
350. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;72:5-13.
351. Voineskos AN, Jacobs GR, Ameis SH. Neuroimaging heterogeneity in psychosis: neurobiological underpinnings and opportunities for prognostic and therapeutic innovation. *Biol Psychiatry* 2020;88:95-102.
352. 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.
353. Jacobs GR, Voineskos AN, Hawco C et al. Integration of brain and behavior measures for identification of data-driven groups cutting across children with ASD, ADHD, or OCD. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:643-53.
354. Stefanik L, Erdman L, Ameis SH et al. Brain-behavior participant similarity networks among youth and emerging adults with schizophrenia spectrum, autism spectrum, or bipolar disorder and matched controls. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1180-8.
355. Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry* 2016;173:373-84.
356. Dwyer DB, Chand GB, Pigoni A et al. Psychosis brain subtypes validated in first-episode cohorts and related to illness remission: results from the PHENOM consortium. *Mol Psychiatry* 2023;28:2008-17.
357. Wang B, Mezlini AM, Demir F et al. Similarity network fusion for aggregating data types on a genomic scale. *Nat Methods* 2014;11:333-7.
358. Xia CH, Ma Z, Ciric R et al. Linked dimensions of psychopathology and connectivity in functional brain networks. *Nat Commun* 2018;9:3003.
359. Hashimoto RI, Itahashi T, Okada R et al. Linked functional network abnormalities during intrinsic and extrinsic activity in schizophrenia as revealed by a data-fusion approach. *Neuroimage Clin* 2018;17:69-79.
360. Drucaroff LJ, Fazzito ML, Castro MN et al. Insular functional alterations in emotional processing of schizophrenia patients revealed by multivariate pattern analysis fMRI. *J Psychiatr Res* 2020;130:128-36.
361. Tura E, Turner JA, Fallon JH et al. Multivariate analyses suggest genetic impacts on neurocircuitry in schizophrenia. *Neuroreport* 2008;19:603-7.
362. Rodrigue AL, McDowell JE, Tandon N et al. Multivariate relationships between cognition and brain anatomy across the psychosis spectrum. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:992-1002.
363. Yarkoni T, Westfall J. Choosing prediction over explanation in psychology: lessons from machine learning. *Perspect Psychol Sci* 2017;12:1100-22.
364. Dwyer DB, Falkai P, Koutsouleris N. Machine learning approaches for clinical psychology and psychiatry. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:91-118.
365. Skátun KC, Kaufmann T, Doan NT et al. Consistent functional connectivity alterations in schizophrenia spectrum disorder: a multisite study. *Schizophr Bull* 2017;43:914-24.
366. Cui LB, Liu L, Wang HN et al. Disease definition for schizophrenia by functional connectivity using radiomics strategy. *Schizophr Bull* 2018;44:1053-9.
367. Sui J, Jiang R, Bustillo J et al. Neuroimaging-based individualized prediction of cognition and behavior for mental disorders and health: methods and promises. *Biol Psychiatry* 2020;88:818-28.
368. Marquand AF, Rezek I, Buitelaar J et al. Understanding heterogeneity in clinical cohorts using normative models: beyond case-control studies. *Biol Psychiatry* 2016;80:552-61.
369. Stone M. Cross-validated choice and assessment of statistical predictions. *J R Stat Soc* 1974;36:111-33.
370. Kong R, Li J, Orban C et al. Spatial topography of individual-specific cortical networks predicts human cognition, personality, and emotion. *Cereb Cortex* 2019;29:2533-51.
371. Wang D, Li M, Wang M et al. Individual-specific functional connectivity markers track dimensional and categorical features of psychotic illness. *Mol Psychiatry* 2018;25:2119-29.
372. Bzdok D, Varoquaux G, Steyerberg EW. Prediction, not association, paves the road to precision medicine. *JAMA Psychiatry* 2021;78:127-8.
373. Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1289-97.
374. Cao B, Cho RY, Chen D et al. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naive schizophrenia using brain functional connectivity. *Mol Psychiatry* 2020;25:906-13.
375. Glover GH, Mueller BA, Turner JA et al. Function biomedical informatics research network recommendations for prospective multicenter functional MRI studies. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:39-54.
376. Ivleva EI, Bidesi AS, Keshavan MS et al. Gray matter volume as an intermediate phenotype for psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry* 2013;170:1285-96.
377. Hawco C, Viviano JD, Chavez S et al. A longitudinal human phantom reliability study of multi-center T1-weighted, DTI, and resting state fMRI data. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;282:134-42.
378. Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD et al. North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2007;33:665-72.
379. 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;22:42-3.

380. Satizabal CL, Adams HHH, Hibar DP et al. Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals. *Nat Genet* 2019;51:1624-36.
381. Radua J, Viola E, Shinohara R et al. Increased power by harmonizing structural MRI site differences with the ComBat batch adjustment method in ENIGMA. *Neuroimage* 2020;218:116956.
382. Wang D, Buckner RL, Fox MD et al. Parcellating cortical functional networks in individuals. *Nat Neurosci* 2015;18:1853-60.
383. Kong R, Yang Q, Gordon E et al. Individual-specific areal-level parcellations improve functional connectivity prediction of behavior. *Cereb Cortex* 2021;31:4477-500.
384. Poldrack RA, Laumann TO, Koyejo O et al. Long-term neural and physiological phenotyping of a single human. *Nat Commun* 2015;6:8885.
385. Eickhoff SB, Milham M, Vanderwal T. Towards clinical applications of movie fMRI. *Neuroimage* 2020;217:116860.
386. Vanderwal T, Eilbott J, Castellanos FX. Movies in the magnet: naturalistic paradigms in developmental functional neuroimaging. *Dev Cogn Neurosci* 2019;36:100600.
387. Tagliazucchi E, Laufs H. Decoding wakefulness levels from typical fMRI resting-state data reveals reliable drifts between wakefulness and sleep. *Neuron* 2014;82:695-708.
388. Finn ES, Bandettini PA. Movie-watching outperforms rest for functional connectivity-based prediction of behavior. *Neuroimage* 2021;235:117963.
389. Finn ES, Corlett PR, Chen G et al. Trait paranoia shapes inter-subject synchrony in brain activity during an ambiguous social narrative. *Nat Commun* 2018;9:2043.
390. Faro SH, Mohamed FB. *Functional MRI: basic principles and clinical applications*. New York: Springer, 2006.
391. Ogawa S, Lee TM, Stepnoski R et al. An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11026-31.
392. Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14878-83.
393. Polimeni JR, Lewis LD. Imaging faster neural dynamics with fast fMRI: a need for updated models of the hemodynamic response. *Prog Neurobiol* 2021;207:102174.
394. Smith SM, Beckmann CF, Andersson J et al. Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *Neuroimage* 2013;80:144-68.
395. Moeller S, Yacoub E, Olman CA et al. Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magn Reson Med* 2010;63:1144-53.
396. Xu J, Moeller S, Auerbach EJ et al. Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3 T. *Neuroimage* 2013;83:991-1001.
397. Larkman DJ, Hajnal JV, Herlihy AH et al. Use of multicoil arrays for separation of signal from multiple slices simultaneously excited. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:313-7.
398. Lavigne KM, Kanagasabai K, Palaniyappan L. Ultra-high field neuroimaging in psychosis: a narrative review. *Front Psychiatry* 2022;13:994372.
399. Qin L, Gao JH. New avenues for functional neuroimaging: ultra-high field MRI and OPM-MEG. *Psychoradiology* 2021;1:165-71.
400. Zaitsev M, Maclaren J, Herbst M. Motion artifacts in MRI: a complex problem with many partial solutions. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:887-901.
401. Raimondo L, Oliveira LÁF, Heij J et al. Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics. *Neuroimage* 2021;243:118503.
402. Power JD, Plitt M, Gotts SJ et al. Ridding fMRI data of motion-related influences: removal of signals with distinct spatial and physical bases in multiecho data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E2105-14.
403. Lynch CJ, Power JD, Scult MA et al. Rapid precision functional mapping of individuals using multi-echo fMRI. *Cell Rep* 2020;33:108540.
404. DuPre E, Salo T, Ahmed Z et al. TE-dependent analysis of multi-echo fMRI with tedana. *J Open Source Softw* 2021;6:3669.
405. Satterthwaite TD, Ciric R, Roalf DR et al. Motion artifact in studies of functional connectivity: characteristics and mitigation strategies. *Hum Brain Mapp* 2019;40:2033-51.
406. Pardoe HR, Kucharsky Hiess R, Kuzniecky R. Motion and morphometry in clinical and nonclinical populations. *Neuroimage* 2016;135:177-85.
407. Makowski C, Lepage M, Evans AC. Head motion: the dirty little secret of neuroimaging in psychiatry. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44:62-8.
408. Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S et al. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. *Hum Brain Mapp* 1999;7:38-48.
409. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage* 2013;64:240-56.
410. Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *Neuroimage* 2017;154:128-49.
411. Parkes L, Fulcher B, Yücel M et al. An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. *Neuroimage* 2018;171:415-36.
412. Ciric R, Wolf DH, Power JD et al. Benchmarking of participant-level confound regression strategies for the control of motion artifact in studies of functional connectivity. *Neuroimage* 2017;154:174-87.
413. Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M. The inferential impact of global signal covariates in functional neuroimaging analyses. *Neuroimage* 1998;8:302-6.
414. Schölvinck ML, Maier A, Ye FQ et al. Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10238-43.
415. Murphy K, Birn RM, Handwerker DA et al. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 2009;44:893-905.
416. Gotts SJ, Saad ZS, Jo HJ et al. The perils of global signal regression for group comparisons: a case study of autism spectrum disorders. *Front Hum Neurosci* 2013;7:356.
417. Saad ZS, Gotts SJ, Murphy K et al. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connect* 2012;2:25-32.
418. Yang GJ, Murray JD, Repovs G et al. Altered global brain signal in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:7438-43.
419. Hahamy A, Calhoun V, Pearson G et al. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging. *Brain Connect* 2014;4:395-403.
420. Li J, Bolt T, Bzdok D et al. Topography and behavioral relevance of the global signal in the human brain. *Sci Rep* 2019;9:14286.
421. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci* 2011;22:1359-66.
422. Bowring A, Maumet C, Nichols TE. Exploring the impact of analysis software on task fMRI results. *Hum Brain Mapp* 2019;40:3362-84.
423. Bowring A, Nichols TE, Maumet C. Isolating the sources of pipeline-variability in group-level task-fMRI results. *Hum Brain Mapp* 2022;43:1112-28.
424. Haddad E, Pizzagalli F, Zhu AH et al. Multisite test-retest reliability and compatibility of brain metrics derived from FreeSurfer versions 7.1, 6.0, and 5.3. *Hum Brain Mapp* 2023;44:1515-32.
425. Glatard T, Lewis LB, Ferreira da Silva R et al. Reproducibility of neuroimaging analyses across operating systems. *Front Neuroinform* 2015;9:12.
426. Wagner AS, Waite LK, Wierzbica M et al. Fairy big: a framework for computationally reproducible processing of large-scale data. *Sci Data* 2022;9:80.
427. Hu Y, Li Q, Qiao K et al. PhiPipe: a multi-modal MRI data processing pipeline with test-retest reliability and predicative validity assessments. *Hum Brain Mapp* 2023;44:2062-84.
428. de la Vega A, Rocca R, Blair RW et al. Neuroscout, a unified platform for generalizable and reproducible fMRI research. *Elife* 2022;11:e79277.
429. Niso G, Botvinik-Nezer R, Appelhoff S et al. Open and reproducible neuroimaging: from study inception to publication. *Neuroimage* 2022;263:119623.
430. Notter MP, Herholz P, Da Costa S et al. fMRIflows: a consortium of fully automatic univariate and multivariate fMRI processing pipelines. *Brain Topogr* 2023;36:172-91.
431. Raval V, Nguyen KP, Pinho M et al. Pitfalls and recommended strategies and metrics for suppressing motion artifacts in functional MRI. *Neuroinformatics* 2022;20:879-96.
432. Xu T, Kiar G, Cho JW et al. ReX: an integrative tool for quantifying and optimizing measurement reliability for the study of individual differences. *Nat Methods* 2023;20:1025-8.
433. Kay BP, Montez DF, Marek S et al. Motion impact score for detecting spurious brain-behavior associations. *bioRxiv* 2022;2022.12.16.520797.
434. Xu T, Cho JW, Kiar G et al. A guide for quantifying and optimizing measurement reliability for the study of individual differences. *bioRxiv* 2022;2022.01.27.478100.
435. Steegen S, Tuerlinckx F, Gelman A et al. Increasing transparency through a multiverse analysis. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:702-12.
436. Dafflon J, Da Costa PF, Váša F et al. A guided multiverse study of neuroimaging analyses. *Nat Commun* 2022;13:3758.
437. Charpentier CJ, Faulkner P, Pool ER et al. How representative are neuroimaging samples? Large-scale evidence for trait anxiety differences between fMRI and behaviour-only research participants. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2021;16:1057-70.
438. Wylie GR, Genova H, DeLuca J et al. Functional magnetic resonance imaging movers and shakers: does subject-movement cause sampling bias? *Hum Brain Mapp* 2014;35:1-13.

439. Siegel JS, Mitra A, Laumann TO et al. Data quality influences observed links between functional connectivity and behavior. *Cereb Cortex* 2017;27:4492-502.
440. Nakua H, Hawco C, Forde NJ et al. Systematic comparisons of different quality control approaches applied to three large pediatric neuroimaging datasets. *Neuroimage* 2023;274:120119.
441. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M et al. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1214-21.
442. Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR et al. Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *Neuroimage* 2012;59:3845-51.
443. Voineskos AN, Mulsant BH, Dickie EW et al. Effects of antipsychotic medication on brain structure in patients with major depressive disorder and psychotic features: neuroimaging findings in the context of a randomized placebo-controlled clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:674-83.
444. Neufeld NH, Oliver LD, Mulsant BH et al. Effects of antipsychotic medication on functional connectivity in major depressive disorder with psychotic features. *Mol Psychiatry* 2023; doi:10.1038/s41380-023-02118-8.
445. Yang C, Tang J, Liu N et al. The effects of antipsychotic treatment on the brain of patients with first-episode schizophrenia: a selective review of longitudinal MRI studies. *Front Psychiatry* 2021;12:593703.
446. Gell M, Eickhoff SB, Omidvarnia A et al. The burden of reliability: how measurement noise limits brain-behaviour predictions. *bioRxiv* 2023; 2023.02.09.527898.
447. Tozzi SL, Fleming SL, Taylor ZD et al. Test-retest reliability of the human functional connectome over consecutive days: identifying highly reliable portions and assessing the impact of methodological choices. *Netw Neurosci* 2020;4:925-45.
448. Noble S, Scheinost D, Constable RT. A decade of test-retest reliability of functional connectivity: a systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* 2019;203:116157.
449. Iraj A, Faghiri A, Fu Z et al. Moving beyond the "CAP" of the iceberg: intrinsic connectivity networks in fMRI are continuously engaging and overlapping. *Neuroimage* 2022;251:119013.
450. Barber AD, Hegarty CE, Lindquist M et al. Heritability of functional connectivity in resting state: assessment of the dynamic mean, dynamic variance, and static connectivity across networks. *Cereb Cortex* 2021;31:2834-44.
451. Braga RM, Buckner RL. Parallel interdigitated distributed networks within the individual estimated by intrinsic functional connectivity. *Neuron* 2017; 95:457-71.e5.
452. Dworetzky A, Seitzman BA, Adeyemo B et al. Probabilistic mapping of human functional brain networks identifies regions of high group consensus. *Neuroimage* 2021;237:118164.
453. Seitzman BA, Gratton C, Laumann TO et al. Trait-like variants in human functional brain networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:22851-61.
454. Anderson KM, Ge T, Kong R et al. Heritability of individualized cortical network topography. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118:e2016271118.
455. Keller AS, Pines AR, Sydnor VJ et al. Personalized functional brain network topography predicts individual differences in youth cognition. *bioRxiv* 2022;2022.10.11.511823.
456. Santo-Angles A, Salvador R, Gomar JJ et al. Interindividual variability of functional connectome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2021;235:65-73.
457. Seghier ML, Price CJ. Dissociating functional brain networks by decoding the between-subject variability. *Neuroimage* 2009;45:349-59.
458. Sanfratello L, Caprihan A, Stephen JM et al. Same task, different strategies: how brain networks can be influenced by memory strategy. *Hum Brain Mapp* 2014;35:5127-40.
459. Westlin C, Theriault JE, Katsumi Y et al. Improving the study of brain-behavior relationships by revisiting basic assumptions. *Trends Cogn Sci* 2023;27:246-57.
460. Brucar LR, Feczko E, Fair DA et al. Current approaches in computational psychiatry for the data-driven identification of brain-based subtypes. *Biol Psychiatry* 2023;93:704-16.
461. Chen J, Patil KR, Weis S et al. Neurobiological divergence of the positive and negative schizophrenia subtypes identified on a new factor structure of psychopathology using non-negative factorization: an international machine learning study. *Biol Psychiatry* 2020;87:282-93.
462. Chand GB, Singhal P, Dwyer DB et al. Schizophrenia imaging signatures and their associations with cognition, psychopathology, and genetics in the general population. *Am J Psychiatry* 2022;179:650-60.
463. Liang S, Wang Q, Greenshaw AJ et al. Aberrant triple-network connectivity patterns discriminate biotypes of first-episode medication-naïve schizophrenia in two large independent cohorts. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:1502-9.
464. Greene AS, Shen X, Noble S et al. Brain-phenotype models fail for individuals who defy sample stereotypes. *Nature* 2022;609:109-18.
465. Weinberger DR, Mattay V, Callicott J et al. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage* 1996;4(Pt. 3):S118-26.
466. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA et al. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003;160:2209-15.
467. Kang K, Seidlitz J, Bethlehem RAI et al. Study design features that improve effect sizes in cross-sectional and longitudinal brain-wide association studies. *bioRxiv* 2023;2023.05.29.542742.
468. Noble S, Spann MN, Tokoglu F et al. Influences on the test-retest reliability of functional connectivity MRI and its relationship with behavioral utility. *Cereb Cortex* 2017;27:5415-29.
469. Cash RFH, Hendrikse J, Fernando KB et al. Personalized brain stimulation of memory networks. *Brain Stimul* 2022;15:1300-4.
470. Longenecker J, Genderson J, Dickinson D et al. Where have all the women gone?: participant gender in epidemiological and non-epidemiological research of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;119:240-5.
471. Mirin AA. Gender disparity in the funding of diseases by the U.S. National Institutes of Health. *J Womens Health* 2021;30:956-63.
472. Burkhard C, Cicek S, Barzilay R et al. Need for ethnic and population diversity in psychosis research. *Schizophr Bull* 2021;47:889-95.

DOI:10.1002/wps.21159

## Necesidad de una definición consensuada de salud mental

La primera conceptualización de la salud mental se remonta a 1948, cuando J.C. Flugel, Presidente del Primer Congreso Internacional de Salud Mental, propuso definirla como “un estado que permite el óptimo desarrollo físico, intelectual y emocional, del individuo, en la medida en que sea compatible con el de otros individuos”. En 1950, en la segunda sesión del Comité de Expertos sobre Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud mental se definió como “un estado sujeto a fluctuaciones debido a factores biológicos y sociales, que permite al individuo lograr una síntesis satisfactoria de sus propios impulsos instintivos potencialmente conflictivos; para formar y mantener relaciones armoniosas con los demás; y participar en cambios constructivos en su entorno social y físico”. Ninguna definición incluía el concepto de bienestar (y ninguna fue muy influyente).

En 2004, la OMS definió la salud mental como “un estado de bienestar en el que el individuo se da cuenta de sus propias capacidades, puede hacer frente a las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera, y es capaz de hacer una contribución a su comunidad”<sup>1</sup>. Esta definición ha sido muy influyente, y varias definiciones posteriores de salud mental se han organizado dentro del mismo marco, en el que se asigna un papel clave al bienestar de la persona (la perspectiva “hedónica”) y a su autorrealización (la perspectiva “eudaimónica”).

Según la American Psychological Association, por ejemplo, la salud mental es “un estado mental caracterizado por el bienestar emocional, buen ajuste conductual, relativa ausencia de ansiedad y síntomas incapacitantes, y capacidad para establecer relaciones constructivas y hacer frente a las exigencias y tensiones ordinarias de la vida”<sup>2</sup>. Para la Public Health Agency of Canada, la salud mental es “la capacidad de todos y cada uno de nosotros para sentir, pensar y actuar de forma que mejore nuestra capacidad para disfrutar de la vida y afrontar los retos que se nos presentan. Es un sentido positivo de bienestar emocional y espiritual que respeta la importancia de la cultura, la equidad, la justicia social, las interconexiones y la dignidad personal”<sup>3</sup>.

Este énfasis en los sentimientos positivos y la autorrealización en la definición de salud mental ha sido objeto de debate. En primer lugar, este punto de vista es difícil de conciliar con las muchas situaciones desafiantes de la vida en que el bienestar puede incluso considerarse insano (de hecho, las personas con buena salud mental suelen estar tristes, enfadadas o infelices; y sería problemático considerar insana a una persona que se siente desesperada tras haber sido despedida de su trabajo en una situación en la que las oportunidades laborales son escasas). En segundo lugar, este punto de vista excluiría de la definición de salud mental a muchos adolescentes que luchan por encontrar su lugar en la comunidad, a numerosos ancianos que ya no son capaces de trabajar de forma productiva y fructífera, y a numerosos inmigrantes y otros miembros de grupos minoritarios marginados y, por tanto, incapaces de hacer una contribución a su comunidad.

Para superar el anterior énfasis en las perspectivas hedónica y eudaimónica, un grupo de expertos propuso en 2015 una nueva definición de salud mental como “un estado dinámico de equilibrio interno”, al que contribuyen varios componentes en diversos grados, entre ellos “las habilidades cognitivas y sociales básicas; la capacidad de reconocer, expresar y modular las propias emociones,

así como de empatizar con los demás; la flexibilidad y capacidad para hacer frente a acontecimientos vitales adversos y funcionar en roles sociales; y la relación armoniosa entre cuerpo y mente”<sup>4</sup>. Esta definición permite la posibilidad de experimentar crisis (p. ej., adolescencia, jubilación) que ciertamente no generan un estado de bienestar, pero pueden conducir a un nuevo equilibrio, con un mayor nivel de complejidad. Además, la definición reconoce el hecho de que las personas mentalmente sanas pueden experimentar emociones negativas como miedo, ira, tristeza o pena, y al mismo tiempo poseer suficiente resiliencia para restablecer oportunamente su estado de equilibrio interno.

En 2022, el *Informe sobre Salud Mental Mundial* de la OMS redefinió la salud mental como “un estado de bienestar mental que permite a las personas afrontar las tensiones de la vida, realizar sus capacidades, aprender bien y trabajar bien, y contribuir a sus comunidades”<sup>5</sup>. Esta definición confirma el énfasis en el bienestar (aparte de añadir el especificador “mental”) y parece suavizar el énfasis en la productividad de la definición anterior al sustituir la expresión “trabajar de forma productiva y fructífera” por “aprender bien y trabajar bien”. Además, al describir “el valor intrínseco e instrumental” de la salud mental, el informe menciona varios aspectos de la definición alternativa propuesta en 2015<sup>4</sup>, entre ellos las capacidades cognitivas, la comprensión y gestión de las emociones y la empatía con los demás.

Sin embargo, la afirmación de que la salud mental es “un estado de bienestar mental” sigue siendo motivo de preocupación. De hecho, aunque en una revisión exhaustiva se ha informado de hasta 191 componentes del constructo de bienestar<sup>6</sup>, muchos siguen concibiendo el concepto desde una perspectiva hedónica. Por ejemplo, la American Psychological Association define el bienestar como “un estado de felicidad y satisfacción, con bajos niveles de angustia, buena salud física y mental en general y buenas perspectivas, o buena calidad de vida”<sup>2</sup>.

Así pues, por el momento no existe consenso sobre la definición de salud mental, a pesar de la creciente popularidad de este concepto y de la alta frecuencia con que se utiliza en la literatura, en contextos clínicos y de salud pública, y en documentos políticos. A veces la confusión de un concepto puede favorecer su éxito, pero no es ciertamente lo que desean todas las partes implicadas en este campo.

Parece haber acuerdo en que la salud mental no es solo la mera ausencia de enfermedad mental, pero la relación del concepto con el de bienestar mental sigue siendo poco clara o equívoca; el requerimiento de productividad y/o contribución a la comunidad puede llevar a considerar a sectores enteros de la población como mentalmente insanos, “culpabilizando así a las víctimas” de la estigmatización, discriminación y exclusión; y el reconocimiento de que la experiencia de una vida humana sana puede ser a veces alegre y satisfactoria, pero otras veces triste, repugnante o aterradora parece faltar en varias definiciones.

Por otro lado, la importancia de componentes como las habilidades cognitivas básicas (es decir, prestar atención a una tarea, recordar información pasada y reciente, ser capaz de resolver problemas sencillos y tomar decisiones); la capacidad básica para funcionar en roles sociales y mantener relaciones sociales; la regulación emocional (es decir, ser capaz de reconocer, expresar y modular las



propias emociones); la flexibilidad (es decir, ser capaz de modificar los propios objetivos y planes a la luz de nuevos acontecimientos o dificultades imprevistas, y adaptarse a los cambios que exigen los distintos periodos de la vida o las situaciones contingentes); y una relación armoniosa entre cuerpo y mente (ya que la calidad de esta interacción es decisiva para la experiencia global de estar en el mundo<sup>7</sup>) no parecen estar suficientemente reconocidas.

Los desarrollos futuros en la definición de salud mental se beneficiarían de una contribución más sistemática y sustancial de los expertos por experiencia, así como de una mayor sofisticación conceptual.

**Silvana Galderisi**

University of Campania “Luigi Vanvitelli”, Naples, Italy

1. World Health Organization. Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice. Geneva: World Health Organization, 2004.
2. American Psychological Association. APA dictionary of psychology. <https://dictionary.apa.org>.
3. Public Health Agency of Canada. The human face of mental health and mental illness in Canada. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 2006.
4. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M et al. World Psychiatry 2015;14:231-3.
5. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
6. Linton MJ, Dieppe P, Medina-Lara A. BMJ Open 2016;6:e010641.
7. Fuchs T. Eat Weight Disord 2022;27:109-17.

DOI:10.1002/wps.21150

(Galderisi S. *The need for a consensual definition of mental health. World Psychiatry* 2024;23:52–53)

## Trastorno neurológico funcional: desafiando el dualismo

El trastorno neurológico funcional (TNF) se clasifica en el DSM-5-TR como “trastorno de síntomas neurológicos funcionales (trastorno de conversión)” y en el capítulo sobre trastornos mentales de la CIE-11 como “trastorno de síntomas neurológicos disociativos”.

Los neurólogos, que suelen realizar el diagnóstico inicial, por lo general, apenas conocen estos sistemas de clasificación y utilizan diversos términos –como “funcional”, “psicógeno” o “no orgánico”– para describir síntomas de parálisis, temblores, convulsiones o ceguera que antes se englobaban bajo la etiqueta de “histeria”. Esta diversidad de términos refleja un trastorno que ha ido y venido entre la neurología y la psiquiatría durante 150 años. Con el tiempo, el péndulo del TNF ha oscilado entre un trastorno cerebral a finales del siglo XIX y una afección puramente psicológica en el siglo XX. Hoy en día, los investigadores del TNF sugieren que el péndulo descansa en el medio. Desafiar el dualismo en el TNF puede causar disonancia en los clínicos, en quienes buscan teorías explicativas ordenadas y en los sistemas de clasificación. Pero es una plataforma esencial para comprender el TNF y mejorar la atención a millones de personas que lo padecen en todo el mundo.

Para quienes crecieron con el “trastorno de conversión” del DSM-IV, la idea era simple, hidráulica y reconfortantemente freudiana. Alguien sufre un acontecimiento estresante, que se reprime y se convierte en síntomas motores o sensoriales, que pueden ser simbólicos o no, y que quizás reducen el estrés, a veces hasta el punto de *belle indifférence*. El trastorno de conversión se consideraba a menudo una afección rara, que solo podía diagnosticarse por exclusión, y que solía responder rápidamente a la psicoterapia. El historiador E. Shorter declaró que la “histeria” había desaparecido en gran medida en favor de otros síntomas somáticos como la fatiga<sup>1</sup>.

En los últimos 20 años, la evidencia ha desmontado sistemáticamente esta estrecha visión de la afección. El TNF es una afección frecuente, una de las más comunes observadas por los neurólogos, tanto en entornos ambulatorios como en hospitalarios, que abarcan el 5-15% de los pacientes<sup>2</sup>. Representa el 50% de las personas que ingresan urgentemente en el hospital con sospecha de status epilepticus, y el 8% de personas ingresadas en el hospital por sospecha de ictus. Los síntomas del TNF no suelen ser transitorios. En un estudio de 14 años de duración sobre personas con debilidad funcional de las extremidades se observó que el 80% seguía presentando síntomas durante el seguimiento. La discapacidad física y la

angustia son tan considerables como en la epilepsia o enfermedad de Parkinson<sup>2</sup>.

El TNF es un diagnóstico de inclusión, con una estabilidad diagnóstica similar a la de otras afecciones en neurología y psiquiatría<sup>2</sup>. Las personas con TNF presentan rasgos clínicos característicos del trastorno. El signo de Hoover describe el deterioro de la extensión *voluntaria de la cadera* en presencia de una extensión *automática* normal de la cadera durante la flexión de la cadera contralateral. Un temblor funcional se detiene o se arrastra al ritmo del examinador en la prueba de arrastre del temblor de una forma que no ocurre en otros trastornos que cursan con temblor. Las personas que sufren convulsiones funcionales suelen experimentar un breve pródromo de excitación autonómica y disociación, seguido de un episodio en el que se les cierran los ojos y se producen fuertes movimientos similares al temblor, o bien se caen y permanecen inmóviles durante más de un minuto de formas que solo se producen en esta afección.

Las lesiones, el dolor y las infecciones son desencadenantes comunes de los trastornos motores y sensoriales funcionales, y parecen al menos tan relevantes como las experiencias adversas<sup>2</sup>. Los acontecimientos estresantes, las experiencias infantiles adversas y la comorbilidad psiquiátrica siguen siendo importantes en la historia de muchas personas con TNF. La frecuencia de experiencias adversas en la infancia (odds ratio: 3-4) y de estrés reciente (odds ratio: 2-3) está aumentada, pero no es tan diferente a la de muchas otras afecciones en las que se consideran un factor de riesgo y no “la causa”<sup>3</sup>. Hay pacientes en los que un modelo de conversión sigue teniendo sentido, pero otros para los que resulta absurdo. La eliminación del requisito de un acontecimiento estresante reciente en el DSM-5, y el cambio de nombre de la afección de “trastorno de conversión (trastorno de síntomas neurológicos funcionales)” en el DSM-5 a “trastorno de síntomas neurológicos funcionales (trastorno de conversión)” en el DSM-5-TR, están en consonancia con ello. Para dar sentido al TNF se requiere un conjunto de hipótesis más amplio, que tenga en cuenta múltiples niveles, desde la neurona hasta la sociedad.

El “cerebro predictivo” ofrece una solución potencial a trastornos desconcertantes como el fenómeno del miembro fantasma, en el que la fuerte predicción de que un miembro “sigue ahí” supera la información sensorial que indica lo contrario. Asimismo, en la parálisis funcional, una hipótesis es que el cerebro predice con tanta fuerza que un miembro que “no está ahí” (y, por tanto, no se

puede mover) que supera la información sensorial que indica al cerebro que el miembro es normal<sup>4</sup>. El cerebro predictivo se basa en nociones más antiguas sobre la importancia de las “ideas” o “creencias” en el TNF, o de respuestas condicionadas a amenazas, enfermedades o lesiones que operan por debajo del nivel de conciencia. Los trastornos del neurodesarrollo -como el trastorno del espectro autista, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la hipermovilidad articular- pueden ser más frecuentes en personas con TNF debido a una alteración de esta maquinaria predictiva e interoceptiva.

El primer estudio de neuroimagen funcional de un paciente con TNF apareció en 1997. La noticia impactante fue que el TNF podía observarse en el cerebro. Desde entonces, se ha descubierto que varias redes están relacionadas con el TNF, incluidas las que intervienen en la atención, control motor, prominencia y regulación de las emociones<sup>2</sup>. Quizá el hallazgo más interesante replicado sea la hipoactivación de la red implicada en el sentido de agencia -las partes del cerebro que permiten saber que fuiste “tú” quien realizó un movimiento-, incluyendo la unión temporoparietal derecha. La mala activación de esta red concuerda con lo que vemos clínicamente (“parece un movimiento voluntario”) y *con* lo que nos dice el paciente (“no lo siento bajo mi control”). Incluso es posible que algún día se disponga de un biomarcador diagnóstico para el TNF<sup>5</sup>. Por ejemplo, un estudio de imágenes funcionales en estado de reposo permitió clasificar el TNF a partir de controles sanos utilizando únicamente escáneres cerebrales con una precisión del 72%<sup>6</sup>.

Si se considera que el TNF es un trastorno del movimiento voluntario superior, no es de extrañar que a menudo se haya confundido con la exageración o simulación deliberada. Pero toda una gama de evidencia clínica y neurocientífica, incluida la coherencia geográfica e histórica, así como respuestas notables a experimentos neurofisiológicos, como el aumento de la precisión en pruebas de atenuación sensorial, demuestran que la simulación ofrece una explicación pobre para el fenómeno clínico del TNF<sup>7</sup>.

El tratamiento del TNF refleja este nuevo enfoque multidisciplinar, comenzando con una explicación del trastorno que hace hincapié en el diagnóstico por inclusión, mecanismos en el cerebro, pero también factores de riesgo psicológicos relevantes cuando están presentes. La fisioterapia centrada en el TNF promueve el movimiento automático sobre el voluntario, tiene diferencias importantes con la fisioterapia para afecciones neurológicas reconocidas, y se muestra muy prometedora en ensayos aleatorizados<sup>8</sup>. La psicoterapia basada en la evidencia y centrada en el TNF aborda la adversidad, pero también reconoce los procesos fisiológicos de las convulsiones funcionales y su similitud con el pánico<sup>9</sup>.

La Sociedad Internacional del TNF, fundada en 2019, encarna este enfoque cooperativo, y se complementa con nuevas organizaciones dirigidas por pacientes como FND Hope y FND Action. Juntas desafían el dualismo que ha impedido el progreso y la comprensión de esta frecuente afección incapacitante.

**Jon Stone, Ingrid Hoeritzauer, Laura McWhirter, Alan Carson**  
Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

1. Shorter E. From paralysis to fatigue. New York: Free Press, 1992.
2. Hallett M, Aybek S, Dworetzky BA et al. *Lancet Neurol* 2022;21:537-50.
3. Ludwig L, Pasman JA, Nicholson T et al. *Lancet Psychiatry* 2018;5:307-20.
4. Jungilligens J, Paredes-Echeverri S, Popkirov S et al. *Brain* 2022;145:2648-63.
5. Paredes-Echeverri S, Maggio J, Bègue I et al. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2022;34:30-43.
6. Weber S, Heim S, Richiardi J et al. *NeuroImage Clin* 2022;35:103090.
7. Edwards MJ, Yogarajah M, Stone J. *Nat Rev Neurol* 2023;19:246-56.
8. Nielsen G, Buszewicz M, Stevenson F et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:484-90.
9. Goldstein LH, Robinson EJ, Mellers JDC et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:491-505.

DOI:10.1002/wps.21151

(Stone J, Hoeritzauer I, McWhirter L, Carson A. *Functional neurological disorder: defying dualism. World Psychiatry* 2024;23:53-54)

## Eutanasia por sufrimiento insoportable causado por un trastorno psiquiátrico: mejorar el marco regulatorio

La ayuda médica para morir (AMM), definida como eutanasia voluntaria y/o suicidio asistido por un médico, para personas con una enfermedad terminal, está cada vez más disponible en más jurisdicciones de todo el mundo. Por el contrario, la AMM en personas con una enfermedad no terminal y, más específicamente, en personas con un trastorno psiquiátrico sigue siendo un tema controvertido.

Bélgica es uno de los pocos países donde está permitida la eutanasia por sufrimiento mental insoportable causado por un trastorno psiquiátrico. Según la Ley Belga de Eutanasia de 2002, los criterios de elegibilidad son: a) la solicitud de eutanasia la realiza un paciente adulto legalmente competente; b) la solicitud es voluntaria, reiterada, bien meditada y no el resultado de presiones externas; c) el paciente se encuentra en una situación médica sin perspectivas de mejora; d) el paciente experimenta un sufrimiento mental constante e insoportable que no puede aliviarse; y e) el sufrimiento es el resultado de un trastorno psiquiátrico grave e incurable. Para evaluar el cumplimiento de estos criterios, el médico que atiende al paciente debe consultar a dos médicos independientes, incluyendo

un psiquiatra. Debe transcurrir al menos un mes entre la fecha de la solicitud del paciente y la realización de la eutanasia. Una vez practicada la eutanasia, el médico responsable debe informar de ello a la Comisión Federal de Control y Evaluación de la Eutanasia, encargada del control *a posteriori*<sup>1,2</sup>.

Según datos oficiales de 2020, la AMM representó el 1,9% de todas las muertes en Bélgica. Entre 2002 y 2021, un total de 370 pacientes recibieron la eutanasia por sufrimiento mental insoportable causado por un trastorno psiquiátrico. Esto corresponde al 1,4% del número total de casos de eutanasia, aunque en los últimos años la incidencia disminuyó ligeramente hasta situarse entre 0,9 y 1%. Los diagnósticos más frecuentes (datos de 2002-2019, N=325) fueron trastornos del estado de ánimo (55,7%) y trastornos de personalidad (19,4%), seguidos de trastornos psicóticos (6,2%), trastornos de ansiedad y trastorno de estrés postraumático (6,2%), trastorno del espectro autista (4,6%), trastornos de la conducta alimentaria (1,5%) y otros trastornos y/o combinación de trastornos (6,5%).

Recientemente, el cumplimiento de los derechos fundamentales de la Ley Belga de Eutanasia, aplicada a la eutanasia por

sufrimiento mental a causa de un trastorno psiquiátrico, ha sido analizado en dos sentencias judiciales pioneras<sup>3,4</sup>.

En la primera de ellas, el Tribunal Europeo de Derechos Humanos examinó si la eutanasia de una mujer de 64 años con depresión resistente al tratamiento y un trastorno de personalidad había vulnerado la responsabilidad del Estado de proteger su derecho a la vida, así como el derecho al respeto de la vida privada y familiar de su hijo, que solo había sido informado de la eutanasia después de que se hubiera practicado<sup>3</sup>.

El Tribunal sostuvo que el marco jurídico belga que regula la eutanasia por sufrimiento mental causado por un trastorno psiquiátrico cumplió las condiciones establecidas en una jurisprudencia anterior sobre decisiones relativas al final de la vida. Más concretamente, se argumentó que la ley belga contiene un procedimiento que puede garantizar que una solicitud de eutanasia es voluntaria. Además, tal y como exige la AMM relativa a personas especialmente vulnerables, la ley prevé mayores medidas de protección para la eutanasia en personas con sufrimiento mental. A este respecto, el Tribunal señaló la importancia de la obligación de consultar a dos médicos independientes, incluido un psiquiatra, así como de respetar un período de espera.

En cambio, el Tribunal seguía encontrando una violación de los derechos humanos en la forma en que se regulaba el control *a posteriori* de la eutanasia. En el caso que nos ocupa, el médico que había practicado la eutanasia era el presidente de la Comisión Federal. Dado que, para controlar el cumplimiento de la legalidad de ese caso de eutanasia, la Comisión se había basado por completo en la parte anónima del documento de registro, el presidente había participado inadvertidamente en la aprobación del caso de eutanasia sin que nadie se hubiera percatado de su implicación. Sin embargo, puesto que este control debe ser independiente, los informes no deben ser anónimos si se permite que los médicos implicados en la eutanasia formen parte de la Comisión<sup>3</sup>.

En el segundo caso, el Tribunal Constitucional belga recibió una petición de un juez que investigaba la responsabilidad de un médico que había practicado la eutanasia a una mujer de 38 años con un trastorno de personalidad<sup>1-4</sup>. Como en sentencias anteriores, el Tribunal confirmó que la Ley de Eutanasia y sus elementos constitutivos y salvaguardias no violan la Constitución. Dado que la Ley Belga de Eutanasia no contiene sanciones, se pidió al Tribunal que aclarara las penalizaciones que deberían aplicarse. De acuerdo con las disposiciones generales del Código Penal, cualquier infracción, incluso de carácter administrativo, podría considerarse asesinato por envenenamiento. El Tribunal Constitucional consideró que esto sería desproporcionado para los médicos implicados en la eutanasia, ya que correrían el riesgo de ser condenados por asesinato incluso por infringir una condición legal de menor importancia. Al dictaminar que esto violaba los principios de no discriminación e igualdad, el Tribunal de Justicia ordenó a la Asamblea Legislativa Belga que diversificara el régimen sancionador aplicable, con sanciones más leves para las infracciones de los requisitos de procedimiento menos importantes a fin de garantizar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

La evaluación de una solicitud de AMM en el contexto de un trastorno psiquiátrico es clínicamente compleja. En primer lugar, la evaluación de la capacidad de decisión de los pacientes psiquiátricos que solicitan AMM puede ser más compleja que en otros pacientes<sup>1,2,5</sup>. Los detractores de la AMM en personas con trastorno psiquiátrico subrayan que su competencia puede verse gravemente afectada por la enfermedad<sup>1,6,7</sup>. Aunque, por lo tanto, es necesario adoptar un enfoque prudente, no hay motivo para suponer que las

personas con un trastorno psiquiátrico no puedan poseer la capacidad de decisión requerida. Esta capacidad debe evaluarse caso por caso y mantenerse a un alto nivel, teniendo en cuenta la naturaleza y las posibles consecuencias de la solicitud. En este sentido, es muy aconsejable realizar una evaluación formal de la capacidad de los pacientes psiquiátricos que solicitan AMM.

En segundo lugar, no existe consenso ni orientación autorizada sobre cómo definir o medir el sufrimiento mental insoportable<sup>1,7,8</sup>. Esto conlleva el riesgo de que se acepte con demasiada facilidad un sufrimiento mental insoportable. Aunque la resistencia al tratamiento es una realidad clínica, la AMM solo debe considerarse después de que hayan fracasado todas las opciones razonables de tratamiento biológico, psicológico, social y orientado a la recuperación. Cuando un paciente rechaza dichos tratamientos, esto no debe llevar a los médicos a concluir que el sufrimiento mental no puede aliviarse y que la enfermedad psiquiátrica no tiene perspectivas de mejora. De ahí que no deba concederse la solicitud de AMM.

En 2017, la Sociedad Flamenca de Psiquiatría publicó recomendaciones para guiar a los clínicos en estas difíciles decisiones<sup>7</sup>. Recomiendan seguir un enfoque de doble vía en la evaluación de una solicitud de eutanasia por parte de un paciente psiquiátrico. Una vía debe examinar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Es importante destacar que se sugiere que siempre participen al menos dos psiquiatras, que preferiblemente sean expertos en ese trastorno psiquiátrico específico. En la segunda vía, el paciente psiquiátrico debe recibir apoyo activo para explorar todas las opciones terapéuticas y de recuperación restantes. Este enfoque de doble vía combina el respeto por la autonomía del paciente con la obligación de proteger el derecho a la vida de esa persona. Implica que, mientras se evalúa la solicitud de eutanasia, el paciente psiquiátrico continúa el tratamiento y su psiquiatra sigue implicado.

Estas recomendaciones inspiraron al Colegio de Médicos Belga a adoptar normas deontológicas más estrictas para los médicos que examinan una solicitud de eutanasia por parte de un paciente psiquiátrico. Estos médicos están ahora obligados a cumplir criterios adicionales de diligencia: al menos dos de los tres profesionales implicados deben ser psiquiatras; los profesionales deben llegar a una opinión conjunta sobre el cumplimiento de todos los criterios de debida diligencia; la eutanasia no debe realizarse a menos que se hayan probado y fracasado todas las opciones de tratamiento razonables; y debe animarse a los pacientes a implicar a sus familiares en el procedimiento de eutanasia. Combinados, los criterios de debida diligencia legales y deontológicos ayudan a garantizar que se aborde adecuadamente una solicitud de eutanasia por sufrimiento mental a causa de un trastorno psiquiátrico.

#### **Marc De Hert<sup>1-4</sup>, Kristof Van Assche<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>University Psychiatric Centre, KU Leuven, Kortenberg, Belgium; <sup>2</sup>Department of Neurosciences, Centre for Clinical Psychiatry, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>3</sup>Leuven Brain Institute, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>4</sup>Antwerp Health Law and Ethics Chair, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; <sup>5</sup>Research Group Personal Rights and Property Rights, Faculty of Law, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

1. De Hert M, Loos S, Sterckx S et al. *Front Psychiatry* 2022;13:933748.
2. Verhofstadt M, Van Assche K, Sterckx S et al. *Int J Law Psychiatry* 2019;64:150-61.
3. De Hert M, Loos S, Van Assche K. *Eur Psychiatry* 2022;65:e80.
4. De Hert M, Loos S, Van Assche K. *Lancet Reg Health Eur* 2022;24:100549.
5. Appelbaum PS. *N Engl J Med* 2007;357:1834-40.
6. Nicolini M, Jardas E, Zarate CA et al. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722002951.

7. van Veen SMP, Evans N, Ruissen AM et al. *Can J Psychiatry* 2022;67:758-67.
8. Flemish Society of Psychiatry. How to handle a patient request for euthanasia in psychiatry under current law? [https://vyponline.be/uploads/docs/bib\\_euthanasie\\_finaal\\_vvp\\_1\\_dec\\_word\\_en2\\_docx.pdf](https://vyponline.be/uploads/docs/bib_euthanasie_finaal_vvp_1_dec_word_en2_docx.pdf).

DOI:10.1002/wps.21152

(De Hert M, Van Assche K. *Euthanasia for unbearable suffering caused by a psychiatric disorder: improving the regulatory framework. World Psychiatry* 2024;23:54-56)

## Muerte asistida por un médico en caso de trastornos psiquiátricos: actuales motivos de preocupación

La asistencia médica para morir (AMM), es decir, la prescripción y administración de medicamentos letales por parte de médicos, es una opción cada vez más disponible para las personas que padecen trastornos psiquiátricos. Aunque la AMM se promovió inicialmente como un medio para aliviar el sufrimiento de personas con enfermedades terminales, un número creciente de jurisdicciones han ampliado el acceso a todas las causas de sufrimiento intratable y grave, incluidas las enfermedades psiquiátricas.

En la actualidad, Bélgica, Países Bajos y Luxemburgo, junto con España y Suiza, autorizan explícitamente o permiten *de facto* la asistencia letal en estos casos<sup>1</sup>. Canadá tiene previsto unirse a este grupo en marzo de 2024. Es difícil determinar con qué frecuencia se recurre a la AMM por trastornos psiquiátricos; sin embargo, entre todos los casos de AMM en Suiza, el 8% de los de residentes suizos y el 17% de los de personas que viajaban desde otros países con este fin presentaban trastornos mentales documentados<sup>2</sup>. En general, los datos disponibles sugieren que está aumentando la frecuencia de uso de la AMM en personas con trastornos psiquiátricos<sup>1</sup>.

Cada vez hay más literatura en la que se debate la ética de la AMM en psiquiatría. En las jurisdicciones que permiten la AMM en enfermedades terminales, se suele argumentar que excluir su uso en afecciones no terminales que causan un inmenso sufrimiento, incluidos los trastornos psiquiátricos, es discriminatorio. Para los defensores de la AMM por trastornos psiquiátricos, parece incuestionable que estos trastornos pueden causar un sufrimiento grave y pueden ser resistentes a los tratamientos disponibles, que la mayoría de personas con un diagnóstico psiquiátrico son competentes para decidir que la muerte es preferible a una continuación indefinida de su estado actual, y que los clínicos pueden determinar de forma fiable si se cumplen estos criterios<sup>3</sup>.

Ya he detallado anteriormente en esta revista<sup>4</sup> mis preocupaciones acerca de la AMM para personas con trastornos psiquiátricos. Entre las razones que justifican la cautela al adoptar la AMM se encuentran su aplicación a trastornos muy diferentes de la depresión resistente al tratamiento (que a menudo se presenta como el modelo de un trastorno intratable que causa gran sufrimiento), como el autismo, los trastornos de la conducta alimentaria, los trastornos disociativos y los trastornos de personalidad. La elevada proporción de pacientes con trastornos de personalidad que solicitan AMM y la conocida reactividad de estos trastornos a las circunstancias ambientales plantean la cuestión de hasta qué punto puede estar arraigada la angustia que expresan estos pacientes. El hecho de que una persona esté experimentando sufrimiento grave, un criterio clave para la elegibilidad, es totalmente subjetivo, lo que deja a los evaluadores con pocas opciones más que aceptar la afirmación del paciente de que ese es el caso. Dado que la intratabilidad suele juzgarse únicamente por la falta de respuesta a los tratamientos que un paciente está dispuesto a aceptar, es frecuente que los pacientes que solicitan AMM nunca hayan probado intervenciones potencialmente efectivas. Por último, es muy difícil determinar si el trastorno subyacente está impulsando la elección de la persona, por lo que el

requisito de competencia para tomar decisiones tiene poco papel que desempeñar en estos casos.

Aquí quiero considerar lo que podemos aprender de la experiencia con la AMM psiquiátrica, principalmente a partir de informes publicados en los últimos cinco años. Siempre ha existido la preocupación de que la AMM se convirtiera en un sustituto de la prestación de atención psiquiátrica, especialmente donde no es fácil acceder a dicha atención. Estudios recientes realizados en Canadá subrayan esta preocupación, como lo ejemplifica el relato de una mujer que buscó ayuda en un hospital por pensamientos suicidas<sup>5</sup>. Le dijeron que el sistema de salud mental estaba “completamente desbordado”, que no había camas de hospitalización disponibles y que tendría que esperar seis meses para ver a un psiquiatra en régimen ambulatorio. En ese momento, el consejero que la asesoraba le preguntó si alguna vez se había planteado la AMM, le explicó cómo funcionaba y señaló que aliviaría su sufrimiento. Todo esto ocurrió a pesar de que técnicamente la AMM aún no estaba autorizada en Canadá para personas con trastornos mentales, y refuerza los informes de otras jurisdicciones canadienses.

Junto con la preocupación porque la AMM se utilice como sustitutivo de la atención, hay datos que sugieren que los pacientes con tendencias suicidas –y que, por tanto, deberían ser tratados por su intención de acabar con su vida– solicitan AMM de forma desproporcionada. Una revisión de estudios sobre la prevalencia de trastornos de personalidad entre solicitantes de AMM señaló que en varios estudios representaban más del 50% de la muestra; los autores subrayaron la frecuencia sustancial de la conducta suicida en los trastornos de personalidad, su naturaleza fluctuante y la existencia de tratamientos basados en la evidencia para abordarla<sup>6</sup>. Otra revisión se centró en el uso desproporcionado de la AMM psiquiátrica en mujeres, que representaban el 69-77% de los casos en varias series<sup>7</sup>. Los autores observaron que las mujeres también intentan suicidarse con más frecuencia y suelen optar por medios menos violentos, como la sobredosis de medicamentos. Por lo tanto, sugirieron que la AMM podría estar sirviendo como sustitutivo del suicidio autoinfligido, especialmente entre mujeres, e instaron a seguir investigando esta cuestión.

El carácter trascendental de la decisión de recurrir a la AMM –un procedimiento irreversible y definitivo– sugiere la necesidad de ser muy cuidadosos al evaluar si se cumplen los criterios de elegibilidad. Sin embargo, parece que a menudo no es así. Una revisión de 66 casos de AMM en Países Bajos reveló que, en el 55% de los casos, la documentación de la capacidad de decisión se limitaba a un juicio global, sin una evaluación de las habilidades específicas relacionadas con la capacidad<sup>8</sup>. Además, hubo desacuerdo sobre la capacidad entre los médicos evaluadores en el 12% de los casos en los que, de todos modos, se llevó a cabo la AMM. Los autores concluyeron que la capacidad de decisión de los pacientes psiquiátricos que solicitan AMM no recibe un alto nivel de escrutinio ni está sujeta a un umbral elevado, un enfoque que parece ser aceptado por los comités que revisan estos casos.

En algunas jurisdicciones, un paciente con un trastorno psiquiátrico no necesita ser evaluado por un psiquiatra antes de la AMM, lo que aumenta la probabilidad de una evaluación inadecuada.

Un informe de un caso reciente de Países Bajos ilustra otra razón para una evaluación cuidadosa: la posibilidad de que un paciente haya sido mal diagnosticado y, por tanto, no haya recibido un tratamiento eficaz<sup>9</sup>. En este caso, se descubrió que las alucinaciones auditivas intolerables que motivaron la solicitud de AMM se debían a pensamientos intrusivos y respondieron a la terapia cognitivo-conductual. Los autores recomiendan una “segunda opinión obligatoria por un psiquiatra especializado en el trastorno del paciente”, que actualmente no es obligatoria.

¿Dónde nos sitúa esto? Estos datos sugieren que muchas de las preocupaciones iniciales sobre la AMM psiquiátrica se están viendo reforzadas por la práctica actual. Este procedimiento es susceptible de ser utilizado como sustitutivo de la atención; parece ser buscado por los pacientes, especialmente las mujeres, como sustituto de intentar acabar con sus propias vidas; y las exigentes evaluaciones de los criterios requeridos parecen realizarse a menudo de forma superficial. Aunque todavía no se dispone de datos, vale la pena pensar en la repercusión a largo plazo para los psiquiatras y los pacientes psiquiátricos: el mensaje de que sus enfermedades pueden no tener remedio, por lo que no vale la pena el esfuerzo de tratarlas o recibir tratamiento, y que la muerte es una alternativa

aceptable. Esta postura entra en conflicto con la postura tradicional de la psiquiatría como especialidad dedicada a mantener la esperanza, proteger a las personas del impulso de poner fin a sus vidas y ayudarlas a encontrar un sentido a su existencia. La perspectiva de una mayor propagación de la AMM psiquiátrica es, de hecho, motivo de preocupación.

#### **Paul S. Appelbaum**

Department of Psychiatry, Columbia University, and New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. Calati R, Olié E, Dassa D et al. *J Psychiatr Res* 2021;135:153-73.
2. Bartsch C, Landolt K, Ristic A et al. *Dtsch Arztebl Int* 2019;116:545-52.
3. Nicolini ME, Kim SYH, Churchill ME et al. *Psychol Med* 2020;50:1241-56.
4. Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2018;17:145-6.
5. Gamage M. She sought help in crisis and was suggested MAID instead. *The Tyee*, August 9, 2023.
6. Mehlum L, Schmahl C, Berens A et al. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul* 2020;7:15.
7. Nicolini ME, Gastmans C, Kim SYH. *Br J Psychiatry* 2022;220:10-3.
8. Doernberg SN, Peteet JR, Kim SY. *Psychosomatics* 2016;57:556-65.
9. van Veen SMP, Scheurleer WFJ, Ruijsch ML et al. *Psychiatr Serv* 2020;71:621-3.

DOI:10.1002/wps.21153

*(Appelbaum PS. Physician-assisted death for psychiatric disorders: ongoing reasons for concern. World Psychiatry 2024;23:56-57)*

# Los determinantes sociales de la salud y los trastornos mentales: evidencia, prevención y recomendaciones

James B. Kirkbride<sup>1</sup>, Deidre M. Anglin<sup>2,3</sup>, Ian Colman<sup>4</sup>, Jennifer Dykxhoorn<sup>1</sup>, Peter B. Jones<sup>5,6</sup>, Praveetha Patalay<sup>7,8</sup>, Alexandra Pitman<sup>1,9</sup>, Emma Sonesson<sup>10</sup>, Thomas Steare<sup>7</sup>, Talen Wright<sup>1</sup>, Siân Lowri Griffiths<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Division of Psychiatry, University College London, London, UK; <sup>2</sup>City College, City University of New York, New York, NY, USA; <sup>3</sup>Graduate Center, City University of New York, New York, NY, USA; <sup>4</sup>School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>5</sup>Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK; <sup>6</sup>Cambridgeshire & Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, UK; <sup>7</sup>Medical Research Council Unit for Lifelong Health and Ageing, University College London, London, UK; <sup>8</sup>Centre for Longitudinal Studies, Social Research Institute, University College London, London, UK; <sup>9</sup>Camden and Islington NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>10</sup>Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>11</sup>Institute for Mental Health, University of Birmingham, Birmingham, UK

*Las personas expuestas a circunstancias sociales más desfavorables son más vulnerables a una mala salud mental durante su vida, de un modo que suele estar determinado por factores estructurales que generan y perpetúan ciclos intergeneracionales de desventaja y mala salud. Abordar estos retos es una cuestión imperativa de justicia social. En este trabajo proporcionamos una hoja de ruta para abordar los determinantes sociales que causan enfermedades mentales. Basándonos, en la medida de lo posible, en evidencia de alta calidad, en primer lugar, mapeamos la bibliografía que apoya un vínculo causal entre los determinantes sociales y los resultados posteriores de salud mental. Dada la amplitud de este tema, nos centramos en los determinantes sociales más generalizados en el curso de la vida y en los que son comunes en los principales trastornos mentales. Nos basamos principalmente en la evidencia disponible en el Norte Global, reconociendo que otros contextos globales se enfrentarán tanto a conjuntos similares como únicos de determinantes sociales que requerirán una atención equitativa. Gran parte de nuestra evidencia se centra en la salud mental de grupos marginados y, por tanto, expuestos a menudo a una multitud de factores de riesgo social que se entrecruzan. Estos grupos incluyen refugiados, solicitantes de asilo y desplazados, así como grupos étnicos y raciales minoritarios; grupos de lesbianas, gays, bisexuales, transgénero y queer (LGBTQ+); y personas que viven en la pobreza. A continuación, presentamos un marco preventivo para conceptualizar el vínculo entre los determinantes sociales y la salud y los trastornos mentales, que puede orientar las tan necesarias estrategias de prevención primaria capaces de reducir las desigualdades y mejorar la salud mental de la población. A continuación, ofrecemos una revisión de la evidencia sobre posibles estrategias preventivas para intervenir sobre los determinantes sociales de la salud mental. Estas intervenciones se encuadran en términos generales dentro del alcance de las estrategias de prevención primaria universales, seleccionadas e indicadas, pero también revisamos brevemente importantes estrategias secundarias y terciarias para favorecer la recuperación de personas con trastornos mentales existentes. Por último, ofrecemos siete recomendaciones clave, enmarcadas en torno a la justicia social, que constituyen una hoja de ruta para la acción en investigación, política y salud pública. La adopción de estas recomendaciones brindaría la oportunidad de avanzar en los esfuerzos para intervenir en los determinantes sociales modificables que afectan a la salud mental de la población.*

**Palabras clave:** Salud mental, trastorno mental, determinantes sociales, factores de riesgo social, prevención, grupos marginados, salud mental de la población, justicia social.

(Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I, Dykxhoorn J, Jones PB, Patalay P, et al. *The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. World Psychiatry* 2024;23:58–90)

Los determinantes sociales de la salud representan el conjunto de objetivos de intervención más modificables de que se dispone actualmente para prevenir la aparición de diversos problemas y trastornos de salud mental y promover una salud mental positiva en nuestras poblaciones. Los determinantes sociales de la salud mental abarcan el conjunto de condiciones estructurales a las que están expuestas las personas durante su vida, desde la concepción hasta la muerte, que afectan los resultados individuales de salud mental y contribuyen a disparidades de salud mental dentro y entre las poblaciones. Estas condiciones estructurales comprenden factores como ingresos, empleo, nivel socioeconómico, educación, seguridad alimentaria, vivienda, apoyo social, discriminación, adversidad en la infancia, así como las condiciones sociales y físicas del vecindario en el que viven las personas y la capacidad de acceder a una atención sanitaria aceptable y asequible. Es importante señalar que nuestras posibilidades de estar expuestos a determinantes sociales de la salud (mental) protectores o perjudiciales están “determinadas por la distribución del dinero, poder y recursos a escala mundial, nacional y local, que a su vez están influidos por decisiones políticas”<sup>1</sup>. Por lo tanto, estos determinantes no se distribuyen de forma aleatoria o benigna dentro o entre poblaciones, sino que se manifiestan a través de sistemas e instituciones de poder que a menudo producen y reproducen desigualdades intergeneracionales

en las oportunidades de las personas para llevar una vida segura, protegida, próspera y saludable.

En la actualidad existe evidencia convincente que indica que el riesgo de desarrollar cualquier enfermedad mental está inextricablemente ligado a nuestras circunstancias vitales<sup>2</sup>, lo que significa que la mayor carga de morbilidad psiquiátrica a nivel poblacional la sufren de forma desproporcionada quienes se encuentran más cerca de los márgenes de nuestras sociedades. Dado que una mala salud mental puede ser la mano invisible que merma oportunidades en la vida, incluyendo tanto duración de la vida<sup>3</sup> como calidad de los años vividos<sup>4</sup>, la mejora de la salud mental de la población mediante el diseño de estrategias de prevención efectivas que intervengan sobre factores de riesgo social modificables debería considerarse una cuestión central de justicia social<sup>5</sup>.

Nos encontramos en un momento umbral no solo para comprender el papel causal potencial de los determinantes sociales modificables en la aparición (o exacerbación) de problemas de salud mental, sino también para definir nuestra respuesta a ellos mediante estrategias de prevención efectivas que reduzcan las desigualdades en la carga de morbilidad psiquiátrica experimentada entre y dentro de distintas poblaciones. Podría decirse que en las dos últimas décadas se han producido algunos avances en nuestra comprensión biomédica de los trastornos psiquiátricos, mientras

que la investigación de la importancia de los factores psicosociales en la causa de los trastornos mentales ha seguido siendo un foco periférico para el descubrimiento científico y la psiquiatría clínica. Hemos ampliado nuestro conocimiento sobre las bases inmutables, superpuestas (pleiotrópicas) y poligénicas de los trastornos psiquiátricos, que pueden ayudar a explicar por qué algunos individuos corren más riesgo que otros de padecer una amplia gama de psicopatologías<sup>6</sup>. También hemos logrado una mejor comprensión de cuán compleja puede ser la neurobiología de diferentes afecciones psiquiátricas<sup>7</sup>, como la depresión, la psicosis y el trastorno bipolar. Sin embargo, este progreso ha expuesto simultáneamente las limitaciones en nuestra capacidad para traducir el conocimiento adquirido en objetivos clínicos eficaces para prevenir o aliviar los síntomas de angustia mental. La promesa de una predicción y un tratamiento personalizados sigue estando fuera del alcance de la práctica clínica habitual<sup>8</sup>. Los tratamientos farmacológicos de primera línea para la depresión, ansiedad, psicosis y trastorno bipolar se han mantenido prácticamente sin cambios desde que se desarrollaron por primera vez en el siglo XX<sup>9</sup>; la resistencia al tratamiento afecta al 20-60% de nuestros pacientes<sup>10</sup>; y la industria farmacéutica se ha retirado en gran medida del descubrimiento de fármacos psiquiátricos en los últimos 20 años<sup>11</sup>.

Estas dos últimas décadas han sido testigos simultáneamente de al menos dos transformaciones sísmicas en el panorama de la salud mental. En primer lugar, el aumento sin precedentes de la conciencia pública y la promoción de la salud mental, el bienestar y las enfermedades mentales, aunque concentrado en el Norte Global, ha aumentado la presión política sobre las instituciones y los gobiernos para que actúen y aborden la carga global de morbilidad psiquiátrica<sup>2</sup>. Tal ha sido la transformación que la promoción de la salud y el bienestar mental de los hombres se identifica ahora como un resultado específico en los objetivos de Desarrollo Sostenible de Naciones Unidas (ONU)<sup>12</sup>, junto con metas para abordar diversos determinantes sociales de la salud –tales como pobreza, desigualdad, igualdad de género y justicia social– para 2030. La Organización Mundial de la Salud (OMS) también reconoce la urgente necesidad de abordar cómo afectan nuestros entornos a la salud mental. En el reciente *Informe Mundial sobre Salud Mental*<sup>2</sup>, T. Ghebreyesus, Director General de la OMS, reafirmó el compromiso de la Organización de “transformar los entornos que influyen en nuestra salud mental” para promover el bienestar mental y prevenir los trastornos mentales.

En segundo lugar, la disminución longitudinal de la estigmatización pública y actitudes más positivas hacia las principales afecciones psiquiátricas, como la depresión, en particular en las generaciones denominadas “Milennial” y “Generación Z”<sup>13,14</sup>, han ido acompañadas de un aumento sostenido del número de personas que buscan ayuda por problemas de salud mental en los últimos 20 años. En algunos contextos, esto ha ejercido una presión abrumadora sobre los servicios clínicos encargados de proporcionar tratamiento primario, secundario y terciario para las afecciones de salud mental, con evidencia a nivel mundial de que la inversión económica en la prestación de servicios de salud mental sigue estando muy por debajo de las necesidades asistenciales<sup>2</sup>. Por ejemplo, en Inglaterra, un aumento del 54% en las derivaciones a servicios públicos de salud mental de 2016 a 2022 se acompañó de un aumento de solo el 10,9% en términos reales en la financiación de los servicios<sup>15,16</sup>, lo que pone de relieve la creciente brecha de tratamiento en la salud mental de la población. Esta brecha se ha registrado en todo el mundo para la depresión<sup>17</sup> y la psicosis<sup>2</sup>, y es particularmente alta en los países de ingresos bajos y medios (LMIC)<sup>18</sup>.

El aumento de la necesidad de asistencia a la salud mental en las dos últimas décadas no se distribuye aleatoriamente dentro de las poblaciones, sino que sigue claramente las líneas sociales, demográficas y económicas en las cuales las experiencias de mala salud mental y la recepción de atención de salud mental se distribuyen de forma desigual<sup>2</sup>.

En ninguna parte es esto más evidente que en el caso de niños y jóvenes. Dado que la adolescencia representa un periodo crítico de desarrollo neuronal, psicológico, conductual y social, quizá no sorprenda que tantos problemas de salud mental surjan por primera vez durante este periodo. Una reciente revisión sistemática de la literatura pre-pandémica estimó que la aparición de alrededor de un tercio, la mitad y dos tercios de cualquier trastorno mental se habrá producido a los 14, 18 y 25 años, respectivamente<sup>19</sup>. En EE.UU., la proporción de estudiantes universitarios (normalmente entre 18 y 22 años) que declararon haber recibido tratamiento por problemas de salud mental ha aumentado del 19% en 2007 al 34% en 2017<sup>20</sup>. También se ha informado de un rápido aumento de los síntomas depresivos autoinformados entre los adolescentes más jóvenes en EE.UU. desde 2012, que alcanzó su punto máximo en 2018 (la última fecha con datos disponibles de encuestas)<sup>21</sup>. No se trata de hallazgos aislados. Otras investigaciones realizadas en EE.UU.<sup>22</sup>, Canadá<sup>23</sup>, Europa<sup>24</sup>, Francia<sup>25</sup>, Islandia<sup>26</sup> y Australia<sup>27,28</sup> sugieren todas ellas que las tasas de depresión, ansiedad, autolesiones, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y suicidio han aumentado rápidamente en los adolescentes desde 2010<sup>29</sup>, especialmente entre mujeres<sup>26,27,30,31</sup>. Por el contrario, existe alguna evidencia de que la prevalencia de los trastornos por consumo de alcohol y drogas<sup>24,32</sup> y del comportamiento<sup>33</sup> ha disminuido durante este periodo.

Los cambios observados en la prevalencia de problemas de salud mental en niños y jóvenes se han atribuido tanto a efectos de periodo<sup>21</sup> como de cohorte<sup>22</sup>. Mientras que la pandemia de COVID-19 –un efecto de período de libro– parece haber tenido solo un impacto mínimo sobre la salud mental a largo plazo en la población general<sup>34,35</sup>, los impactos sobre niños y jóvenes, que a menudo han soportado el peso de las políticas restrictivas de confinamiento, son más pronunciados<sup>25,34,35</sup>. Por ejemplo, en Inglaterra, el número de personas menores de 18 años que accedieron a los servicios públicos de salud mental en los 12 meses anteriores aumentó un 20,4% entre el inicio de la pandemia y julio de 2022<sup>15</sup>. Estos patrones se han observado en varios países diferentes<sup>34,35</sup>, y se extienden a los resultados en cuanto al suicidio, especialmente entre niñas<sup>34</sup>. También se han notificado desigualdades en la mala salud mental tras la pandemia de COVID-19 entre mujeres<sup>36-38</sup>, hogares con bajos ingresos<sup>36</sup> y varios grupos minoritarios por raza y etnia<sup>38</sup>, identidad de género y orientación sexual<sup>39</sup>, o migrantes<sup>40</sup>.

Otros problemas (como crisis alimentaria, energética y económica, conflictos globales, injusticia racial), además del actual cambio climático, también contribuyen a la distribución desigual de la salud mental y los trastornos mentales en nuestras poblaciones. Estos problemas afectan a la libertad de movimiento de las personas, conexión social y niveles de aislamiento y soledad. Influyen en la precariedad económica de las personas a través de sus repercusiones en el empleo, ingresos, educación, seguridad alimentaria y de vivienda. Afectan a la capacidad de acción (agencia) y autonomía de las personas al amenazar la vida, el sustento y las libertades civiles, ya sea a través de experiencias de racismo interpersonal, institucional o sistemático, o por desplazamientos debidos a conflictos y violencia, inestabilidad política o fenómenos relacionados con el clima. Lo más ineludible es que estos proble-

mas agudos ocultan una exposición más crónica y generalizada a determinantes sociales negativos que erosionan las oportunidades de las personas para mantener una buena salud mental, recuperarse de una mala salud mental y prevenir enfermedades en el futuro. La exposición repetida a estos determinantes puede crear ciclos de desventaja intergeneracional, que afectan a las desigualdades individuales, familiares y zonales en salud mental<sup>2,41</sup>.

En esta coyuntura crítica, defendemos la necesidad de integrar plenamente la perspectiva de los determinantes sociales en el modelo biopsicosocial de la salud y la enfermedad mental. Esto requiere establecer en qué medida los diversos determinantes sociales están implicados causalmente en la producción de una mala salud mental y en la generación de desigualdades en el riesgo de trastornos mentales. También implica comprender los mecanismos y procesos a través de los cuales surgen estos resultados. Armados con este conocimiento, estaremos en una posición más sólida para financiar, desarrollar, probar e implementar estrategias de prevención basadas en evidencia científica que aborden los determinantes sociales de la salud mental y modifiquen la expresión de los trastornos mentales a nivel de la población. A su vez, esto puede reducir las enormes desigualdades en los resultados mentales, físicos y sociales que surgen como consecuencia de una mala salud mental. Estas estrategias de salud mental pública deberían combinarse con las estrategias existentes de psiquiatría clínica basadas en la evidencia que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de individuos.

En este documento ofrecemos una hoja de ruta hacia esta revolución ambiciosa pero necesaria. En primer lugar, revisamos la evidencia existente que apoya una asociación causal entre los determinantes sociales clave y la salud y trastornos mentales. Nos centramos en aquellos determinantes que pueden tener amplios efectos sobre varios trastornos mentales importantes globalmente, y/o ser altamente prevalentes en la sociedad, y por tanto tienen el potencial de ofrecer los mayores beneficios para la prevención de la salud mental pública. Estos incluyen determinantes sociales que se dan a nivel individual o familiar (como desventajas socioeconómicas, discriminación, aislamiento y soledad, adversidades en los primeros años de vida, traumas infantiles) y aquellos del entorno social más amplio (como desventajas del vecindario, capital social, medio ambiente y cambio climático). Nuestra revisión presta especial atención a las desigualdades que sufren las mujeres, lesbianas, gays, bisexuales, transgénero y queer (LGBTQ+), inmigrantes y grupos etno-raciales minoritarios. En todo momento, se cita la evidencia cuantitativa más sólida, si está disponible, y se reconoce cualquier brecha en el conocimiento. Una limitación de este enfoque es que la mayor parte de la evidencia que recogemos –aunque no toda, ej.<sup>42</sup>– procede de países de altos ingresos (HIC) del Norte Global. Reparar la producción desigual de conocimiento en este campo va más allá del alcance de nuestra revisión, pero representa un reto directo para lograr avances globales en el Objetivo de Desarrollo Sostenible de la ONU para la salud mental<sup>12,43</sup>. Cuando esté disponible, destacamos la evidencia recopilada en el Sur Global, pero reconocemos que los diferentes contextos también se enfrentarán a determinantes sociales únicos de la salud mental que requieren una atención específica.

A continuación, introducimos un marco preventivo para conceptualizar cómo estos determinantes sociales afectan la expresión de la salud y los trastornos mentales a nivel poblacional, y cómo esta comprensión puede fundamentar y guiar estrategias de prevención para mejorar la salud mental pública. En este marco, introducimos la idea fundamental de tratar a poblaciones enteras, que debería coexistir con los modelos prevalecientes de atención

clínica individual en psiquiatría. Los tratamientos en este caso, definidos en términos generales, pueden incluir estrategias de prevención primaria universales, selectivas o indicadas que intervengan sobre determinantes sociales de la salud con el objetivo de afectar a la expresión de la salud y la enfermedad mental a nivel poblacional, así como estrategias de prevención secundarias y terciarias para ayudar a las personas con problemas de salud mental ya existentes. A partir de este marco, revisamos la solidez actual de la evidencia sobre la eficacia y efectividad de un conjunto (no exhaustivo) de estrategias universales, selectivas e indicadas que intervienen sobre los determinantes sociales para la prevención y alivio de la angustia mental. En la sección final del documento, a partir de la evidencia actual, ofrecemos un conjunto de siete recomendaciones de acción, como hoja de ruta para mejorar la salud mental de la población y reducir las desigualdades en materia de salud y trastornos mentales.

## DETERMINANTES SOCIALES QUE INFLUYEN EN LA SALUD Y LOS TRASTORNOS MENTALES: LA EVIDENCIA

### Determinantes sociales a nivel individual

#### *Desventaja socioeconómica*

La desventaja socioeconómica es un determinante fundamental de los resultados en salud mental a lo largo de la vida<sup>44-46</sup>. Se han observado fuertes gradientes socioeconómicos en una serie de resultados de salud mental en HIC<sup>45</sup> y LMIC<sup>42</sup>. La desventaja socioeconómica puede expresarse de varias maneras, y es un concepto multifacético que abarca diferentes dimensiones, como educación<sup>47,48</sup>, finanzas<sup>49,50</sup>, trabajo<sup>51-53</sup> y nivel de vida<sup>54,55</sup>. Todas estas dimensiones se han asociado con la salud y los trastornos mentales, y las desigualdades sociales en salud mental pueden surgir de una serie de procesos estructurales y culturales interrelacionados que operan en la sociedad.

Según explicaciones estructurales, la estratificación social crea un acceso desigual a los recursos –como la riqueza y el conocimiento– que ayudan a las personas a evitar la exposición a factores de estrés perjudiciales<sup>46</sup>. Los niveles más altos de riqueza e ingresos permiten el acceso a determinantes clave de una salud mental positiva, como una vivienda adecuada y segura<sup>55</sup>, una seguridad alimentaria suficiente<sup>54</sup> y una atención sanitaria eficaz. Las pérdidas de ingresos parecen tener un impacto mucho mayor en la salud mental que los aumentos de ingresos<sup>49</sup>, junto a otros factores como el estrés financiero, la volatilidad de los ingresos, la inseguridad laboral percibida y el endeudamiento, todos relacionados con el empeoramiento de la salud mental<sup>50,56,57</sup>. Una mala salud mental en sí misma también puede afectar a los ingresos y contribuir al estrés financiero, lo que significa que la relación entre desventaja socioeconómica y salud mental probablemente sea bidireccional<sup>58</sup>. De hecho, aunque existe un debate de larga duración sobre las teorías de los trastornos mentales denominadas “causalidad social” y “deriva social”<sup>46</sup>, es probable que reconocer la relación bidireccional y cíclica entre desventaja socioeconómica y salud mental sea vital para promover estrategias de prevención que interrumpan la transmisión intergeneracional de los riesgos ambientales de los trastornos mentales<sup>2</sup>. Dado que la desventaja socioeconómica es tanto un factor de riesgo como una consecuencia de los trastornos mentales, establecer periodos clave en el curso de la vida para intervenir es un paso crítico hacia una prevención eficaz. Señalamos



aquí la necesidad de métodos de inferencia causal más sólidos para abordar estos retos en estudios observacionales.

La exposición temprana a desventajas socioeconómicas puede ser particularmente perjudicial para la salud mental posterior. Por ejemplo, en una revisión sistemática de la evidencia en niños y adolescentes<sup>59</sup>, 52 de 55 estudios (en su mayoría de HIC), incluidos 25 longitudinales, informaron de una asociación inversa de los problemas de salud mental con la posición socioeconómica. Los niños que crecían en una situación socioeconómica desfavorecida tenían 2-3 veces más probabilidades de experimentar problemas de salud mental que sus compañeros no desfavorecidos, y el riesgo estaba asociado tanto a la duración como a la gravedad de la exposición. Una revisión sistemática informó de asociaciones similares con respecto al TDAH<sup>60</sup>. También se ha hallado en Dinamarca<sup>61,62</sup> una relación inversa entre los ingresos de los padres durante la crianza del niño y el riesgo posterior de esquizofrenia, independientemente de la salud mental y educación de los padres. La evidencia de cohortes de nacimiento del Reino Unido también sugiere que los niños que crecen o pasan a la pobreza tienen más probabilidades de experimentar problemas de salud mental a los 11 años, independientemente de la salud mental materna<sup>63</sup>. Por último, también existe evidencia de revisiones sistemáticas de LMIC que apoya las asociaciones (principalmente transversal, pero también longitudinal) entre pobreza y depresión en edad adulta<sup>42</sup>.

Si es causal, la exposición temprana a desventajas socioeconómicas puede aumentar el riesgo de problemas de salud mental a través de varios mecanismos diferentes, basados en potenciales vías biológicas, psicológicas y sociales<sup>64</sup>. En entornos LMIC, una revisión sistemática concluyó que la educación, la inseguridad alimentaria, la posición socioeconómica y el estrés financiero tenían efectos más consistentes sobre el riesgo de trastornos mentales comunes que los ingresos y el empleo<sup>42</sup>. Las familias que carecen de recursos económicos tienen menos probabilidades de que se satisfagan sus necesidades básicas, incluida una nutrición adecuada, lo que se ha demostrado que prenatalmente aumenta el riesgo de algunos trastornos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia, en edades posteriores (ver más abajo)<sup>65</sup>. También es probable que la actual desventaja socioeconómica familiar contribuya al estrés crónico de los padres, que puede afectar al comportamiento parental y a la estabilidad de los entornos familiares, y también puede dar lugar a menos oportunidades de educación y empleo a largo plazo para los niños. Las desigualdades en salud mental según el nivel educativo se han observado en el curso de toda la vida. Abandonar la escuela a una edad más temprana, cursar menos años de estudios y tener un nivel educativo más bajo se asocian a una peor salud mental en el futuro y a mayor riesgo de suicidio<sup>48,66</sup>. Es probable que la educación afecte la salud mental por diversos medios, como la determinación del estatus social e ingresos futuros de una persona, aunque es probable que estas asociaciones se deban en parte a la confusión por factores de los primeros años de vida, como la adversidad en la infancia<sup>67</sup>.

### **Adversidades en los primeros años de vida**

Existen pruebas sólidas de que varias adversidades en los primeros años de vida (definidas aquí como prenatales y perinatales), como el estrés materno, complicaciones obstétricas y malnutrición, pueden tener profundos efectos en la salud y los trastornos mentales décadas más tarde<sup>68</sup>. Estos eventos no afectan a todas las personas por igual, lo que los convierte en factores de riesgo fuertemente

determinados socialmente para la salud mental de los hijos. Por ejemplo, el estatus socioeconómico de los padres y las experiencias de desigualdad de ingresos se asocian a resultados adversos en el parto<sup>69</sup>. Además, en EE.UU. hay evidencia consistente de disparidades raciales y étnicas en los resultados adversos maternos y neonatales (incluyendo nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y mortalidad infantil) y la recepción de atención prenatal<sup>70</sup>, todos los cuales son más altos para los grupos afroamericanos, hispanos e indígenas que para los grupos blancos no hispanos y asiáticos. La hipótesis es que estas disparidades se deben al racismo estructural que opera en varios niveles y afecta al “conocimiento de la mujer sobre el cuidado prenatal (individual); cantidad de apoyo que recibe de su familia, amigos y comunidad (social); experiencias con el racismo y otros factores de estrés social y ambiental (social); forma en que es tratada por su proveedor de atención (institucional); y políticas y prácticas de su aseguradora (sistémico)”<sup>70</sup>, p.124.

Existe buena evidencia de que la exposición a factores estresantes prenatales de la madre –incluidos el estrés financiero y las dificultades en las relaciones– se asocia a mayor riesgo de padecer muchos (aunque no todos) problemas de comportamiento y salud mental en la descendencia, como el desarrollo neurocognitivo<sup>71</sup>, afectividad negativa<sup>71</sup>, problemas de externalización e internalización en la infancia<sup>71</sup>, rasgos autistas<sup>71</sup>, trastorno límite de la personalidad<sup>71</sup>, ansiedad<sup>71</sup>, depresión<sup>71,72</sup> y psicosis<sup>68</sup>. Sin embargo, esta asociación no se ha observado universalmente. Por ejemplo, una revisión sistemática sobre TDAH y el trastorno del espectro autista encontró que la evidencia se limitaba a estudios de casos y controles de baja calidad, lo que plantea dudas sobre la probabilidad de una asociación causal<sup>73</sup>.

La desnutrición prenatal tras la exposición al hambre también se ha asociado fuertemente con el riesgo de trastornos psicóticos<sup>65</sup>, a pesar de cuestiones similares en torno a la causalidad. Una revisión sistemática también mostró evidencia que apoya un efecto protector de la suplementación prenatal multivitamínica sobre el trastorno del espectro autista<sup>74</sup>, pero esto se limitó a estudios de alta calidad. Sorprendentemente, en pocos estudios se ha examinado la asociación entre la nutrición prenatal y los trastornos mentales comunes, y no se dispone de ninguna revisión sistemática, aunque existe cierta evidencia longitudinal sobre el estado de ánimo en la infancia y los resultados en la conducta<sup>75-77</sup>, con asociaciones que persisten tras el ajuste de la salud mental perinatal materna, el tabaquismo prenatal y el consumo de alcohol. La deficiencia de vitamina D en los primeros años de vida también se ha propuesto como explicación de mayor riesgo de padecer diversos trastornos psiquiátricos<sup>78</sup>, pero la evidencia reciente basada en información causal no apoya esta hipótesis en el caso de depresión<sup>79-81</sup>, esquizofrenia<sup>82</sup> y enfermedad de Alzheimer<sup>81</sup>.

Comprender los mecanismos causales a través de los cuales cualquier exposición prenatal puede afectar a la salud mental de los hijos sigue siendo un objetivo crítico para la epidemiología psiquiátrica. Estas asociaciones pueden ser especialmente vulnerables a efectos de confusión y de selección no observados, sobre todo por la salud mental y el comportamiento maternos. Las relaciones cíclicas entre mala salud mental perinatal, adversidad social, estrés materno, comportamiento materno (incluido consumo de alcohol y sustancias), cuidados maternos y nutrición prenatal<sup>83</sup> pueden conducir a una cascada de desarrollo socioeconómico que aumenta la exposición a resultados infantiles adversos (todos ellos asociados con el riesgo de trastornos mentales), como infecciones en los primeros años de vida (con una relación más fuerte entre algunas infecciones y psicosis<sup>68</sup> que con depresión<sup>84</sup>), complicaciones

obstétricas<sup>68,85</sup>, alteración del neurodesarrollo<sup>86</sup>, adversidades en la infancia<sup>87</sup> y dificultades de comportamiento y de salud mental<sup>88</sup>. Si se demuestra, esto justificaría estrategias públicas de salud mental centradas en mejorar las condiciones prenatales maternas, parentales y familiares como una estrategia de intervención que podría beneficiar a múltiples resultados padres-hijos.

### **Adversidad en la infancia**

La adversidad en la infancia es un determinante social especialmente bien caracterizado de la mala salud mental. Aunque no existe una definición consensuada, McLaughlin define estas adversidades como “experiencias que probablemente requieran una adaptación significativa por parte de un niño medio y que representan una desviación del entorno esperable”<sup>89</sup>, p.363. Hasta la fecha, gran parte de la investigación se ha centrado en un “conjunto básico” de adversidades que incluyen maltrato infantil (es decir, abuso físico, sexual o emocional; negligencia; exposición a la violencia doméstica) y hogar disfuncional (p. ej., consumo de sustancias, enfermedad mental o encarcelamiento de uno de los padres u otro miembro del hogar; separación o divorcio de los padres). En un estudio seminal sobre estas experiencias adversas en la infancia<sup>90</sup>, se observó que estaban asociadas a un riesgo entre 4 y 12 veces mayor de depresión, intento de suicidio y abuso de sustancias. Cada vez más, la conceptualización de la adversidad infantil se ha ampliado para incluir adversidades interpersonales que ocurren fuera del entorno familiar (p. ej., victimización por bullying)<sup>91</sup>.

Desgraciadamente, la experiencia de adversidad en la infancia es frecuente<sup>89,92,93</sup>. Por ejemplo, las Encuestas Mundiales de Salud Mental estiman que alrededor de dos de cada cinco personas han experimentado al menos una forma de adversidad en la infancia<sup>94</sup>. Estas experiencias se agrupan en patrones que se distribuyen de forma desigual entre la población<sup>95</sup>. En particular, una mayor desventaja socioeconómica, que puede suponer mayor estrés para los padres y las familias<sup>96</sup>, es uno de los determinantes más claros y fuertes de la exposición a adversidades en la infancia; evidencia reciente sugiere que esto puede estar mediado por efectos en la salud mental de los padres<sup>97</sup>. Los niños que crecen experimentando más discordia familiar<sup>98,99</sup>, que nacen de madres adolescentes<sup>95</sup> y que crecen en hogares monoparentales<sup>99</sup> tienen más probabilidades de experimentar múltiples adversidades en la infancia. Además, dadas las desigualdades sistémicas en la desventaja socioeconómica, también hay evidencia contundente de que las mujeres, las personas de entornos etno-racialmente minoritarios y las poblaciones indígenas tienen más probabilidades de sufrir múltiples adversidades en la infancia<sup>100,101</sup>.

Evidencia clara y consistente ha demostrado asociaciones entre la adversidad en la infancia (medida tanto prospectiva como retrospectivamente) y varios resultados malos de salud mental en la infancia, adolescencia y edad adulta, incluida la psicopatología general, depresión, ansiedad, autolesiones, psicosis y suicidio<sup>95,102-105</sup>. Si es causal, las proporciones de riesgo atribuible a la población (el porcentaje de trastornos que hipotéticamente podrían prevenirse eliminando la exposición) para la adversidad infantil son sustanciales, calculándose un 28,2% de todos los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes<sup>92</sup>, y un 29,8% en adultos<sup>94</sup>.

Esta evidencia epidemiológica sugiere firmemente que los enfoques para reducir las adversidades en la infancia y su impacto son vías prometedoras para reducir la incidencia de los trastornos

mentales en la población<sup>96</sup>. Sin embargo, es importante destacar que aún queda mucho por aprender sobre la compleja relación entre la adversidad en la infancia y los trastornos mentales. Hallazgos recientes de estudios relativos a la medición<sup>91,106</sup> y modelos de predicción<sup>107,108</sup> ofrecen importantes oportunidades para apoyar el desarrollo y evaluación de políticas e intervenciones destinadas a abordar este problema social generalizado.

### **Migración**

Los inmigrantes están expuestos a un complejo conjunto de determinantes sociales de la salud mental. Esto se ha traducido en una carga desproporcionada de algunos problemas de salud mental, en particular los trastornos psicóticos. Las elevadas tasas de trastornos psicóticos en inmigrantes fueron observadas por primera vez en 1932 por Ødergaard entre inmigrantes noruegos en EE.UU.<sup>109</sup>, e investigaciones posteriores han puesto de relieve la consistencia de este fenómeno entre muchos grupos de inmigrantes y sus descendientes<sup>110</sup>, incluidos tanto inmigrantes por motivos económicos<sup>111</sup> como los refugiados<sup>112,113</sup>. También existe evidencia consistente de una alta prevalencia de trastornos de estrés postraumático (TEPT) en los refugiados y solicitantes de asilo<sup>114</sup>.

No está tan claro si otros trastornos psiquiátricos –como depresión, ansiedad, trastorno bipolar no psicótico y trastorno por consumo de sustancias– y el suicidio son elevados entre los grupos de inmigrantes, ya que algunos datos sugieren que las tasas de estas afecciones pueden ser incluso más bajas entre inmigrantes que en la población mayoritaria no inmigrante<sup>111,115-117</sup>. La mayoría de estudios que se ocupan específicamente de los trastornos mentales comunes en refugiados, solicitantes de asilo o inmigrantes forzados carecen por lo general de un comparador, pero la evidencia disponible sugiere que la prevalencia de depresión y ansiedad puede ser mayor en estos grupos desplazados que en la población general<sup>114,118</sup>.

Existen varias explicaciones para estos resultados potencialmente divergentes. Entre ellas está la posibilidad de que se produzcan efectos de selección, de modo que las personas con problemas de salud mental preexistentes no emigren. Es mucho menos probable que estos efectos existan entre las personas desplazadas. Las elevadas tasas de psicosis tanto en los que emigran por motivos económicos como en los refugiados pueden –a primera vista– cuestionar estas explicaciones, pero la menor edad en el momento de la emigración se ha asociado a mayor riesgo de psicosis<sup>119</sup>, lo que significa que la influencia de la selección positiva sería más débil en los que emigran a edades más tempranas.

Otras explicaciones de las elevadas tasas de trastornos psicóticos en inmigrantes y sus descendientes, y de varios trastornos psiquiátricos en refugiados y solicitantes de asilo, incluyen la exposición crónica a desventajas socioeconómicas y adversidades sociales antes, durante y después de la migración índice<sup>120,121</sup>. Por ejemplo, los grupos de inmigrantes pueden estar expuestos a muchas condiciones sociales, económicas, políticas y ambientales que sirven como factores de empuje antes de la migración y aumentan el riesgo de problemas de salud mental. Entre ellas se incluyen la pobreza, falta de oportunidades de empleo, inseguridad alimentaria, conflictos, violencia y desastres naturales<sup>122,123</sup>. El acto de migrar también implica el desplazamiento y deslocalización, que pueden ser traumáticos, comprometer la seguridad personal, crear incertidumbre y estrés, e implicar una separación prolongada de la familia<sup>124-126</sup>, y altos niveles de riesgo para la vida o seguridad

personal<sup>124</sup>. Por ejemplo, entre el 40 y el 90% de los solicitantes de asilo relatan experiencias traumáticas durante la migración<sup>118,122,127</sup>, incluyendo violencia, explotación y detención durante el proceso de solicitud de asilo<sup>128</sup>. Por último, la adaptación a la vida en un país de acogida puede plantear desafíos a los inmigrantes y refugiados, como altos niveles de estrés aculturativo, exclusión de los mercados laborales, empleo precario, inseguridad habitacional y privación socioeconómica<sup>129,130</sup>.

Existen datos contundentes de que el entorno posmigratorio está causalmente relacionado con problemas de salud mental entre inmigrantes y sus descendientes<sup>131</sup>. Aunque se han observado tasas más bajas de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en inmigrantes en comparación con la población de acogida<sup>132</sup>, las tasas en hijos de inmigrantes son similares o elevadas en comparación con la población mayoritaria<sup>132,133</sup>. El riesgo de psicosis también permanece elevado en los hijos de inmigrantes, y puede persistir en la generación de los nietos<sup>134</sup>. Las experiencias posmigratorias comprenden la exposición a la discriminación y el racismo estructural<sup>135-139</sup>, y altos niveles de aislamiento social y exclusión<sup>135,140,141</sup>. Se ha teorizado que tales experiencias conducen a la pérdida de poder psicosocial<sup>142,143</sup>, y existe evidencia reciente de que esta vía puede explicar las desigualdades en el riesgo de psicosis que experimentan tanto inmigrantes como grupos etno-raciales minoritarios<sup>144</sup>. La mayoría de las personas también emigran con la expectativa de encontrar mejores oportunidades en el país de acogida<sup>145,146</sup>, que pueden afectar potencialmente a la salud mental si no se cumple<sup>147</sup>. Los inmigrantes también se enfrentan a barreras para acceder a una atención psiquiátrica de alta calidad, oportuna y culturalmente apropiada<sup>148-150</sup>, lo que afecta a la recuperación y a las consecuencias a largo plazo de padecer un trastorno mental.

### **Discriminación etno-racial**

Durante décadas se han documentado disparidades etno-raciales en diversos trastornos mentales, independientemente de la condición de migrante, especialmente en HIC<sup>110</sup>. Los patrones de disparidad entre categorías raciales y étnicas son complejos, con niveles de estrés psicológico y síntomas de trastornos mentales comunes más altos en los grupos minoritarios que en los grupos blancos<sup>151</sup>, pero con menor prevalencia e incidencia de depresión, ansiedad o trastornos por consumo de sustancias diagnosticados en muchos grupos etno-raciales minoritarios<sup>152,153</sup>. Por el contrario, hay evidencia más consistente de mayores tasas de síntomas y trastornos psicóticos en grupos minoritarios etno-raciales, en particular entre los grupos percibidos como más alejados socioculturalmente de la población mayoritaria racial o étnica en HIC<sup>144,152</sup>. En personas con trastornos mentales diagnosticados, existe evidencia sólida de que muchos grupos etno-raciales minoritarios –y en particular las personas de etnia negra– experimentan vías más negativas hacia la atención y tratamiento psiquiátrico<sup>154-156</sup>, lo que se traduce en mayores niveles de morbilidad<sup>157</sup>.

Muchas de estas diferencias etno-raciales en la incidencia, evolución y tratamiento de los trastornos mentales se han relacionado con una mayor exposición a la discriminación racial y al racismo estructural entre los grupos minoritarios<sup>144</sup>. Se cree que los factores de riesgo socioambientales están impulsados por el racismo estructural, es decir, por sistemas interconectados y racialmente no equitativos (p. ej., vivienda, educación, empleo, atención sanitaria, sistema legal) que se refuerzan mutuamente<sup>158</sup> para estigmatizar, discriminar y desempoderar a las personas marginadas<sup>159</sup>.

La discriminación racial implica acontecimientos importantes, como experiencias de racismo interpersonal, exclusión de los mercados laborales y acoso policial<sup>159,160</sup>. Estas experiencias se extienden a las microagresiones raciales, que son expresiones cotidianas más sutiles de discriminación mediante el menosprecio, sentimiento de inferioridad, estereotipado y/o invalidación por motivos de raza o etnia<sup>161,162</sup>. La discriminación racial se ha asociado prospectivamente con peor salud mental y angustia<sup>163</sup>, trastornos mentales comunes<sup>164,165</sup>, trastornos psicóticos<sup>166</sup> y riesgo de conversión a psicosis en personas de alto riesgo<sup>167</sup>. La discriminación racial también se identifica como una de las razones por las que, incluso entre afroamericanos pobres con movilidad ascendente, el riesgo de resultados negativos para la salud es mayor que para los estadounidenses blancos pobres<sup>168</sup>.

El racismo estructural también puede aumentar la exposición a otros factores de riesgo para trastornos mentales a nivel individual. Por ejemplo, una investigación reciente del estudio Desarrollo Cognitivo del Cerebro Adolescente (*Adolescent Brain Cognitive Development*, ABCD) en EE.UU.<sup>169</sup> reveló que los niños negros tenían más probabilidades de estar expuestos a acontecimientos traumáticos, conflictos familiares y dificultades materiales que los niños blancos. Los niños negros también tenían volúmenes cerebrales más bajos en áreas clave asociadas a problemas de salud mental, como amígdala, hipocampo y corteza prefrontal. Estas disparidades relacionadas con la raza se atenuaron tras el ajuste por exposición a adversidades en la infancia. Los datos del mismo estudio indicaron que los niños negros e hispanos son más propensos que los blancos a declarar experiencias de tipo psicótico, y que esto se explica en parte por las experiencias de discriminación racial<sup>170</sup>. Esto respalda otras investigaciones realizadas en Europa y Brasil que muestran que las tasas elevadas de trastornos psicóticos en varios grupos etno-raciales minoritarios se atenúan hasta la nulidad después de tener en cuenta las experiencias de desigualdades estructurales (desventaja socioeconómica, educación deficiente, adversidad en la infancia) y desempoderamiento psicosocial (discriminación, exclusión social)<sup>144</sup>. Ahora es necesario seguir investigando para identificar los procesos biopsicosociales a través de las cuales los factores estresantes asociados a las experiencias de minorización y discriminación influyen en los resultados de salud mental<sup>171</sup>.

### **Desigualdades que sufre la comunidad LGBTQ+**

El interés por los determinantes sociales de la salud y la salud mental del colectivo LGBTQ+ ha aumentado en los últimos años. La aceptación e inclusión social de este colectivo ha mejorado consistentemente en las últimas décadas, aumentando de forma constante desde finales de la década de 1970 hasta principios de la década de 2010<sup>172</sup>, y muestran signos de seguir aumentando durante la década actual<sup>173</sup>. No obstante, las personas LGBTQ+ siguen estando expuestas a actos de marginación y pánico moral<sup>51,174-176</sup>, que pueden tener efectos perjudiciales para la salud mental<sup>51,177,178</sup>. La marginación se produce a través de la discriminación, estigmatización, políticas anti-queer y anti-trans, intimidación y acoso, y otros tipos de violencia que se producen tanto a nivel micro (p. ej., microagresiones) como a nivel macro (p. ej., negación de derechos humanos y del acceso a los servicios asistenciales)<sup>177,179-183</sup>, lo que expone a este colectivo a mayor riesgo de exclusión social y soledad<sup>182</sup>. Se cree que el estrés de la minoría tras la exposición a estas experiencias es un proceso clave en la determinación de los resultados de salud mental en el colectivo LGBTQ+<sup>184-188</sup>.

Hay evidencia sustancial que sugiere que las experiencias de prejuicio, estigma, discriminación, violencia y supuestos de cisheteronormatividad (es decir, la suposición implícita y explícita y la construcción de una sociedad que ve a todos como cisgénero y heterosexuales) tienen asociaciones sustanciales con la mala salud mental y el bienestar de personas LGBTQ+ durante la vida<sup>178,189-191</sup>. El apoyo parental y de los compañeros, la formación de relaciones románticas y la navegación por el proceso de salir del armario parecen afectar algunos de los resultados iniciales de salud mental en los jóvenes LGBTQ+<sup>192,193</sup>. En el caso de personas que reciben apoyo en estos procesos, hay evidencia de mayor autoestima y menor sintomatología depresiva, en comparación con las personas que no reciben dicho apoyo<sup>193,194</sup>. Asimismo, en investigaciones recientes, la homofobia, bifobia y transfobia, además de sentirse incapaz de hablar sobre sus experiencias y navegar por la cisheteronormatividad, aumentan el riesgo de mala salud mental, específicamente depresión, ansiedad y tendencias suicidas<sup>192,195,196</sup>. Existe cierta evidencia de que los resultados de salud mental son peores para las personas LGBTQ+ que viven en la pobreza o que proceden de minorías etno-raciales, lo que pone de relieve las formas interseccionales en que las desigualdades sociales afectan a la salud mental<sup>187</sup>.

### **Desigualdades basadas en el género**

La incidencia y prevalencia de muchos trastornos psiquiátricos difieren en función del sexo biológico. Por ejemplo, la depresión y la ansiedad son aproximadamente dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres<sup>197</sup>, un patrón que parece invertirse en los trastornos psicóticos no afectivos (aunque esto es más pronunciado si aparece por primera vez en la edad adulta temprana)<sup>198</sup>. El trastorno bipolar se presenta con más uniformidad<sup>198</sup>. La prevalencia en el transcurso de la vida de los trastornos de externalización y por consumo de sustancias es mayor en los hombres<sup>197</sup>, quienes también tienen más probabilidades de morir por suicidio en todas las regiones del mundo<sup>199</sup>. El grado en que estas diferencias están determinadas biológica y/o socialmente sigue sin estar claro para algunos trastornos, como se expone a continuación.

Se han propuesto varios factores que podrían explicar las diferencias entre géneros en la incidencia y prevalencia de trastornos mentales comunes, incluidos los sesgos en la determinación, entorno familiar, normas sociales, apoyo social, hormonas y neurotransmisores<sup>200</sup>. Aunque la investigación disponible es limitada, existen algunas evidencias que cuestionan la idea de que estas diferencias estén determinadas únicamente biológicamente<sup>200</sup>. En primer lugar, la magnitud de las diferencias de género en trastornos mentales comunes varía sustancialmente de un país a otro<sup>201</sup>, lo que no podría predicarse basándose solo en el determinismo biológico. En segundo lugar, cada vez hay más pruebas del papel causal de determinados factores de riesgo social relacionados con el género<sup>202</sup>. Por ejemplo, los contextos en los que crecen y socializan los niños, junto con las diferencias en las normas y comportamientos sociales y culturales, son aspectos importantes a tener en cuenta al tratar de comprender las diferencias de género en la salud y trastornos mentales. Algunos factores de riesgo están fuertemente ligados al género (p. ej., la violencia de pareja es más común en mujeres), y se requieren esfuerzos preventivos para abordar sus causas en la educación, la legislación y la sociedad en general<sup>203</sup>.

Otras afecciones, como los trastornos de la conducta alimentaria y el trastorno del espectro autista, han mostrado tradicionalmente

diferencias más drásticas en su incidencia entre los sexos, y datos procedentes de revisiones sistemáticas muestran que la prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria es hasta cuatro veces mayor en mujeres biológicas que en hombres<sup>204</sup>, una proporción que se invierte en el trastorno del espectro autista<sup>205</sup>. Investigaciones recientes sobre este último trastorno ha estudiado hasta qué punto estas diferencias entre sexos se deben a sesgos en la determinación y detección de casos<sup>205-207</sup>. Alguna evidencia sugiere que parte de la brecha podría deberse a la validez de los criterios diagnósticos e instrumentos utilizados para diagnosticar el trastorno, que priorizan síntomas etiquetados como típicos masculinos (p. ej., intereses abiertamente restringidos) frente a síntomas etiquetados como típicos femeninos (p. ej., problemas de internalización y dificultades emocionales)<sup>207,208</sup>. Asimismo, algunos autores han cuestionado si es probable que los trastornos de la conducta alimentaria estén infradiagnosticados en varones biológicos<sup>206</sup>, en parte como resultado de determinantes sociales de género como la estigmatización, el trauma y las percepciones de masculinidad.

Una consideración importante para entender cómo las desigualdades contribuyen a las diferencias de sexo y género en salud mental es que la mayoría de las sociedades están estructuradas de forma que, por lo general, privilegian a los hombres cis sobre los demás géneros, e incluso la igualdad legal solo se alcanza en unos pocos países de todo el mundo<sup>209</sup>. No obstante, es compleja la relación entre la igualdad de género y las diferencias de género en los problemas de salud mental. Por ejemplo, se han observado brechas de género más amplias en la depresión en países con mayores niveles de igualdad de género tanto en adultos como en adolescentes<sup>201,210</sup>. Se han propuesto varias teorías para explicar esta evidencia. Por ejemplo, es posible que las mujeres experimenten un desajuste entre las expectativas de igualdad y la realidad<sup>211</sup>, y/o que se enfrenten a la carga de múltiples roles a medida que su participación en el mercado laboral aumenta de una forma que no se ve compensada por el aumento de la participación de los hombres en las tareas domésticas, la crianza de los hijos y otros ámbitos<sup>212</sup>. De hecho, en países con un modelo de doble remuneración, en que el empleo, el salario y las tareas domésticas y de cuidado de los hijos se comparten de forma más equitativa entre hombres y mujeres, la desigualdad de género en los riesgos para la salud mental parece ser menor<sup>213</sup>.

### **Soledad y aislamiento social**

En la última década ha crecido el interés por la soledad<sup>214,215</sup> y el aislamiento social<sup>43,215</sup> como determinantes sociales de la salud y los trastornos mentales. La distinción entre estos estados es importante y tiene implicaciones para las vías causales, que aún no han sido bien descritas, así como para la intervención dirigida.

Mientras que el aislamiento social es una medida objetiva del número de conexiones sociales, cuantificado en términos de tamaño de la red social y número de vínculos significativos<sup>216</sup>, la soledad describe el desajuste subjetivo y angustiante entre la cantidad y/o calidad de relaciones sociales deseada y percibida por una persona<sup>217</sup>. Por lo tanto, es posible tener un gran número de contactos sociales pero experimentar sentimientos de soledad, o viceversa. Las experiencias transitorias de aislamiento social o soledad son habituales tras un cambio de domicilio, migración o duelo, y sirven de estímulo para entablar amistades, de modo que la soledad podría considerarse una ventaja evolutiva en este contexto<sup>218</sup>. Sin embargo, cuando se instala la soledad crónica,

como indican los problemas constantes para fomentar relaciones significativas<sup>219</sup>, es más probable que afecte negativamente a la salud mental. Las estimaciones de la prevalencia de la soledad a escala internacional fluctúan entre el 9% y el 14% en adolescentes, descienden hasta el 3-10% en la mediana edad y vuelven a aumentar hasta el 5-21% en los mayores<sup>220</sup>. Las estimaciones de prevalencia del aislamiento social (en torno al 25%) tienden a referirse a adultos mayores y proceden de evidencia de baja calidad<sup>221</sup>.

La mayoría de los estudios en los que se investigan asociaciones longitudinales entre soledad o aislamiento social y la salud mental se han centrado en la depresión, y refieren una asociación longitudinal (y bidireccional<sup>222-224</sup>) de la soledad con la aparición de la depresión<sup>214</sup>, su gravedad<sup>225</sup> y su recuperación<sup>226</sup>. Dichas investigaciones estiman que el 11-18% de los casos podrían prevenirse potencialmente si se eliminara la soledad<sup>225</sup>, basándose en la causalidad. También hay evidencia de que la soledad está longitudinal (y bidireccionalmente<sup>227</sup>) asociada con la ansiedad<sup>214</sup>, así como con el intento de suicidio<sup>228</sup>. Tanto el aislamiento social como la soledad también están asociados al suicidio en hombres<sup>229</sup>. En los niños, cuya salud y bienestar mental fueron motivo de especial preocupación en periodos de restricción social durante la pandemia de COVID-19, tanto la soledad como el aislamiento social también se asocian con la aparición de depresión<sup>230</sup>. Un análisis de mediación ha encontrado apoyo para una vía que va del aislamiento social a la soledad y los consiguientes síntomas de depresión y ansiedad<sup>223</sup>, aunque de nuevo se observó bidireccionalidad. La propia depresión también puede ser un mediador de la asociación entre soledad e intento de suicidio<sup>228</sup>.

Para otros resultados de salud mental, la evidencia longitudinal está apenas emergiendo. La investigación transversal ha encontrado asociaciones entre soledad y demencia, paranoia y síntomas psicóticos<sup>231</sup>, pero esto nos dice poco sobre las vías causales. La evidencia procedente de estudios longitudinales recientes se basa a menudo en muestras seleccionadas y/o pequeñas, aunque aporta alguna evidencia de que la soledad en jóvenes está asociada longitudinalmente con síntomas psicóticos (pero no viceversa)<sup>232</sup>. En el caso de la demencia, una revisión sistemática de estudios en su mayoría longitudinales, mostró asociaciones más fuertes con medidas de compromiso social y aislamiento que de soledad<sup>233</sup>.

Tal es el interés por abordar la soledad para prevenir y reducir la gravedad de los problemas de salud mental<sup>234</sup> que el gobierno británico ha publicado una revisión internacional de las lagunas de evidencia, con un llamamiento a los investigadores para que las aborden<sup>234</sup>. Las prioridades particulares en relación con la salud mental son comprender los mecanismos, investigar el impacto de la soledad y el aislamiento social en los grupos marginados y abordar la falta de ensayos rigurosos de intervenciones psicológicas y sociales para abordar estos factores de riesgo clave. Otras lagunas relacionadas con este campo son las estimaciones de la prevalencia y las correlaciones del aislamiento social en grupos distintos de adultos mayores.

## **Determinantes sociales en el entorno social más amplio**

### ***Desventajas socioeconómicas y desigualdad en los barrios***

Algunos de los primeros estudios de epidemiología psiquiátrica investigaron si los determinantes sociales en el ámbito del vecindario estaban asociados con la incidencia y prevalencia de

los trastornos mentales<sup>235</sup>. Los primeros estudios transversales en entornos de altos ingresos identificaron tasas de incidencia particularmente elevadas de algunos trastornos mentales graves –especialmente esquizofrenia y trastornos psicóticos no afectivos en general<sup>235-237</sup>– en barrios más urbanos y socioeconómicamente desfavorecidos<sup>235,236</sup>. Al igual que ocurre con el nivel socioeconómico individual (ver arriba), estos estudios generaron un debate considerable sobre las contribuciones relativas de la selección social (es decir, la deriva descendente de individuos vulnerables hacia entornos socialmente desfavorecidos) y la causalidad social. Este debate continúa hasta la fecha. Mientras que actualmente hay evidencia consistente de que las personas que nacen y crecen en barrios más urbanos y socialmente desfavorecidos en HIC tienen mayor riesgo de padecer trastornos psicóticos no afectivos<sup>238-241</sup>, incluso después de ajustar las medidas de nivel socioeconómico a nivel individual<sup>239-242</sup>, otras investigaciones han sugerido que esto puede deberse a la selección intergeneracional<sup>243</sup>, por la que las familias con mayor susceptibilidad genética a trastornos mentales graves tienen más probabilidades de permanecer o desplazarse a barrios más desfavorecidos con el tiempo.

En la última década se han publicado estudios epidemiológicos sobre este tema que intentan aprovechar la información genética para reforzar la inferencia causal a partir de datos observacionales, con resultados equívocos. Por ejemplo, un estudio longitudinal a escala nacional sobre la densidad de población y la privación de vecindario a los 15 años y el riesgo de padecer esquizofrenia (y depresión) más adelante encontró que las asociaciones se atenuaban progresivamente hasta llegar a la nulidad en los análisis restringidos a primos y hermanos en primer grado<sup>243</sup>, que compartían, por término medio, el 12,5% y 50% de genes, respectivamente, lo que implica que tales asociaciones en muestras de población no restringidas se deben a factores de confusión familiares no medidos. Algunos estudios adicionales, basados en puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) para la esquizofrenia, también han señalado que una mayor responsabilidad genética predice vivir en zonas más densamente pobladas<sup>244</sup>, urbanas<sup>245,246</sup> y desordenadas<sup>245</sup> en la edad adulta<sup>244</sup> y adolescencia<sup>245,246</sup>. Por el contrario, dos estudios no han mostrado ninguna relación entre las PRS para la esquizofrenia y la densidad de población al nacer<sup>246,247</sup>. Otro estudio no encontró evidencia de que la PRS para la esquizofrenia predijera privaciones en la adolescencia<sup>245</sup>, aunque otro estudio ha mostrado dicha relación al nacer<sup>247</sup>. De estos estudios, tres siguieron analizando si la responsabilidad genética confundía las asociaciones longitudinales de privación de vecindario<sup>245,247</sup> y densidad de población<sup>246</sup> y urbanicidad<sup>245</sup> con el riesgo de psicosis; todos mostraron que estas asociaciones persistían tras el ajuste de las medidas de responsabilidad genética.

En los estudios sobre otros trastornos mentales, como depresión, ansiedad y trastorno bipolar, se han hallado, por lo general, gradientes menos consistentes con la desventaja social del vecindario y la situación urbana-rural<sup>248,249</sup>. La mayor parte de la evidencia ha sido transversal, sigue siendo equívoca y se basa principalmente en entornos de altos ingresos<sup>248,249</sup>. Los estudios longitudinales de incidencia son escasos, y los que se han realizado han mostrado resultados dispares. Los estudios basados en la depresión tratada y diagnosticada en atención secundaria apoyan una asociación con el nacimiento y la educación urbanos<sup>243,250</sup>, mientras que no se ha observado tal patrón en estudios comparables sobre trastorno bipolar<sup>251</sup>, o en muestras longitudinales de la población basadas en depresión y ansiedad<sup>252,253</sup>. En cuanto al suicidio, existe evidencia consistente de que el riesgo es mayor en las comunidades

rurales más desfavorecidas y socialmente fragmentadas que en las urbanas<sup>249</sup>.

La desventaja socioeconómica del barrio es, por supuesto, un constructo multidimensional. Curiosamente, una reciente revisión sistemática encontró que un aspecto de la desventaja del vecindario —es decir, los niveles percibidos u objetivos de delincuencia— estaba asociado con varios resultados de salud mental, como depresión, angustia psicológica, ansiedad y psicosis<sup>254</sup>, lo que sugiere que aspectos específicos de esa desventaja pueden representar objetivos putativos para la prevención. No obstante, queda por aclarar la naturaleza causal de este efecto, ya que los efectos de la delincuencia disminuyeron tras el ajuste por privación socioeconómica, y las muestras en las que la percepción de la delincuencia y la salud mental se miden en los mismos encuestados pueden ser propensas tanto al sesgo de la fuente como a la causalidad inversa.

Otro importante determinante social en el ámbito del vecindario, relacionado con la privación socioeconómica absoluta, es la desigualdad socioeconómica. Los estudios antes mencionados suelen estimar las asociaciones entre niveles promedio de desventaja socioeconómica del vecindario y salud mental. En cambio, estudios sobre la desigualdad tratan de comprender si la distribución desigual de los recursos (basada normalmente en los ingresos) dentro de una población, comunidad o barrio está relacionada con la salud. En todos los HIC, existe evidencia correlacional sólida de que los países con mayores niveles de desigualdad de ingresos experimentan peor salud mental de la población<sup>255</sup>. Una revisión sistemática reciente sobre la desigualdad de ingresos dentro de los países también mostró que dos tercios de los estudios incluidos observaron asociaciones estadísticamente significativas, y la mayoría (55%) apoyó una relación entre mayor desigualdad y peor salud mental (la llamada “hipótesis de la desigualdad de ingresos”)<sup>256</sup>. Otro 12% de los estudios mostró evidencia de que la desigualdad de ingresos *más alta* estaba asociada a una mejor salud mental (apoyando la llamada “hipótesis del vecindario mixto”, que pretende que la presencia de personas con niveles de ingresos *más altos* en un vecindario produce mejoras generales en el nivel de vida, acceso a recursos y salud). Los estudios que apoyan la hipótesis de la desigualdad de ingresos fueron más frecuentes en todos los resultados estudiados, incluyendo depresión, psicosis y salud mental en general, y se llevaron a cabo tanto en HIC como en LMIC<sup>256</sup>; sus resultados persistieron tras controlar los niveles absolutos de privación socioeconómica.

Aunque existen diferentes teorías sobre cómo los niveles más altos de desigualdad pueden dar como resultado una peor salud mental<sup>256</sup>, una posible explicación es que los barrios muy desiguales erosionan los niveles de confianza, debilitan los vínculos sociales y reducen la reciprocidad positiva, lo que conduce a una mayor exposición a entornos estresógenos que afectan negativamente a la salud mental. Esto plantea la posibilidad de que el capital social del vecindario y otros constructos relacionados puedan ser importantes determinantes sociales de la salud mental, como se analiza en la siguiente sección.

### **Capital social, fragmentación y densidad étnica**

El capital social engloba la naturaleza y acervo de recursos, relaciones y redes sociales compartidos de que disponen los grupos para alcanzar objetivos o resultados comunes. Abarca conceptos como confianza, reciprocidad, normas de comportamiento, reglas de cooperación, actitudes colectivas, lenguaje compartido, y tamaño

y estructura de las redes formales e informales. Como tal, es un constructo complejo y multidimensional, teorizado para operar a diferentes niveles (es decir, individual, escolar, laboral, vecinal, regional, nacional); ser propiedad de individuos o grupos; y tener diferentes dimensiones conceptuales (p. ej., estructural/cognitiva/relacional, de unión/puente/vínculo<sup>257</sup>). Dadas estas complejidades, sería sorprendente que el capital social tuviera un efecto universal sobre la salud. Más bien, determinadas dimensiones del capital social podrían ser protectoras o perjudiciales, dependiendo de la dimensión, nivel y/o grupo expuesto.

A pesar de este reto, una reciente revisión general concluyó que los niveles más altos de capital social se asociaban generalmente con mejores resultados en salud mental<sup>258</sup>, basándose en un conjunto de revisiones sistemáticas que abarcaban el malestar psicológico, depresión y ansiedad, y problemas de comportamiento y bienestar en los niños. Dos revisiones de ese trabajo mostraron evidencia de un efecto mayor del capital social cognitivo (lenguaje, valores y códigos compartidos) que del estructural (redes, normas, roles) sobre los trastornos mentales comunes<sup>258</sup>.

Hasta donde sabemos, falta evidencia de revisiones sistemáticas sobre el capital social y los resultados en cuanto al suicidio. La mayoría de estudios en este ámbito son ecológicos<sup>259-263</sup>, y en varios se informa de asociaciones a nivel nacional<sup>263</sup>, regional<sup>261,262</sup> o vecinal<sup>259</sup> entre niveles más altos de capital social (particularmente confianza) y tasas más bajas de suicidio. No obstante, las magnitudes del efecto para los resultados suicidas parecen moderadas, y suelen estar limitadas a —o ser más altas en— varios subgrupos, incluidos hombres y mujeres blancos<sup>261</sup>, grupos negros no hispanos<sup>262</sup>, hombres solos<sup>262</sup>, grupos más jóvenes<sup>259</sup> o personas solteras<sup>259</sup>, o a veces no se encuentran en absoluto<sup>260</sup>. Uno de los pocos estudios longitudinales realizados hasta la fecha informó de que un mayor capital social estructural se asociaba con menores tasas de suicidio en Corea del Sur<sup>264</sup>, pero se necesita más evidencia de alta calidad.

Una reciente revisión del alcance del capital social y la psicosis mostró datos contradictorios de una asociación<sup>257</sup>, con una heterogeneidad considerable en el diseño del estudio, definiciones de capital social, instrumentos de evaluación, entorno, control de factores de confusión y hallazgos. Al igual que con otros resultados de salud mental, en general falta evidencia longitudinal. De 9 estudios, 4 refirieron un efecto protector general de un mayor capital social sobre el riesgo de psicosis, 2 mostraron resultados nulos y 3 informaron de efectos de subgrupo o no lineales; en este caso, los efectos protectores se limitaron a las mujeres<sup>265</sup>, a personas con antecedentes familiares de psicosis<sup>266</sup> o personas que vivían en zonas con los niveles más bajos o más altos de capital social<sup>267</sup>, especialmente entre grupos etno-raciales minoritarios.

Estos efectos de subgrupo y curvilíneos pueden ofrecer importantes oportunidades para triangular la evidencia sobre cómo la exposición a factores contextuales del entorno social genera desigualdades en la salud mental entre distintos grupos. En el ejemplo anterior, del estudio ÆSOP sobre psicosis de primer episodio en el sureste de Londres<sup>267</sup>, las tasas de esquizofrenia eran más altas entre personas que vivían en barrios con capital social bajo o alto, en comparación con niveles moderados. El capital social se estimó en una muestra aleatoria de residentes a través de una encuesta transversal separada. Es importante señalar que el sesgo en las respuestas significó que los residentes blancos estuvieran sobrerrepresentados en la encuesta, sesgando las estimaciones del capital social hacia las percibidas por este grupo. En las zonas con un alto capital social —percibido de forma desproporcionada por los encuestados

blancos— las tasas de psicosis solo fueron sustancialmente elevadas entre los residentes de minorías etno-raciales, que pueden haber sido excluidos del acceso a este capital social. Curiosamente, esto se ha replicado recientemente en un estudio longitudinal realizado en Suecia en personas de origen inmigrante<sup>268</sup>, y se han observado resultados similares en otros contextos<sup>269</sup>.

Estos hallazgos pueden proporcionar una explicación mecanicista para las observaciones procedentes de estudios relacionados sobre que niveles más altos de densidad étnica —el grado en que el grupo etno-racial de una persona está representado en un vecindario— se asocian con niveles más bajos de psicosis<sup>270</sup>. Estos resultados también se extienden a los inmigrantes<sup>271</sup>. Se teoriza que la densidad étnica tiene un efecto protector sobre la salud mental a través de un mayor capital social (en particular, capital social de vinculación) entre personas que comparten idioma, normas, códigos, costumbres y antecedentes culturales más similares. Estos recursos pueden ayudar a amortiguar los factores estresantes sociales<sup>144,272</sup>. En relación con lo anterior, se observan tasas más elevadas de psicosis en los barrios más fragmentados socialmente<sup>273</sup>, un efecto que parece persistir a nivel escolar en los jóvenes<sup>274</sup>. Una revisión sistemática<sup>275</sup> ha demostrado que la evidencia de un efecto protector de la densidad étnica es más fuerte para la psicosis<sup>270,276</sup>, y se extiende al suicidio<sup>277-279</sup>, pero es menos consistente o fuerte para la ansiedad y los trastornos depresivos. La evidencia de revisiones sistemáticas recientes también sugiere que el efecto protector de la alta densidad étnica sobre el riesgo de psicosis es más consistente para las poblaciones negras y latinas, con resultados mixtos para las asiáticas<sup>270</sup>.

La densidad étnica y el capital social pueden ser particularmente importantes durante la infancia. Por ejemplo, un estudio mostró evidencia de que la baja densidad étnica durante la infancia estaba asociada con mayor riesgo posterior de psicosis<sup>276</sup>. Esto puede estar relacionado con un mayor aislamiento social y cultural, o con una mayor exposición a otros factores de riesgo de problemas de salud mental, como el acoso escolar<sup>280</sup>. También existe evidencia de estudios longitudinales de que el capital social en la infancia amortigua el impacto de la adversidad en la primera infancia sobre los problemas de salud mental en la adolescencia<sup>281</sup>. Datos transversales recientes de la Encuesta Nacional de Comorbilidad (Suplemento para Adolescentes) en EE.UU. también sugieren que tanto el vínculo a nivel escolar como el capital social percibido en el vecindario están asociados con menor riesgo de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad en jóvenes<sup>282</sup>.

Al igual que ocurre con el capital social, la relación entre la densidad étnica y los resultados en salud mental puede no ser lineal<sup>283</sup>. Los niveles muy altos de densidad étnica (>80%) son indicativos de segregación racial<sup>283</sup>, y pueden estar relacionados con una peor salud mental para los afroamericanos y asiático-americanos en EE.UU.<sup>283</sup>, así como para algunos grupos del sur de Asia en el Reino Unido<sup>284</sup>. En este último país, se observó que el bienestar mental era peor entre personas que vivían en las comunidades más segregadas, con mayor efecto para los participantes negros e independiente de la densidad étnica<sup>285</sup>. En barrios muy segregados, el efecto amortiguador de la alta densidad étnica puede verse erosionado a medida que aumenta la exposición a otros factores de riesgo de problemas de salud mental, como exclusión social, privación, discriminación, violencia y delincuencia. Estos determinantes sociales tienden a surgir como efectos derivados de los procesos interpersonales, institucionales y estructurales y de las políticas que rigen las pautas de organización residencial<sup>286</sup>.

## Entorno físico

El entorno físico abarca el entorno construido (calidad, densidad y tipo de vivienda; diseño urbano), exposición a la contaminación (en particular contaminación atmosférica y acústica), acceso a espacios verdes y azules, y cambio climático. Consideramos el entorno físico como un posible determinante social de la salud mental porque la exposición a entornos físicos protectores o perjudiciales rara vez se distribuye aleatoriamente dentro o entre poblaciones. Más bien, la exposición está influida por muchos factores ya descritos en este documento, como posición socioeconómica, minorización y discriminación estructural en las políticas, instituciones y sistemas que rigen el acceso (in)equitativo a la vivienda, educación, empleo e ingresos<sup>287</sup>. Dada la alta correlación entre las adversidades ambientales físicas y sociales, desentrañar sus mecanismos causales sigue siendo un desafío, lo que ha llevado a dos revisiones sistemáticas realizadas en 2007<sup>288</sup> y 2018<sup>289</sup> para concluir que faltaba una investigación sólida sobre el papel del entorno físico en la salud mental, con una escasez particular de investigaciones longitudinales de alta calidad.

No obstante, cierta evidencia apoya una asociación entre salud mental y aspectos específicos del entorno físico. Por ejemplo, la investigación longitudinal sugiere que los programas de regeneración de viviendas se asocian con mejoras en la depresión, la ansiedad y los resultados generales de salud mental<sup>55,288</sup>. La desventaja de la vivienda también se asocia con una peor salud mental en la investigación longitudinal<sup>55</sup>, y puede conducir a una mayor movilidad residencial durante la infancia, que a su vez se ha asociado longitudinalmente con más problemas emocionales y de comportamiento<sup>290</sup>, depresión<sup>290</sup> y psicosis<sup>291</sup> a una edad posterior, independientemente de la desventaja material, la educación y las adversidades sociales. En otra investigación longitudinal, los niños que crecen en entornos de construcción más pobre experimentan más síntomas emocionales y problemas de conducta a la edad de 3 años<sup>292</sup>.

La exposición a algunos contaminantes del aire se ha asociado con la salud y los trastornos mentales, incluso en diseños de estudios de casos únicos (es decir, series de casos autocontrolados, diseños de casos cruzados) que controlan factores de confusión invariables en el tiempo a corto plazo<sup>293</sup>. Una revisión sistemática de los efectos de las partículas en suspensión (PM<sub>2.5</sub> o PM<sub>10</sub>, es decir, más finas que 2,5 o 10 micras de diámetro) aportó evidencia consistente de que la exposición a corto y largo plazo a PM<sub>2.5</sub> se asociaba con mayor riesgo de depresión y ansiedad, mientras que la exposición a corto plazo a PM<sub>10</sub> se asociaba con el riesgo de suicidio<sup>293</sup>. La asociación con la depresión se ha confirmado desde entonces en una revisión posterior<sup>294</sup>, y puede extenderse a otros contaminantes del aire, incluidos el ozono (O<sub>3</sub>) y el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>). Sin embargo, siguen existiendo limitaciones, como el sesgo de publicación, la falta de consideración simultánea de múltiples contaminantes y un enfoque predominantemente en el Norte Global (aunque con excepciones<sup>295</sup>). Tampoco está claro si las asociaciones observadas están mediadas por los efectos de la contaminación en la salud física, en particular sobre el neurodesarrollo en los primeros años de vida<sup>296,297</sup>. La evidencia de una revisión sistemática apoya un vínculo entre la exposición prenatal/perinatal a PM<sub>2.5</sub> y el riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia<sup>298</sup>. Los hallazgos para otros resultados de salud mental siguen siendo escasos, aunque está surgiendo evidencia de una relación entre óxido de nitrógeno y psicosis<sup>299,300</sup>.

La evidencia sobre la asociación de los espacios verdes y azules con la salud mental se basa predominantemente en medidas

heterogéneas, muestras no representativas y diseños de estudios transversales, lo que da lugar a resultados contradictorios<sup>301-304</sup>. En general, actualmente no hay suficientes datos de alta calidad que respalden esta asociación.

Crece el interés por el papel que el cambio climático puede desempeñar en la salud mental. Pueden estar implicados varios mecanismos, desde el aumento de la ansiedad o depresión por preocupaciones existenciales sobre el futuro, hasta la exposición a adversidades sociales derivadas del cambio climático, como la pérdida de empleo, inseguridad de la vivienda, desplazamientos, inseguridad alimentaria y conflictos. Aunque aún no se dispone de evidencia directa de alta calidad sobre el impacto del cambio climático en la salud mental, nuestra revisión destaca cómo las adversidades sociales que pueden producirse tras el cambio climático podrían exacerbar las desigualdades en salud mental.

## UN MARCO PREVENTIVO PARA LA SALUD MENTAL DE LA POBLACIÓN

Los enfoques preventivos son primordiales para lograr avances significativos en la reducción de la prevalencia y el impacto de los determinantes sociales que afectan negativamente la salud mental de la población. La prevención en psiquiatría abarca la mitigación o eliminación de los factores modificadores del riesgo y la potenciación de los factores de protección vinculados a los trastornos mentales<sup>305</sup>. En este caso, el objetivo es reducir la incidencia, prevalencia y recurrencia de los trastornos mentales, así como la carga que suponen para las personas, sus familias y la sociedad en general<sup>306</sup>. Dados los enormes costes directos e indirectos de los trastornos mentales para las personas y la sociedad<sup>307</sup>, existen sólidos argumentos éticos y económicos a favor de la prevención en psiquiatría<sup>308</sup>. Sin embargo, la prevención también tiene costes, algunos de ellos paradójicos, que examinamos a continuación.

Las estrategias de prevención se basan mejor en una comprensión profunda de las características epidemiológicas de la enfer-

medad en cuestión y en un modelo de causalidad que funcione, aunque no sea necesariamente perfecto<sup>309</sup>. Reconocemos que el cribado, la detección temprana y las pruebas diagnósticas son aspectos esenciales de una estrategia de prevención eficaz para las enfermedades mentales<sup>310</sup>. Mientras que otras revisiones han considerado estas herramientas clínicas con gran detalle<sup>311,312</sup>, restringimos nuestra revisión de dichas herramientas a aquellas que explícitamente pretenden intervenir sobre los determinantes sociales de la enfermedad mental.

## Marcos para la prevención

La OMS reconoce tres niveles de prevención: primaria, secundaria y terciaria (ver Tabla 1). Mientras que los dos últimos niveles de prevención son críticos para reducir la carga de los trastornos mentales mediante la intervención precoz (prevención secundaria) y la gestión continuada (prevención terciaria), las medidas en relación con los determinantes sociales entran principalmente dentro del ámbito de la prevención primaria. Por tanto, aunque en la siguiente sección repasamos brevemente la evidencia de los tres niveles, dedicamos la mayor parte de nuestra atención a la prevención primaria.

La prevención primaria se centra en evitar la aparición de trastornos mentales. Este nivel de prevención incluye estrategias universales, selectivas e indicadas, con intervenciones clasificadas en función del riesgo de las personas o subpoblaciones de desarrollar un trastorno mental.

Las estrategias de prevención universal se centran en poblaciones enteras, agnósticas al estado de riesgo. Ejemplos clásicos son la fluoración del agua potable para prevenir la caries dental, o el enriquecimiento de la harina con ácido fólico para reducir los defectos del tubo neural durante la embriogénesis<sup>313</sup>. En un contexto de salud mental, los ejemplos pueden incluir enseñar a los escolares sobre las emociones y la salud mental, o la introducción de una renta básica universal, cuyo objetivo es prevenir los trastornos

**Tabla 1** Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los enfoques preventivos de los trastornos mentales (adaptado de Fusar-Poli et al<sup>312</sup>).

Marco de salud pública	Instituto de Medicina de EE.UU.
<p><b>Prevención primaria</b> tiene como objetivo evitar la aparición (incidencia) de uno o más trastornos mentales o de ideación suicida.</p>	<p><b>Prevención universal</b> dirigida al público en general, o a toda una población cuyo mayor riesgo no ha sido identificado.</p> <p><b>Prevención selectiva</b> dirigida a individuos o subgrupos de población cuyo riesgo de desarrollar un trastorno mental es significativamente superior a la media, como demuestran los factores de riesgo biológicos, psicológicos o sociales.</p> <p><b>Prevención indicada</b> dirigida a las personas de alto riesgo que presentan signos o síntomas mínimos pero detectables que presagian un trastorno mental, o marcadores biológicos que indican predisposición a sufrir trastornos mentales, pero que no cumplen los criterios diagnósticos del trastorno en ese momento.</p>
<p><b>Prevención secundaria</b> tiene como objetivo reducir la prevalencia de casos establecidos del trastorno o enfermedad en la población (prevalencia) mediante la identificación y el tratamiento tempranos de enfermedades diagnosticables.</p>	
<p><b>Prevención terciaria</b> incluye intervenciones que reducen la discapacidad, mejoran la rehabilitación y previenen las recaídas o recidivas de la enfermedad.</p>	

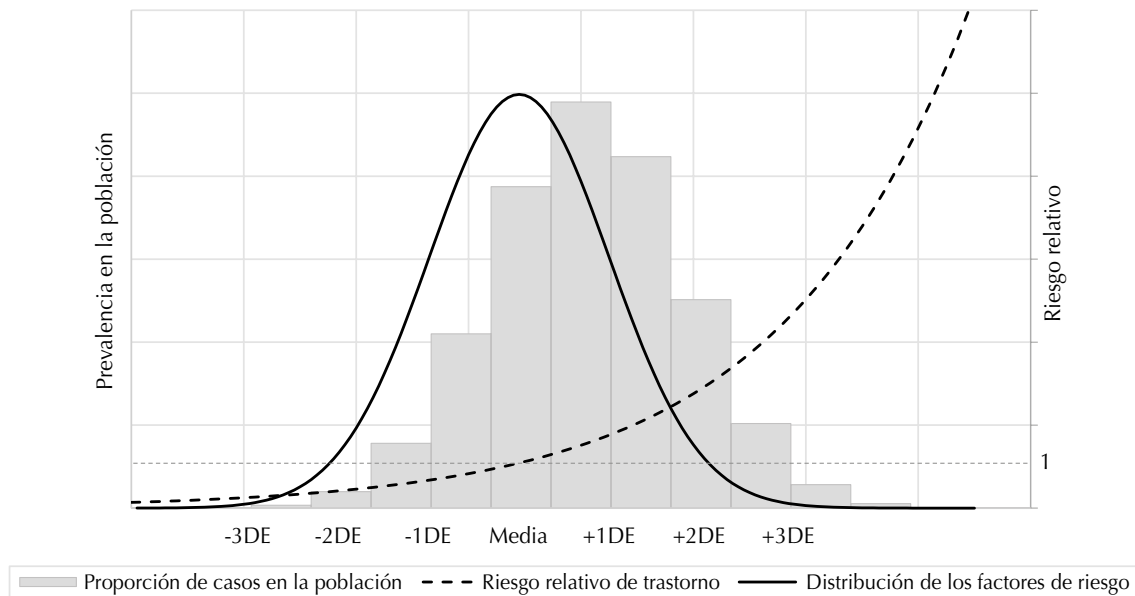


mentales, además de aportar potencialmente mayores beneficios a la sociedad. Sin embargo, los beneficios potenciales de cualquier enfoque centrado en la población deben atenuarse por el hecho de que los factores de riesgo modificables suelen estar distribuidos de forma desigual. Algunas personas corren un riesgo elevado, mientras que la mayoría tiene un riesgo inicial menor de desarrollar un trastorno. En otras palabras, la mayor parte de la carga que suponen los trastornos mentales en la población no procede de la pequeña proporción de personas con mayor riesgo, sino más bien de la proporción mucho mayor de personas con un riesgo moderado o ligeramente superior a la media. Por lo tanto, el uso de intervenciones preventivas universales tiene costes y beneficios desiguales en los distintos individuos.

G. Rose, epidemiólogo británico, analizó las implicaciones de este hecho<sup>309</sup>. Señaló que, cuando estudiamos la incidencia de una enfermedad en una única población, vemos determinantes –genéticos o ambientales– de la posición de los individuos dentro de la distribución del riesgo. Sin embargo, esto puede dejarnos ciegos ante las enormes diferencias de riesgo e incidencia de enfermedades que pueden existir entre poblaciones, aunque los determinantes individuales puedan ser similares en ambas. Estas diferencias entre poblaciones, resumidas por la media poblacional de un factor de riesgo distribuido normalmente, pueden deberse a factores distintos de los que determinan el riesgo individual dentro de esas poblaciones; el riesgo individual solo puede entenderse dentro de ese contexto más amplio. El quid del argumento de Rose es que se pueden prevenir más casos de un trastorno si se centra la atención en modificar la media de la población (u otra medida de tendencia central) para que toda la distribución del perfil de riesgo

de la población más enferma se parezca más a la de la población más sana, en lugar de centrarse en la minoría de la población con riesgo muy elevado (Figura 1). La “paradoja de la prevención” es el inconveniente potencial de esta estrategia; mientras que la prevención puede conllevar algún coste para todos –aunque solo sea una cuestión de inconveniencia–, la mayoría de los individuos recibirán poco o ningún beneficio de la intervención, aunque los beneficios para el conjunto de la población puedan ser grandes<sup>314</sup>.

Gran parte del trabajo de Rose se centraba en la salud física, en particular en las enfermedades cardiovasculares, pero creía que los mismos principios se aplicarían a los trastornos mentales. Como ejemplo, Polek et al<sup>315</sup> mostraron las implicaciones de un factor de riesgo distribuido normalmente (p. ej., la angustia mental) para la aparición de pensamientos suicidas y autolesiones no suicidas en una muestra de adolescentes y adultos jóvenes. Mientras que aquellos con valores de angustia muy altos (tres desviaciones estándar por encima de la media) tienen el mayor riesgo relativo, la mayoría de estos resultados ocurren en personas con riesgo medio, una o dos desviaciones estándar por encima de la media. Si la distribución de toda la población pudiera desplazarse hacia la izquierda, se evitarían más casos de pensamientos suicidas y de autolesiones no suicidas que si se utilizara una estrategia centrada en aquellos pocos individuos con mayor riesgo<sup>315</sup>. Aún no se han explorado todas las implicaciones de este enfoque en psiquiatría preventiva, pero hay pruebas claras de que es probable que sea un área fructífera para importantes problemas de salud mental pública, incluidos los trastornos mentales comunes<sup>316,317</sup> y las tendencias suicidas<sup>315,318</sup>. Las implicaciones se discuten cada vez más<sup>310,319</sup>, pero solo podrán apreciarse plenamente cuando los estudios de prevención a gran



**Figura 1** Relación hipotética entre un factor de riesgo distribuido normalmente, el riesgo relativo de trastorno mental y la proporción de casos en la población general. Un factor de riesgo de trastorno mental se distribuye normalmente en la población con una media hipotética y una desviación estándar, DE (curva de campana indicada por la línea negra continua). Ese factor de riesgo se asocia con un riesgo relativo hipotético de trastorno mental, indicado por la curva exponencial negra discontinua. Por conveniencia, fijamos el riesgo relativo en 1 (línea horizontal discontinua gris) en el nivel medio de exposición a ese factor de riesgo. Las barras grises indican la proporción hipotética de casos que surgen en la población. Según estas hipótesis, la mayoría de casos de trastorno en la población se producirán en quienes solo estén expuestos a niveles moderados del factor de riesgo (de la media a +2 DE por encima de la media). La pequeña proporción de la población que se encuentra más allá de +3 DE por encima de la media generará menos casos, aunque su riesgo relativo sea sustancialmente mayor. Así pues, siguiendo el argumento de G. Rose<sup>309</sup>, se pueden prevenir más casos de trastorno en una población interviniendo en niveles más bajos de exposición de la población general que dirigiéndose a los grupos de alto riesgo. Este argumento hipotético ha sido confirmado en psiquiatría (ver, por ejemplo, Polek et al<sup>315</sup>).

escala centrados en factores de riesgo comunes para múltiples resultados incluyan medidas de salud mental de forma sistemática.

A pesar de ser un firme defensor de los enfoques universales, Rose reconoció que una estrategia de prevención eficaz también debería abarcar enfoques selectivos e indicados<sup>320</sup>. Las estrategias de prevención selectiva se dirigen a individuos o subpoblaciones que presentan mayor riesgo que la población general de padecer un trastorno mental. Este riesgo puede evaluarse mediante un modelo biopsicosocial, a través de la evaluación de factores de riesgo biológicos, psicológicos o sociales de la enfermedad mental en individuos o subgrupos de población. Intervenir de este modo, sobre todo si se hace en una etapa temprana del desarrollo, puede servir para interrumpir algunas de las vías que llevan de los factores de riesgo al trastorno mental. La prevención indicada se refiere a intervenciones diseñadas para poblaciones de alto riesgo que ya han sido identificadas con sintomatología de un trastorno mental, pero cuyos síntomas están por debajo del umbral para el diagnóstico.

Es importante destacar que los distintos niveles de prevención pueden ser acumulativos, de modo que una persona puede ser a la vez el objetivo de múltiples niveles de estrategias de prevención. Esto se demuestra quizás más claramente en las escuelas, donde los denominados “sistemas de apoyo de múltiples niveles” ofrecen un enfoque gradual de la salud mental de los estudiantes, según el cual todos los estudiantes reciben intervenciones universales, y a una proporción más pequeña se les ofrecen intervenciones selectivas y/o indicadas, dependiendo del estado de riesgo<sup>321</sup>. Estos enfoques pueden adaptarse en función del contexto<sup>322</sup>.

## Priorizar la prevención primaria

Como argumentamos a lo largo de este artículo, los determinantes sociales representan algunos de los objetivos de intervención más modificables en un campo en que se ha estancado en gran medida el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades establecidas. A diferencia de otras áreas de la medicina en que los enfoques preventivos han arraigado con fuerza, en psiquiatría los enfoques preventivos no se priorizan de forma equitativa, y la mayoría de los recursos disponibles se dedican al tratamiento secundario (y terciario) de los trastornos mentales existentes (y sus consecuencias), en lugar de prevenir la aparición de nuevos trastornos<sup>323</sup>. La escasez de medidas de prevención primaria en salud mental se ha convertido en uno de los grandes retos de la salud mental global<sup>324</sup>, y es muy probable que dificulte los avances en la reducción de la incidencia, prevalencia y carga de los trastornos mentales que aquejan a la sociedad<sup>319</sup>.

## ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN QUE ABORDAN LOS DETERMINANTES SOCIALES: LA EVIDENCIA

En esta sección, utilizamos el marco preventivo presentado anteriormente para revisar la evidencia sobre la eficacia de las estrategias de prevención dirigidas a algunos de los principales determinantes sociales de la salud mental descritos con anterioridad. Nos centramos principalmente en las estrategias de prevención primaria, incluidos los enfoques universales, selectivos e indicados. También repasamos brevemente importantes estrategias de prevención secundaria y terciaria cuyo objetivo es promover la recuperación de aquellos con trastornos ya establecidos. Nos centramos en estrategias de prevención en las que creemos que la

evidencia es más sólida (resumida en la Figura 2), basándonos en revisiones sistemáticas, ensayos controlados aleatorizados (ECA) o evidencia cuasi experimental, cuando estén disponibles. Además, destacamos áreas en las que la base de evidencia es más débil, equívoca o inexistente. También llamamos la atención de los lectores sobre reseñas e informes de estrategias de prevención que tienen como objetivo promover la salud mental y reducir el malestar y los trastornos mentales<sup>312,325-327</sup>.

Creemos que las estrategias particularmente cruciales para la promoción y prevención eficaces de la salud mental pública son las que se centran en los determinantes sociales en las primeras etapas de la vida, desde la etapa prenatal hasta la infancia, niñez y adolescencia. Hay varias razones para apoyar esta idea: a) el 50% de todas las afecciones mentales comienzan antes de los 18 años<sup>19</sup>; b) muchos de los antecedentes de los trastornos mentales comienzan en una etapa temprana de la vida; c) prevenir la aparición de estos problemas en una etapa más temprana ofrece la mejor oportunidad para interrumpir la transmisión intergeneracional de relaciones cíclicas entre determinantes sociales y problemas de salud mental; d) la incidencia y prevalencia de los problemas y trastornos de salud mental entre niños y jóvenes va en aumento, lo que convierte esta cuestión en un imperativo de justicia social.

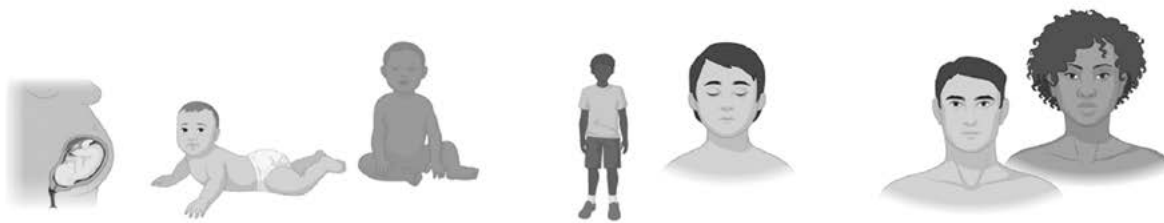
## Estrategias universales de prevención

### Intervenciones parentales

Los padres desempeñan un papel crucial en el desarrollo emocional y conductual del niño. En consecuencia, se han desarrollado muchos programas para potenciar los aspectos positivos de la influencia de los padres. Las técnicas de crianza proactivas y positivas aumentan el apego entre padres e hijos y fomentan la autoestima y la confianza, lo que reduce los problemas de conducta<sup>328,329</sup>. Los programas para padres más comunes se basan en grupos, lo que puede ser un método rentable de alcanzar sus objetivos, y duran 8-12 semanas, con sesiones de 1-2 horas semanales<sup>328,329</sup>.

La evidencia apoya sistemáticamente la eficacia de estos programas para mejorar la salud mental infantil. Por ejemplo, una revisión sistemática de 24 ensayos de intervención de programas de crianza grupales a corto plazo para niños menores de 4 años mostró que los programas tenían efectos beneficiosos sobre la salud mental y el comportamiento general de los niños, así como sobre la interacción entre padres e hijos<sup>329</sup>. Existe evidencia adicional de revisiones sistemáticas de que dos de las intervenciones más comunes para padres –el programa *Triple P*<sup>330</sup> y el programa *Años Increíbles*<sup>331</sup>– reducen el comportamiento disruptivo en este grupo de edad. Los efectos de las intervenciones parentales pueden ser más pronunciados para los síntomas externalizados que para los internalizados<sup>329</sup>, aunque también existe evidencia sólida de revisiones sistemáticas de ECA que respalda los efectos beneficiosos para estos últimos<sup>332</sup>. Un hallazgo notable de una revisión fue que el número estimado necesario para prevenir un caso de ansiedad en adolescentes era de solo 10, un número mucho menor que el de muchas intervenciones médicas comunes<sup>332</sup>. Teniendo esto en cuenta, quizá no resulte sorprendente que los análisis de costo-beneficio de los programas habituales para padres demuestren un ahorro de costos<sup>330</sup>.

Un ensayo reciente describió una intervención de crianza perinatal breve (4 sesiones de 90 minutos) centrada en compartir y comprender las funciones parentales en un modelo de crianza



		Primeros años	Infancia	De la adolescencia a la edad adulta
Determinantes sociales	Individuales y hogares	<p>Prenatales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrés y salud mental maternos</li> <li>• Complicaciones obstétricas</li> <li>• Nutrición deficiente</li> <li>• Estatus socioeconómico</li> <li>• Discriminación racial</li> <li>• Tabaquismo, alcohol y consumo de sustancias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discordia familiar</li> <li>• Hogares monoparentales</li> <li>• Hijos de madres adolescentes</li> <li>• Acoso y victimización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acoso y victimización</li> <li>• Soledad y aislamiento</li> <li>• Abandono prematuro escolar</li> <li>• Menor nivel educativo</li> <li>• Discriminación por razón de sexo y género</li> <li>• Desempleo</li> </ul>
	Entorno más amplio		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malos tratos y abandono</li> <li>• Hogar disfuncional</li> <li>• Dificultades económicas</li> <li>• Salud mental de los padres</li> <li>• Racismo</li> <li>• Discriminación estructural</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinculación a nivel escolar</li> <li>• Desplazamientos frecuentes</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Migración</li> <li>• Bajo capital social</li> <li>• Fragmentación social y densidad étnica</li> <li>• Aislamiento</li> <li>• Entorno físico (calidad, densidad y tipo de vivienda; diseño urbano)</li> <li>• Contaminación</li> <li>• Cambio climático</li> <li>• Desventaja socioeconómica</li> <li>• Delincuencia en el vecindario</li> </ul>	
Prevención primaria	Universal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Programas de visitas domiciliarias tempranas</li> <li>• Apoyo maternal prenatal y postnatal</li> <li>• Suplementos nutricionales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones escolares (p. ej., educación en salud mental, reducción de la estigmatización, fomento de la búsqueda de ayuda).</li> <li>• Formación del profesorado</li> <li>• El <i>Juego del Buen Comportamiento</i> para reducir las conductas disruptivas en el entorno escolar</li> <li>• Intervenciones parentales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones económicas directas (p. ej., <i>Oportunidades</i>)</li> <li>• Intervenciones parentales y familiares</li> </ul>
	Seleccionada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoyo maternal prenatal y postnatal</li> <li>• Programa de visitas domiciliarias tempranas para familias con bajos ingresos, madres jóvenes, aquellas aisladas socialmente o procedentes de minorías raciales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones escolares: terapia cognitivo-conductual; programas basados en la atención plena (mindfulness)</li> <li>• Intervenciones parentales (p. ej., <i>Triple P</i>; <i>Incredible Years</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones psicosociales y comunitarias para los refugiados</li> </ul>
	Indicada		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regeneración de barrios</li> <li>• Intervenciones basadas en el lugar (p. ej., el programa <i>Moving To Opportunity</i>)</li> </ul>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Servicios de detección temprana para niños y jóvenes con síntomas subumbrales y/o vulnerabilidad familiar</li> <li>• Terapia cognitivo-conductual</li> <li>• Intervenciones familiares</li> </ul>	

**Figura 2** Resumen de los determinantes sociales de la salud y los trastornos mentales y de las principales estrategias de prevención primaria.

compartida<sup>333</sup>. El objetivo de la intervención era reducir el estrés de los padres para mejorar los resultados del niño. Cuando el niño tenía 1 año, los padres en el grupo de intervención consideraron que sus hijos tenían menos emocionalidad negativa y menos síntomas de externalización, aunque estos efectos no se extendieron hasta los 2 años, 20 meses después de la finalización del programa.

Una revisión de 48 ensayos también ha demostrado que las intervenciones parentales benefician tanto a padres como a hijos, incluyendo la reducción de la depresión, ansiedad, estrés, ira y culpa en los padres, así como aumento de la confianza y satisfacción en las relaciones<sup>328</sup>. Tal vez como consecuencia, los estudios del programa de crianza *Triple P* también han demostrado que la participación está asociada con reducciones en el abuso y maltrato infantil<sup>330</sup>. Desde una perspectiva global, es tranquilizador ver que los programas para padres implementados en HIC tienen resultados positivos similares en entornos de ingresos más bajos, como en África subsahariana<sup>334</sup>.

Quedan pendientes varias cuestiones clave sobre la optimización de las intervenciones parentales, como si los efectos persisten ante la falta de intervención a largo plazo (observado en una revisión<sup>332</sup> pero no en otras<sup>328,335</sup>), la edad ideal para intervenir (con evidencia de efectos beneficiosos asociados a las intervenciones tanto en la infancia<sup>331</sup> como en la adolescencia<sup>332,336</sup>), y si deben implementarse de forma universal o en poblaciones selectivas (se ha encontrado mayor magnitud del efecto de las intervenciones parentales en familias de alto riesgo<sup>332</sup>). Otro conjunto de intervenciones relacionadas con los primeros años de vida –las visitas a domicilio durante el embarazo– se han implementado como estrategias de prevención más selectivas, que se revisan más adelante.

### **Programas escolares de salud mental**

Las escuelas son entornos potencialmente óptimos para que los profesionales de la salud pública ofrezcan programas universales de promoción y prevención de la salud mental. Se han diseñado numerosos programas de este tipo para escolares, que pueden adaptarse para ofrecer intervenciones selectivas e indicadas anidadas.

Muchos programas escolares se centran en la educación sobre salud mental, con el objetivo de educar a los jóvenes sobre la salud mental, reducir el estigma relacionado con los trastornos mentales y fomentar el comportamiento de búsqueda de ayuda<sup>337</sup>. Una reciente revisión sistemática de ECA mostró que estos programas aumentan la educación en salud mental y reducen el estigma, aunque falta evidencia sobre si estos efectos persisten a largo plazo<sup>337</sup>. Tampoco está claro si aumentan el comportamiento de búsqueda de ayuda<sup>338</sup>.

Las intervenciones escolares centradas en la reducción del comportamiento disruptivo existen desde hace muchas décadas. Una revisión general de 2011 concluyó que estos programas son eficaces para reducir los problemas de externalización<sup>339</sup>. El *Juego del Buen Comportamiento*, por ejemplo, se desarrolló en 1969, y es una actividad basada en el trabajo en equipo y diseñada para recompensar a los niños por el comportamiento pro-social y desalentar el comportamiento disruptivo<sup>340</sup>. Los ECA han demostrado que el *Juego del Buen Comportamiento* es eficaz para reducir los problemas de conducta en los niños<sup>340</sup>. Aunque se centra principalmente en la regulación del comportamiento, el programa también ayuda a la regulación emocional. Un ensayo australiano reciente demostró que el programa también disminuía los síntomas de internalización<sup>341</sup>. Sorprendentemente, en un estudio se realizó un seguimiento de estudiantes de 21/22 años que habían participado en el programa en

la escuela cuando tenían 6 años, y descubrió que los participantes tenían menos probabilidades de referir pensamientos e intentos suicidas en comparación con los controles<sup>342</sup>.

Existen varios programas escolares que se centran específicamente en la prevención de la depresión y la ansiedad. Una revisión sistemática de 2017 (actualizada en 2021) resumió la evidencia de 90 estudios de intervención<sup>343,344</sup>. La mayoría de las intervenciones se basaron en 8-12 sesiones de 45-90 minutos de terapia cognitivo-conductual (TCC), modificadas para el aula<sup>344</sup>. La revisión mostró claramente que estos programas eran eficaces para reducir los síntomas de depresión y ansiedad, aunque las magnitudes del efecto eran generalmente pequeñas<sup>343,344</sup>. A pesar de que estos programas suelen administrarse de forma universal, las magnitudes del efecto para la depresión fueron mayores en los ensayos dirigidos a poblaciones de estudiantes de mayor riesgo (es decir, enfoques selectivos e indicados)<sup>343,344</sup>. En particular, aunque las magnitudes de efecto para prevenir la depresión y la ansiedad fueron relativamente pequeñas, persistieron en el seguimiento a largo plazo<sup>343,344</sup>. Además, los autores de la revisión de 2017 señalan que incluso los efectos pequeños pueden tener grandes repercusiones en la prevención desde una perspectiva poblacional<sup>344</sup>, alineándose con el argumento de Rose. De manera relevante, una revisión de 2016 estimó que los programas de prevención universal de depresión y ansiedad impartidos en las escuelas (en su mayoría basados en TCC) prevenían el 50% de casos de un trastorno internalizante diagnosticable en los 6 a 9 meses siguientes<sup>345</sup>.

Recientemente, se han desarrollado y probado varios programas basados en la atención plena (mindfulness) para niños en edad escolar<sup>346</sup>. Los enfoques de atención plena animan a las personas a centrarse intensamente en el momento presente, con el fin de calmar las respuestas fisiológicas y reducir el estrés.

Una revisión sistemática de 2022 de 66 ECA mostró que los programas de atención plena para niños tienen éxito en la reducción de la ansiedad y el estrés (analizados como resultado combinado) y de los síntomas depresivos<sup>346</sup>, aunque las magnitudes de efectos tendieron a ser pequeñas y se limitaron a muestras selectivas en lugar de universales. Los ensayos en muestras universales no mostraron evidencia de mejora en la salud mental, a pesar de pequeñas mejoras en los resultados conductuales, la función ejecutiva y la atención. Además, no hubo efectos positivos en los estudios que incluyeron un seguimiento más allá de la conclusión del programa<sup>346</sup>.

Otro grupo de programas de salud mental basados en la escuela se centran específicamente en la prevención del suicidio. Estos programas tienden a adoptar tres formas: a) iniciativas de concienciación y educación, que buscan informar a los estudiantes sobre el comportamiento suicida para reducir el estigma y aumentar la probabilidad de que busquen ayuda; b) formación de guardianes, que trata de enseñar a estudiantes o profesores a identificar signos de tendencias suicidas y derivar a los estudiantes a los servicios apropiados; y c) programas de detección, que tratan de identificar factores de riesgo de suicidio o pensamientos suicidas, con el objetivo de derivar a las personas que resultan positivas para una evaluación y/o tratamiento adicional<sup>347,348</sup>. Varias revisiones han llegado a la conclusión de que estos programas tienen éxito en la reducción de pensamientos suicidas, incluso 12 meses después de la finalización del programa<sup>347,349</sup>. La revisión más reciente concluyó que se observan efectos similares en los intentos de suicidio, con cierta evidencia de que estos efectos pueden durar hasta 20 años<sup>348</sup>.

Como ocurre con muchas intervenciones escolares, los programas de prevención del suicidio tienen más éxito cuando son

multifacéticos<sup>347</sup>. Un ejemplo excelente es el programa *Saving and Empowering Young Lives in Europe* (SEYLE, Salvar y Empoderar Vidas Jóvenes en Europa), un ECA de prevención del suicidio implementado en 168 escuelas de 10 países<sup>350</sup>. La intervención incluía la capacitación de profesores y personal escolar como guardianes, la impartición de un programa de educación en salud mental y suicidio para los alumnos, y la detección de alumnos de alto riesgo. A los 12 meses de seguimiento, los participantes en las escuelas de intervención tenían un 50% menos de probabilidades de haber experimentado pensamientos suicidas e intentos de suicidio en las dos semanas anteriores, en comparación con los estudiantes de las escuelas de control<sup>350</sup>.

Varias revisiones han destacado que existe poca evidencia sobre la rentabilidad de los programas escolares en la prevención de problemas de salud mental<sup>337,344</sup>. Una revisión sobre la prevención de la depresión y la ansiedad en las escuelas estimó que el número necesario para prevenir un caso por cada 100 niños era de 70 estudiantes<sup>345</sup>, mientras que los autores del ensayo SEYLE concluyeron que el programa podía prevenir un intento de suicidio por cada 167 estudiantes que participaran en el programa<sup>350</sup>. Dependiendo de los recursos necesarios para estos programas, estos resultados evitados podrían representar un importante ahorro de costes. No obstante, se necesitan evaluaciones económicas rigurosas, particularmente aquellas que adopten una perspectiva a largo plazo. Una limitación adicional de la investigación sobre las intervenciones escolares es que pocos estudios han incluido la evaluación funcional; un reciente comentario argumentó que la medición de la función puede reflejar mejor el éxito, o falta del mismo, en programas cuyo objetivo es permitir que los niños prosperen<sup>351</sup>.

Por último, cabe señalar que la inmensa mayoría de los estudios realizados en este ámbito proceden de HIC, aunque la evidencia disponible sugiere que las escuelas también son un entorno adecuado para realizar intervenciones de promoción de la salud mental en LMIC<sup>322</sup>. Por otra parte, las tasas de matriculación escolar varían drásticamente de un país a otro, y no puede descartarse que los programas escolares agraven inadvertidamente las desigualdades en salud mental de quienes no pueden acceder a la educación básica. Además, recientemente ha surgido la preocupación de que algunos aspectos de las intervenciones de salud mental basadas en la escuela podrían aumentar los niveles de angustia en algunos jóvenes<sup>352</sup>. Esto requiere más investigación para que la seguridad pueda equilibrarse completamente con la demostración de eficacia.

### **Intervenciones contra la soledad**

La base de evidencia de las intervenciones preventivas que abordan la soledad para prevenir la aparición de problemas de salud mental o para reducir la gravedad o mejorar el pronóstico de trastornos mentales preexistentes es débil. Tales intervenciones podrían situarse mejor entre los enfoques universales, dado que el estigma de la soledad disuade de la adopción de intervenciones específicas, pero en realidad es posible que deban abarcar enfoques universales, selectivos e indicados. Las intervenciones en entornos contruidos para abordar la soledad y la salud mental, aunque prometedoras en términos de aceptabilidad, no han demostrado su eficacia<sup>353</sup>. Las revisiones sistemáticas de los ensayos de intervenciones que abordan la soledad no incluyen los efectos sobre la salud mental. En consecuencia, necesitamos invertir en evaluaciones que abarquen tanto la salud física como la mental<sup>354</sup>.

## **Estrategias de prevención selectiva**

### **Intervenciones económicas directas**

Dados los fuertes vínculos demostrables entre pobreza, desventaja socioeconómica y mala salud mental examinados anteriormente, las intervenciones selectivas que mejoran la posición socioeconómica de las personas podrían ser palancas políticas cruciales para mejorar la salud mental de la población. Si bien la desigualdad económica afecta principalmente a la salud de los más pobres, también está vinculada a una peor salud mental de toda la población<sup>256,355</sup>. Esto sugiere que las intervenciones que reducen la desigualdad dirigiéndose a grupos selectivos o indicados podrían incluso tener beneficios universales para la salud mental. Ya existe evidencia de que las políticas impulsadas por una economía progresista del bienestar se asocian con menos desigualdades en salud mental según las circunstancias socioeconómicas<sup>356,357</sup>. Una reciente revisión sistemática de 136 estudios mostró que el aumento de los ingresos individuales y familiares mejoraba la salud mental y el bienestar, mientras que la disminución tenía el efecto contrario<sup>49</sup>. Estos efectos eran más fuertes cuando los individuos salían de la pobreza.

Esta evidencia ha contribuido al debate sobre si los ingresos garantizados o las transferencias de efectivo tienen efectos beneficiosos sobre la salud mental. De 1974 a 1979, un experimento de ingresos anuales garantizados en la zona rural de Manitoba (Canadá) aseguraba que las familias alcanzaran al menos el 60% de lo que Statistics Canada consideraba el umbral para ser designada como familia de bajos ingresos. Las evaluaciones posteriores mostraron una reducción estadísticamente significativa de las hospitalizaciones durante el programa, principalmente relacionadas con la salud mental, y este efecto persistió durante al menos 6 años tras la finalización del programa<sup>358</sup>.

Gran parte de la investigación sobre los beneficios potenciales de los programas de transferencias de efectivo se han centrado en la salud mental de niños y adolescentes. Por ejemplo, una reciente revisión sistemática mostró evidencia causal de que la salud mental adolescente (específicamente, los problemas de internalización) mejoraba cuando sus familias salían de la pobreza<sup>359</sup>, y una revisión de los programas de prestaciones por hijos introducidos en Canadá desde 1945 mostró que tenían efectos positivos en la salud mental y el comportamiento de los niños<sup>360</sup>.

No obstante, cabe señalar que el éxito de los programas de transferencias de efectivo puede variar en función del contexto económico, género, implementación del programa y cultura local<sup>361</sup>. Por ejemplo, la revisión sistemática antes mencionada sobre los cambios en los ingresos y la salud mental halló efectos más fuertes de los programas de alivio de la pobreza sobre la salud mental en LMIC<sup>49</sup>, y otras revisiones han mostrado efectos positivos similares para los programas de transferencia de efectivo en estos contextos en adultos<sup>362</sup> y niños<sup>359,361</sup>. Estos efectos pueden ser duraderos. Por ejemplo, un programa de transferencia de efectivo en Kenia mostró que, 4 años después de la implementación del programa, los jóvenes cuyas familias participaron en el programa tenían significativamente menos síntomas depresivos<sup>363</sup>. Es posible que resultados similares se extiendan también a los entornos de bajos ingresos de HIC. Por ejemplo, un experimento natural realizado en EE.UU. investigó el papel del complemento de ingresos en la salud mental infantil tras la apertura de un casino en una reserva india americana<sup>364</sup>. Se demostró que los niños que salieron de la pobreza presentaron reducciones estadísticamente significativas en

los síntomas de trastornos de conducta y oposición desafiante en comparación con los que permanecieron en la pobreza, cayendo a los niveles observados entre niños nunca expuestos a la pobreza en la misma región<sup>364</sup>.

Algunos programas de transferencia de efectivo incluyen condiciones obligatorias para los beneficiarios. *Oportunidades*, uno de los primeros programas de transferencias monetarias condicionadas, se implantó en México y complementó los ingresos de los participantes en un 20-30% con la condición de que los niños estuvieran matriculados en la escuela y que los miembros de la familia participaran en programas de medicina preventiva y asistieran a presentaciones relacionadas con la salud. En el caso de familias que se inscribieron cuando su hijo tenía menos de 2 años, los niños tenían menos problemas de conducta cuando cumplieron 8-10 años, en comparación con los niños que se inscribieron en el programa 18 meses después<sup>365</sup>.

Los críticos de los programas de transferencias monetarias condicionadas han señalado que son de naturaleza muy paternalista, exacerbando las desigualdades de género y no resuelven los problemas estructurales que conducen a la pobreza a largo plazo<sup>366</sup>. De hecho, una revisión sistemática reveló que poner condiciones a las intervenciones monetarias puede tener efectos perjudiciales sobre la salud mental de los adolescentes en algunas subpoblaciones, en particular las niñas, para quienes las transferencias monetarias condicionadas pueden añadirse a las presiones existentes, incluidas las tareas domésticas y las responsabilidades de cuidado<sup>369</sup>.

### **Programas de visitas domiciliarias en los primeros años de vida**

A medida que se ha acumulado evidencia de los efectos del estrés perinatal en el desarrollo cerebral<sup>367</sup>, los profesionales de la salud pública han prestado más atención al apoyo de un desarrollo saludable en los primeros años de vida. Los programas de visitas domiciliarias para madres embarazadas o posparto, sus parejas y sus hijos se han dirigido a menudo a poblaciones seleccionadas con riesgo de sufrir desventajas sociales, adversidades y resultados negativos considerables para la salud. Estos grupos suelen incluir familias de bajos ingresos y madres jóvenes, solteras, socialmente aisladas o pertenecientes a minorías etno-raciales<sup>368</sup>.

Los programas de visitas domiciliarias varían en las actividades realizadas, pero el objetivo general es mejorar el ambiente del hogar para el nuevo niño. Estos programas suelen incluir aspectos de apoyo social a los nuevos padres, educación sobre el desarrollo infantil, formación informal sobre técnicas de crianza positiva (y cómo evitar conductas parentales negativas) y facilitación de la interacción madre-hijo. Esto es importante porque diferentes prácticas parentales se han asociado sistemáticamente con niveles de agresión infantil, delincuencia y funcionamiento socioemocional, y los estilos de crianza autoritarios (por ejemplo, severos) conducen a peores resultados infantiles que los enfoques disciplinados (por ejemplo, afecto equilibrado con disciplina)<sup>369</sup>. Una revisión sistemática de 34 ECA y estudios cuasi experimentales que investigó el efecto de los programas de visitas domiciliarias reveló que producían mejoras en el ambiente del hogar, particularmente en estudios que utilizaron medidas sólidas de las conductas parentales<sup>368</sup>.

Algunos ECA notables en EE.UU. han examinado intervenciones perinatales de visitas mensuales a domicilio por parte de enfermeras. Por ejemplo, en un ensayo realizado en Memphis, Tennessee, las mujeres recibieron visitas de enfermeras durante el

embarazo, inmediatamente después del parto, y varias veces hasta el segundo año de vida del niño, mientras que el grupo de control recibió la atención perinatal habitual<sup>370</sup>. A los 6 años, los hijos de las madres que recibieron las visitas de enfermería tenían menos problemas de conducta y eran menos propensos a ser agresivos. En otro ensayo realizado en una zona rural del estado de Nueva York, se aleatorizó a mujeres, con mayor riesgo de padecer problemas de salud mental debido a su posición social, a recibir visitas de enfermeras a domicilio hasta el segundo cumpleaños del niño o el tratamiento habitual<sup>371</sup>. A los 15 años, los hijos de las madres que recibieron visitas de enfermeras bebían menos alcohol y tenían menos probabilidades de participar en actividades delictivas en comparación con los niños del grupo control; esta intervención también fue muy rentable, ya que la inversión se amortizó cuando el niño cumplió 4 años. Esta intervención continuó mostrando dividendos notables en la adolescencia, a través de una menor participación en el sistema de justicia y bienestar<sup>372</sup>. Un estudio de intervención similar realizado en Australia, que también incluía visitas mensuales de enfermeras a domicilio durante los dos primeros años de vida del niño, demostró que los hijos de madres que recibieron las visitas de enfermeras tenían puntuaciones globales más bajas en el Cuestionario de Fortalezas y Dificultades, lo que indicaba menos problemas emocionales y de comportamiento<sup>373</sup>. Curiosamente, el mismo estudio mostró resultados positivos para los padres en una amplia gama de dominios, incluyendo menos hostilidad, menos conflictos entre padres e hijos, mayor bienestar y calidad de vida, y mayor autoeficacia. Aún no está claro si tales intervenciones tendrían el mismo efecto si se aplicaran de forma universal.

### **Intervenciones en el vecindario**

El vecindario puede ofrecer un nivel eficaz para prevenir trastornos mentales y promover la salud mental. No obstante, diseñar, probar e implementar intervenciones que busquen modificar los entornos sociales o físicos para mejorar la salud pública es notoriamente difícil. Por este motivo, la mayoría de las investigaciones realizadas hasta la fecha siguen siendo observacionales<sup>353,374</sup>.

El ejemplo típico de un ECA para sacar a la gente de la pobreza del vecindario es *Moving To Opportunity* (Avanzando Hacia la Oportunidad), realizado en cinco ciudades de EE.UU., en que se aleatorizó a familias de barrios de elevada pobreza a recibir vales de vivienda para trasladarse a barrios de baja pobreza<sup>375</sup>. A los 3 años de seguimiento, hubo evidencia de reducción de los síntomas de angustia y ansiedad entre los padres del grupo sujeto a la intervención, y reducción de los síntomas de depresión y ansiedad en los niños, aunque estos resultados se limitaron a los varones y a los niños más pequeños (8-13 años)<sup>375</sup>. Sin embargo, en seguimientos posteriores se han encontrado efectos diferenciales en la salud mental de los adolescentes, entre ellos, mayor riesgo de trastornos de conducta, TEPT y depresión en los niños, y menor riesgo de trastornos de conducta en las niñas en el grupo de la intervención<sup>376-378</sup>. Es probable que esto se deba a múltiples razones, pero puede incluir diferencias específicas de género en las interacciones con nuevos entornos sociales, incluidas las habilidades sociales necesarias para desenvolverse en entornos más prósperos, o las consecuencias del aumento de los traslados residenciales y escolares en la integración y el apoyo social<sup>378</sup>. Estas cuestiones ponen aún más de relieve los posibles daños no deseados que pueden derivarse de algunas formas de intervención que intentan sacar a las personas de la pobreza.

Los programas de regeneración de barrios<sup>379</sup> rara vez se han puesto a prueba. Una excepción es un ensayo aleatorizado grupal realizado en Filadelfia<sup>380</sup>, en el que se informó de disminución de los síntomas depresivos y mejora de la autoestima entre los residentes en entornos de intervención en los que una iniciativa verde se centraba en mejorar la calidad física del entorno construido mediante la plantación de árboles, la eliminación de la basura y el ajardinamiento de terrenos baldíos en entornos urbanos. Una revisión reciente de las intervenciones para promover la asequibilidad y estabilidad de la vivienda no mostró evidencia de mejores resultados de salud mental en poblaciones selectivas (en particular, personas indigentes y grupos de veteranos)<sup>381</sup>.

La escasez de evidencia para las intervenciones vecinales refleja la complejidad de llevar a cabo dichas intervenciones y sus posibles consecuencias no deseadas, a pesar de la evidencia de que la desventaja social, la fragmentación y el capital social de los barrios están significativamente relacionados con la salud mental.

### **Intervenciones públicas de salud mental para poblaciones específicas**

Varios grupos minoritarios corren mayor riesgo de presentar problemas y trastornos de salud mental, por lo que las intervenciones selectivas en estos grupos pueden ser particularmente eficaces para reducir las desigualdades en salud mental a nivel poblacional. Un ejemplo claro es la realización de intervenciones en grupos de refugiados que son vulnerables a peor salud mental. Existe evidencia de revisiones sistemáticas de ECA de que proporcionar intervenciones psicosociales a los refugiados es eficaz para reducir los síntomas de TEPT<sup>382</sup>. Resulta alentador que las intervenciones psicológicas y conductuales breves a nivel individual<sup>383</sup> o grupal<sup>384,385</sup> parecen reducir los síntomas depresivos e internalizantes en los refugiados, incluidos niños<sup>386</sup> y adolescentes<sup>384</sup>, aunque es posible que no se mantengan a largo plazo después de la intervención<sup>385</sup>, y cierta evidencia es de baja calidad<sup>386</sup>. Una revisión sistemática reciente también reveló evidencia de que las intervenciones comunitarias que proporcionan a los refugiados un mayor capital social puente y vinculante (es decir, la creación de vínculos con otras personas de la comunidad, ayudándoles a lidiar con nuevas estructuras, sistemas e instituciones) pueden ser más eficaces para reducir los síntomas de salud mental en esta población<sup>387</sup>. Sin embargo, la calidad variable y el reducido número de estudios incluidos en estas revisiones exigen que se refuerce esta prometedora base de evidencia.

También se han investigado las intervenciones selectivas en grupos etno-raciales minoritarios. En muchos contextos, la interseccionalidad con la desventaja socioeconómica significa que las intervenciones dirigidas a padres, familias o vecindarios de bajos ingresos a veces se seleccionan implícitamente en una alta proporción de personas de entornos etno-raciales minoritarios<sup>371</sup>. En general, la evidencia sugiere que estas intervenciones son efectivas para beneficiar la salud mental en diferentes grupos étnicos, incluida la mencionada intervención parental *Incredible Years* en entornos europeos<sup>388</sup> y norteamericanos<sup>389</sup>. Si bien estos estudios respaldan en cierta medida la efectividad de las intervenciones culturalmente agnósticas, también hay evidencia de que las intervenciones de salud mental culturalmente adaptadas ofrecen más beneficios en algunos grupos etno-raciales minoritarios que los tratamientos no adaptados o el tratamiento habitual<sup>390,391</sup>. Además, dado que las experiencias de discriminación y estigmatización actúan a varios

niveles como barreras para la búsqueda de ayuda en salud mental, comprender cómo se entrecruzan los factores culturales y estructurales para producir desigualdades en salud mental en los grupos etno-raciales minoritarios sigue siendo un requisito previo fundamental para desarrollar intervenciones selectivas efectivas que reduzcan estas experiencias y promuevan la salud mental<sup>392</sup>.

También hay evidencia emergente de que las intervenciones selectivas para grupos de minorías sexuales y de género pueden ser eficaces para mejorar los resultados en salud mental<sup>393</sup>. Estas incluyen intervenciones a nivel político, intervenciones familiares y la prestación de servicios coordinados de salud mental, ya que hay evidencia de efectos beneficiosos sobre la salud mental, el consumo de sustancias y la victimización por acoso entre jóvenes pertenecientes a minorías<sup>393</sup>. Otros han destacado la importancia de fomentar la competencia cultural entre los profesionales sanitarios como intervención vital para reducir las desigualdades en salud mental del colectivo LGBTQ+<sup>187</sup>. No obstante, al igual que para otros grupos minoritarios, las barreras relacionadas con la desconfianza en los proveedores de atención sanitaria representan un obstáculo (y un objetivo) adicional para mejorar el acceso oportuno a la atención y el apoyo preventivos en salud mental.

### **Estrategias de prevención indicadas**

Las estrategias indicadas para prevenir la aparición de trastornos mentales típicamente tratan de identificar a personas de alto riesgo sobre la base de una psicopatología subumbral emergente o de antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica con un deterioro funcional asociado. La aplicación de la prevención indicada se ha centrado principalmente en la prestación de atención de salud mental orientada a los jóvenes para evitar la transición al trastorno. Esto abarca desde atención secundaria especializada (p. ej., servicios de detección temprana de psicosis) hasta servicios mentales para jóvenes independientes del trastorno que adoptan modelos de estadificación clínica para prestar atención según el estadio de la enfermedad. Más recientemente, estos modelos se están repositionando como servicios integrados de atención primaria de amplio espectro para la salud mental de los jóvenes, que ofrecen prevención indicada de diversas formas innovadoras y en diversos contextos, incluido el digital, en entornos educativos, lugares de trabajo, comunidad y espacios clínicos<sup>311</sup>. Ofrecen diversas intervenciones a las poblaciones indicadas, que van desde la terapia clínica a la defensa entre iguales y las intervenciones psicosociales para promover la resiliencia, mejorar la educación en salud mental o mejorar el apoyo social. Solo algunas de estas intervenciones pretenden abordar explícitamente los determinantes sociales de la salud mental (apoyo social, soledad, acoso), normalmente como parte de un enfoque multidisciplinar.

Así como el patrón de riesgo de padecer trastornos mentales es socialmente no equitativo, también lo es la probabilidad de recibir atención clínica prestada de manera oportuna, adecuada y proporcional a las necesidades<sup>187,396</sup>. Se trata de un reto mundial impulsado por diversas cuestiones en distintos entornos, como la estigmatización, educación sanitaria, normas culturales, capacidad del sistema y desarrollo económico. Dado que las estrategias de prevención indicadas proceden predominantemente de los sistemas de atención clínica, la identificación e inclusión de poblaciones de alto riesgo está sujeta a barreras e inequidades similares. Por ejemplo, hay evidencia de que las personas de entornos socioeconómicamente desfavorecidos, inmigrantes y pertenecientes a

minorías etno-raciales están subrepresentadas en los servicios de detección temprana de la psicosis<sup>397-399</sup>, así como en los servicios de salud mental para niños y adolescentes<sup>400</sup>. Estos sesgos pueden verse agravados por los instrumentos utilizados para identificar a las personas de alto riesgo, que a menudo se desarrollan<sup>394,401</sup> y se prueban<sup>402</sup> en muestras no representativas que buscan ayuda. Estas desigualdades significan que quienes ya están expuestos a desventajas sustanciales tienen menos probabilidades de recibir la prevención indicada, y menos probabilidades de participar en la investigación que nos informa sobre qué funciona para quién, lo que convierte esta cuestión en un imperativo de justicia social<sup>403</sup>.

Además, tal y como están configuradas en la actualidad, las estrategias de prevención indicadas tienen pocas probabilidades de reducir sustancialmente la incidencia y prevalencia de los trastornos mentales, porque actualmente carecen de suficiente cobertura poblacional para hacerlo. Por ejemplo, estudios realizados en Inglaterra<sup>398</sup> y Australia<sup>399</sup> han demostrado que solo el 4-22% de las personas diagnosticadas de un primer episodio de psicosis en los servicios de intervención temprana en psicosis habían tenido contacto previo con los servicios de detección temprana antes de la aparición de la enfermedad. Esto exige soluciones de prevención indicadas transdiagnósticas de base más amplia que podrían integrarse en entornos comunitarios y escolares, como han demostrado y defendido recientemente McGorry et al<sup>311</sup>, que abordan explícitamente los determinantes sociales de la salud mental.

## Estrategias de prevención secundaria y terciaria

En esta sección presentamos un breve resumen de las intervenciones sociales existentes que tienen como objetivo optimizar diversos aspectos de la recuperación en personas con trastornos mentales establecidos.

### Prescripción social

La prescripción social, adoptada principalmente por los médicos de atención primaria, conecta a personas con trastornos mentales establecidos con fuentes de apoyo social dentro de las comunidades locales<sup>404</sup>. Algunos ejemplos son el voluntariado, la amistad y los grupos de pasatiempos<sup>405</sup>. A pesar de su popularidad, la base de evidencia va por detrás de la práctica, y los estudios actuales carecen de rigor metodológico<sup>406,407</sup>. Aunque en las revisiones sistemáticas<sup>404,408-410</sup> se han observado efectos positivos sobre diversos resultados de salud mental, la calidad de la evidencia es generalmente baja<sup>408-411</sup>, y se limita a muestras no controladas<sup>408,409,411</sup> o a subgrupos selectivos<sup>410</sup>. También hay evidencia inicial de que los grupos minoritarios están subrepresentados en la prescripción social<sup>412</sup>; factores como la financiación, el idioma y las barreras culturales pueden plantear problemas de acceso y participación.

### Intervenciones vocacionales

Dada la relación cíclica entre desventaja socioeconómica y salud mental, las intervenciones secundarias y terciarias que ayudan a las personas a reincorporarse al trabajo o a la educación deben considerarse un componente importante de las políticas públicas de salud mental. Un ejemplo de ello es el programa de *Colocación* y

*Apoyo Individual* (IPS), en el que un especialista en empleo ayuda a una persona con problemas de salud mental a buscar un empleo competitivo. Se ha demostrado consistentemente que el IPS es superior a otras formas de intervenciones vocacionales para ayudar a personas con enfermedades mentales graves a obtener y mantener un empleo competitivo<sup>413-415</sup>. Estos hallazgos se mantienen en todas las ubicaciones geográficas y en entornos con muchos y pocos recursos<sup>413</sup>, aunque el éxito y la aceptación pueden depender de la motivación y autoeficacia en la búsqueda de empleo, lo que puede introducir barreras adicionales para aquellos que ya están expuestos a mayores desventajas estructurales y sistémicas<sup>416-418</sup>. Aunque estas intervenciones pueden beneficiar a personas con otros problemas de salud mental, parecen ser más eficaces para los trastornos mentales graves<sup>419</sup>.

### Intervenciones familiares

Es bien sabido que las intervenciones familiares pueden ayudar a reducir el riesgo de recaída en personas con psicosis<sup>420,421</sup>. También parecen reducir la depresión y la ideación suicida en jóvenes<sup>422,423</sup>, aunque estos efectos podrían restringirse a los adolescentes de más edad y podrían verse afectados por el riesgo de sesgo<sup>424</sup>. Las intervenciones familiares secundarias y terciarias también pueden reducir el estrés y la depresión de los padres y mejorar las conductas parentales<sup>422,425</sup>, lo que puede ser particularmente relevante para interrumpir la transmisión intergeneracional de los riesgos familiares de padecer problemas de salud mental<sup>424</sup>. Estos efectos también se extienden a los LMIC, ya que el 65% de las intervenciones las realizan trabajadores no especializados<sup>425,426</sup>.

### Intervenciones basadas en el trauma

Los acontecimientos traumáticos contribuyen sustancialmente a las desigualdades en salud mental, como hemos destacado anteriormente. Por ello, los modelos de atención basados en el trauma han ganado terreno en la prevención secundaria y pueden ser particularmente pertinentes para la recuperación de grupos específicos, como las víctimas de violencia de género, grupos minoritarios etno-raciales, y refugiados y solicitantes de asilo con trastornos mentales establecidos. Hasta la fecha, los enfoques más comúnmente adoptados y evaluados incluyen la desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular (EMDR) y la TCC centrada en el trauma<sup>427,428</sup>. A pesar de esto, una reciente revisión sistemática<sup>429</sup>, que se centró en gran medida en los traumas interpersonales en mujeres, encontró evidencia inconsistente de que las intervenciones basadas en el trauma mejoran una serie de resultados psicológicos, incluidos los síntomas de TEPT, ansiedad y depresión. Los autores lo atribuyeron a diseños de estudio inadecuados, también observados por otras revisiones<sup>430,431</sup>, y solicitaron que se evaluaran rigurosamente tipos de trauma y resultados más amplios. Para los niños y jóvenes expuestos a traumas, las revisiones sistemáticas muestran efectos moderados para EMDR y la TCC centrada en el trauma –pero no para la TCC convencional<sup>428</sup>– en el tratamiento del TEPT<sup>428,432</sup>. La evidencia metaanalítica también demuestra una efectividad moderada de las intervenciones traumáticas para reducir los síntomas de TEPT, depresión y ansiedad en personas desplazadas en HIC<sup>382</sup> y LMIC<sup>433</sup>. Los mayores efectos se encontraron en la TCC centrada en el trauma, particularmente con amplias adaptaciones culturales<sup>434</sup>.



## RECOMENDACIONES DE ACCIÓN

En este artículo hemos destacado los gradientes sociales en la incidencia y prevalencia de la angustia psicológica y los trastornos mentales dentro y entre las poblaciones. Esta evidencia demuestra consistentemente que las personas expuestas a determinantes sociales de adversos para la salud –ya sea por pobreza, discriminación, trauma o exclusión– tienen más probabilidades de padecer mala salud mental durante su vida, así como secuelas sociales, económicas y de salud física que pueden perpetuar los ciclos de desigualdad intergeneracional en los resultados sanitarios y sociales. También hemos mostrado cómo estas desigualdades surgen a través de un conjunto más amplio de procesos y políticas estructurales que ponen en desventaja a personas y comunidades minoritarias y marginadas, a través de experiencias de discriminación interpersonal, institucional y sistémica. Estas experiencias impiden el acceso equitativo a una educación, empleo, vivienda, apoyo social y atención sanitaria adecuados, lo que posteriormente aumenta la exposición a acontecimientos vitales estresantes y al riesgo de mala salud mental.

¿Qué se puede y se debe hacer entonces? Sostenemos que la prevención primaria debe ser prioritaria para abordar y eliminar las desigualdades sociales con el fin de prevenir la aparición de trastornos mentales y reducir la carga de morbilidad psiquiátrica en la población. Hay al menos tres razones de peso para ello. En primer lugar, la igualdad es fundamental para los derechos humanos<sup>435</sup>, por lo que los esfuerzos para reducir las desigualdades sociales que afectan a la salud mental de la población son una cuestión de justicia social. En segundo lugar, dado que muchos trastornos psiquiátricos presentan tales gradientes sociales, las estrategias de prevención primaria universales, selectivas o indicadas no solo promueven una salud mental más equitativa, sino que también logran avances sustanciales en la mejora de la salud mental de poblaciones enteras. Por último, aún reconociendo la vitalidad de la prevención secundaria y terciaria en el tratamiento, la recuperación y prevención de recaídas en personas con trastornos mentales existentes, la prevención primaria debe integrarse en sistemas de atención equitativos y accesibles para toda la población. En este sentido, la paridad de la inversión en una prevención primaria efectiva representaría un beneficio para todos, para personas, poblaciones y sistemas de atención sanitaria, tanto en contextos LMIC, donde los servicios secundarios y terciarios de atención a la salud mental suelen ser extremadamente limitados, como en los contextos HIC, donde la necesidad de atención ha superado la capacidad<sup>41</sup>.

En esta sección de conclusiones, identificamos siete recomendaciones para la acción (Tabla 2), que proporcionan una hoja de ruta para que los profesionales de la salud mental, responsables políticos e investigadores mejoren la salud mental de la población y reduzcan las desigualdades en problemas de salud mental priorizando la intervención sobre los determinantes sociales.

### 1. Hacer de la justicia social un elemento central de todas las intervenciones públicas de salud mental

La justicia social se ocupa de la distribución justa (equitativa) de la riqueza, el poder, las oportunidades y los privilegios dentro de la sociedad. Ninguna sociedad es perfectamente justa. En mayor o menor medida, las diferentes sociedades tendrán diferentes niveles de equidad en el acceso a los medios económicos, sociales y políticos que permiten a los individuos o grupos definir y alcanzar

**Tabla 2** Resumen de las recomendaciones de acción para intervenir sobre los determinantes sociales para mejorar la salud mental de la población y reducir las desigualdades en los problemas de salud mental.

- Hacer de la justicia social un elemento central de todas las intervenciones públicas de salud mental.** Los problemas de salud mental se distribuyen de forma desigual entre y dentro de las poblaciones, principalmente a causa de desigualdades estructurales sistémicas. Hacer que la justicia social sea el centro de todas las intervenciones y políticas públicas de salud mental reduciría estas desigualdades.
- Invertir en intervenciones que den resultado en múltiples ámbitos.** Pocos determinantes sociales afectan únicamente a la salud mental. Invertir en intervenciones dirigidas a los principales determinantes sociales mejorará los resultados físicos, mentales y sociales de personas y comunidades. Los programas de intervención deberían medir sistemáticamente la salud mental junto con estos otros resultados.
- Invertir en intervenciones dirigidas a momentos críticos de la vida para interrumpir la transmisión intergeneracional de las desigualdades en salud mental.** La prestación de apoyo parental y familiar accesible y de buena calidad en una etapa temprana de la vida puede interrumpir la transmisión intergeneracional de las desigualdades en salud mental dentro de las familias o comunidades.
- Priorizar las intervenciones centradas en aliviar la pobreza.** Cualquier enfoque integral de salud pública para reducir la carga de la mala salud mental debe incluir esfuerzos para reducir la pobreza. La pobreza está indisolublemente ligada a la mayoría de los determinantes sociales de la salud mental, y podría considerarse una causa fundamental.
- Fortalecer la inferencia causal en la investigación sobre los determinantes sociales de la salud mental y la prevención primaria.** La mayor parte de la investigación sobre los determinantes sociales de la salud mental es observacional y suele estar sujeta a sesgos de selección y confusión. Se necesitan métodos de inferencia causal más sólidos, así como estudios observacionales y experimentales más amplios e interdisciplinarios en muestras representativas y con la potencia estadística adecuada para acelerar el progreso del conocimiento y desarrollar intervenciones primarias efectivas.
- Establecer un seguimiento longitudinal inclusivo de la salud mental de la población.** Muchos países luchan por estimar con precisión la morbilidad psiquiátrica de sus poblaciones, lo que dificulta la prestación de servicios de salud mental tanto clínicos como públicos. Las muestras suelen ser poco representativas. Un seguimiento longitudinal fiable, inclusivo y preciso de la salud mental de la población es la base esencial para una prevención eficaz.
- Garantizar la paridad entre prevención primaria, secundaria y terciaria en salud mental.** Invertir lo suficiente en prevención primaria para detener la aparición de trastornos mentales evita el sufrimiento, mejora la calidad de vida y los resultados sociales, y reduce la demanda de prevención secundaria y terciaria.

sus objetivos y resultados preferidos. La distribución equitativa (justa, imparcial) de los recursos está estrechamente relacionada, pero no siempre es idéntica a la distribución igualitaria (equilibrada, proporcional) de los recursos. Por ejemplo, en promedio, los adultos mayores (en edad de trabajar) tienden a tener ingresos más altos que los adultos más jóvenes, manteniendo todas las demás variables constantes, como resultado del conocimiento y experiencia acumulados; por lo tanto, los ingresos se distribuyen seguramente de forma desigual por edad, pero podemos optar por no considerarlo injusto.

En consecuencia, no todas las diferencias en salud mental son, *per se*, no equitativas. Los hombres son más propensos a desarrollar esquizofrenia que las mujeres<sup>198</sup>, debido potencialmente a diferencias biológicas<sup>436</sup>, pero es probable que esta diferencia no sea una cuestión de justicia social. Por el contrario, aunque la elevada

prevalencia de la depresión en mujeres también puede estar determinada en parte biológicamente<sup>437</sup>, existen pruebas sólidas de que también puede ser el resultado de una mayor exposición a la violencia interpersonal, traumas infantiles u otros factores sociales o psicológicos relacionados con el género<sup>200,437</sup>, lo que hace que las intervenciones para prevenir estas experiencias desiguales sean una cuestión reparadora de justicia social.

Consideramos que la mayoría de las diferencias sociales en la aparición y mantenimiento de los problemas de salud mental surgen de la exposición desigual a desventajas estructurales, lo que exige que los principios de la justicia social se integren en el centro de todos los esfuerzos de las políticas públicas de salud mental para prevenir los trastornos mentales. Se ha argumentado que “la labor de la justicia en su función más apremiante exige una vigilancia y atención permanentes a los determinantes sociales y económicos que agravan y refuerzan las insuficiencias en una serie de dimensiones del bienestar”<sup>75, p.78</sup>. Lógicamente, esto exige que la salud mental pública, y las políticas públicas en general, garanticen que todas las estrategias de prevención corrijan explícitamente las insuficiencias sociales, económicas, políticas y medioambientales que aumentan el riesgo de padecer trastornos mentales y dificultan la recuperación de las personas. Las estrategias y políticas de prevención que incorporan la teoría de la justicia social desde su concepción tienen más probabilidades de ser efectivas para reducir las desigualdades sociales en los trastornos mentales y modificar la distribución del riesgo en toda la población. Este enfoque requiere una cuidadosa consideración teórica y empírica de diversas cuestiones, entre ellas cómo serían unas condiciones suficientes y qué determinantes sociales deben priorizarse desde la perspectiva de la justicia social. Estas cuestiones variarán con el tiempo y en función del contexto. Por ejemplo, mientras que el alivio de la pobreza es un objetivo global que probablemente mejore la salud mental universalmente<sup>359</sup>, puede ser una cuestión más imperativa de justicia social en LMIC, donde una proporción mucho mayor de la población vive en la pobreza.

Por último, la necesidad de justicia social se aplica no solo a las estrategias y políticas para abordar los determinantes sociales de la salud, sino también a la investigación que las respalda. Nuestra revisión se ha centrado en el conjunto desproporcionado de evidencia procedente de HIC del Norte Global. Si bien hemos destacado la evidencia procedente de LMIC allí donde las hemos identificado, y aunque es probable que muchos determinantes sean similares, otros pueden ser diferentes<sup>2</sup>. La justicia social requiere tanto una inversión acelerada en más investigación de alta calidad sobre las estrategias de prevención más eficaces para los determinantes sociales en LMIC, como estrategias para contrarrestar la reproducción desigual del conocimiento concentrado en el Norte Global que las revisiones perpetúan inevitablemente.

## 2. Invertir en intervenciones que den resultado en múltiples ámbitos

La mayoría de los determinantes sociales analizados en este artículo, si no todos, se asocian a resultados adversos que van más allá del ámbito de la salud mental. Por ejemplo, la experiencia de adversidad en la infancia –un factor de riesgo fuertemente asociado con una serie de resultados negativos para la salud mental– también se asocia con una serie de resultados negativos para la salud física<sup>103</sup>, social<sup>438</sup> y educativa o laboral<sup>439</sup>. En un segundo ejemplo, comunidades enteras suelen estar expuestas a patrones cíclicos

altamente interseccionales de desventaja social<sup>2,138,374</sup>, lo que significa que sucesivas generaciones de familias pueden enfrentarse a opciones limitadas a la hora de navegar por los determinantes sociales de la salud, incluidas la desventaja socioeconómica, exclusión social, discriminación, trauma y entornos hostiles, que contribuyen simultáneamente a una mala salud física, mental y social<sup>41,45</sup>. Sin embargo, a pesar de la evidencia sustancial que respalda esta multifinalidad, el progreso en el abordaje de los determinantes sociales y sus consecuencias asociadas ha sido lento, debido en parte al pensamiento generalizado y aislado entre investigadores, profesionales y responsables de políticas.

Una mayor colaboración intersectorial y unas medidas de resultados más inclusivas pueden ayudar a avanzar en los esfuerzos de prevención, sobre todo cuando incluyen enfoques dirigidos a poblaciones enteras. En la actualidad, muchas intervenciones prometedoras dirigidas a los determinantes sociales no se evalúan desde el punto de vista de sus efectos sobre la salud mental, lo que representa una oportunidad perdida de conocer sus posibles repercusiones a nivel individual, comunitario y social<sup>440</sup>. Por ejemplo, hay una amplia gama de enfoques innovadores que se están implementando en los sectores de educación, asistencia social y justicia penal que pueden ser beneficiosos para la salud mental, pero que actualmente no se reconocen como tales debido a la ausencia de una medición formalizada de los resultados en materia de salud mental. Un enfoque ejemplar es el del Uptown Hub de Nueva York<sup>441</sup>, que ofrece un servicio comunitario para jóvenes en riesgo de verse implicados en el sistema judicial. El servicio ofrece una gama de apoyo a jóvenes de entre 14 y 24 años, que incluyen el compromiso y la permanencia en el trabajo o la educación, la participación en actividades recreativas, el apoyo psicológico y entre iguales para fomentar la resiliencia, así como otras actividades de bienestar para promover una buena salud mental y física. La evaluación de estos programas debe cuantificar y medir cuidadosamente los resultados directos e indirectos que pueden conseguir.

A la luz de estas consideraciones, recomendamos que la salud mental se mida como un resultado estándar en la evaluación de cualquier política, programa o intervención dirigida a los determinantes sociales. Si bien esto requiere una recopilación de datos adicional en el contexto de evaluaciones que pueden tener objetivos muy distintos, incluir la salud mental junto con otros resultados es cada vez más factible gracias a innovaciones como las pruebas adaptativas informatizadas<sup>442</sup>, la tecnología de detección pasiva y la vinculación de registros administrativos<sup>443</sup>. Además, el valor de dicha información mejoraría enormemente nuestra comprensión de qué enfoques son más eficaces para abordar los determinantes sociales, y cuáles podrían facilitar un verdadero progreso para mejorar la salud de la población en paralelo con otros resultados sociales (p. ej., delincuencia, educación, empleo, bienestar).

## 3. Invertir en intervenciones dirigidas a momentos críticos de la vida para interrumpir la transmisión intergeneracional de las desigualdades en salud mental

Aunque la mayoría de los trastornos mentales se manifiestan durante la adolescencia<sup>19</sup>, a menudo tienen sus raíces mucho antes en el desarrollo. Una perspectiva vital puede ayudarnos a comprender cómo la exposición a diversos determinantes sociales –que operan desde antes del nacimiento y a lo largo de la vida– afecta las probabilidades de experimentar una mala (o buena) salud mental<sup>444</sup>, o cómo puede perpetuar estos resultados a través de la transmi-

sión intergeneracional dentro de las familias o comunidades<sup>445</sup>. Al adoptar un enfoque que abarque todo un ciclo de vida, podemos desarrollar intervenciones efectivas que interrumpan la transmisión intergeneracional de adversidades acumuladas durante los periodos críticos de vulnerabilidad<sup>446</sup>.

Dada la importancia del periodo prenatal en la configuración de las trayectorias mentales, físicas y cognitivas, proporcionar un apoyo parental y familiar accesible y de buena calidad en las primeras etapas de la vida es esencial para influir en este proceso<sup>367</sup>. Anteriormente, hemos presentado evidencia de los resultados positivos de los programas de visitas domiciliarias en los primeros años de vida para madres embarazadas y posparto, con beneficios que se extienden a la infancia y adolescencia, y un enorme ahorro de costes<sup>371,373</sup>. Estas intervenciones son particularmente eficaces en grupos selectivos. Garantizar que las familias jóvenes dispongan de apoyo económico suficiente para aliviar el estrés y satisfacer sus necesidades, incluida una seguridad alimentaria y de vivienda adecuada, también justifica dirigir las intervenciones económicas directas a grupos selectivos durante periodos críticos del desarrollo infantil. Las relaciones estables y seguras, sobre todo en los primeros años de vida, parecen fundamentales para amortiguar los factores estresantes de la vida, lo que significa que las intervenciones basadas en la familia tienen un potencial enorme para prevenir la salud mental y romper los ciclos intergeneracionales de desventaja.

Las intervenciones que apoyan unas comunidades estables, seguras y cohesionadas en el entorno social más amplio también pueden ayudar a proteger a los niños del impacto de la adversidad social en la salud mental<sup>281</sup>. En el caso de los jóvenes, es probable que los entornos educativos sean ámbitos especialmente relevantes para llevar a cabo intervenciones que promuevan la salud mental durante toda la vida. Por ejemplo, las escuelas pueden fomentar habilidades socioemocionales, académicas y cognitivas, que pueden reforzar contra futuras desventajas (p. ej., desempleo). Esto podría conducir a un mejor nivel educativo y a un mayor nivel socioeconómico para interrumpir los ciclos intergeneracionales de exposición a algunas adversidades sociales que aumentan el riesgo de problemas de salud mental. Además, la aparición de muchos problemas de salud mental se produce durante la transición de la adolescencia a la edad adulta, un momento en el que hay mucho en juego para alcanzar los hitos sociales y del desarrollo. Prevenir su aparición en este periodo podría tener un profundo impacto sobre futuras trayectorias sociales y económicas<sup>447</sup>.

También hemos visto cómo algunos entornos vecinales pueden actuar como reservorios de racismo y discriminación estructurales que aumentan la probabilidad de exposición a factores estresantes a nivel individual<sup>448</sup>. La insuficiente inversión sistémica, la privación de derechos y la falta de oportunidades en esos barrios restringen la movilidad social ascendente, por lo que estas experiencias –incluidos los resultados nocivos para la salud mental– se convierten en formas intergeneracionales y sistémicas de desventaja y opresión altamente intratables. Las intervenciones eficaces de salud mental pública deben crear oportunidades para romper estos ciclos de exposición dentro de nuestras comunidades, ya que hay evidencia de que esto puede ser particularmente importante en las primeras etapas de la vida<sup>449</sup>.

#### **4. Priorizar las intervenciones centradas en aliviar la pobreza**

Cualquier enfoque integral de salud pública para reducir la carga de la mala salud mental debe incluir un enfoque de alivio de

la pobreza. La pobreza está indisolublemente ligada a la mayoría de los determinantes sociales de la salud mental, y podría considerarse una causa fundamental. Corresponde a todas las partes interesadas en el ámbito de la salud pública abogar por el alivio de la pobreza a fin de mitigar sus efectos finales nocivos y múltiples. Además de mejorar la salud mental de la población, reducir la pobreza contribuiría en gran medida a mejorar la salud física de la población, disminuir las desigualdades sociales y reducir las barreras a la justicia social, conectando así con otras recomendaciones que describimos aquí.

La pobreza tiene efectos particularmente perniciosos en los primeros años de vida, con secuelas que se extienden durante toda la vida. Los niños que crecen en la pobreza tienden a vivir vidas radicalmente distintas en comparación con los que no lo hacen. Esto comienza con su entorno inmediato, ya que los niños en situación de pobreza tienen más probabilidades de vivir en viviendas hacinadas y/o de mala calidad, y de estar expuestos a la inseguridad alimentaria y a la contaminación<sup>450</sup>. La pobreza también tiene fuertes efectos en los padres, ya que el estrés de vivir en la pobreza afecta al bienestar de los padres e introduce conflictos que influyen negativamente en los comportamientos de los padres y en la solidez de la relación padres-hijos<sup>450,451</sup>. Y lo que es peor, la pobreza está consistentemente vinculada con el maltrato y la negligencia infantil<sup>451</sup>. Los niños que viven en la pobreza tienen más probabilidades de estar expuestos a la violencia, ya sea en sus hogares o en las comunidades donde viven<sup>450</sup>. La adversidad que enfrentan los niños pobres les deja menos preparados para la escuela, ya que obtienen calificaciones más bajas en numerosos aspectos de la preparación en la edad de ingreso a la escuela, incluyendo habilidades sociales y de comportamiento, desarrollo del lenguaje y habilidades cognitivas<sup>452,453</sup>. Esto da lugar a una cascada de desarrollo social con repercusiones duraderas, ya que los niños que crecen en familias con bajos ingresos tienen menos probabilidades de rendir académicamente en todos los niveles de escolarización y es más probable que abandonen la escuela prematuramente o con calificaciones más bajas<sup>452,454</sup>. Aunque tienen más probabilidades de incorporarse pronto al mercado laboral, sus ingresos son más bajos en la edad adulta<sup>454</sup>. Más allá de los resultados educativos y económicos, vivir en la pobreza también influye en la vida social de quienes lo experimentan. Los bajos ingresos también limitan la capacidad de las personas para participar en actividades sociales, cívicas y de ocio, por lo que tienen menos posibilidades de mitigar las experiencias estresantes a través de redes sociales más amplias y un mayor apoyo y capital social<sup>455</sup>.

Dadas las numerosas vías a través de las cuales la pobreza influye en los determinantes sociales de la salud mental, de las que aquí solo se mencionan algunas, los esfuerzos por aliviar la pobreza deberían resultar en beneficios para la salud mental. Cualquier campaña de salud pública para mejorar la salud mental de la población que no aborde la pobreza tendrá pocas probabilidades de alcanzar su objetivo.

#### **5. Fortalecer la inferencia causal en la investigación sobre los determinantes sociales de la salud mental y la prevención primaria**

Hemos tratado de identificar la evidencia más sólida sobre aquellos factores sociales que contribuyen de forma más sustancial a la salud y los trastornos mentales a nivel poblacional, y señalar qué intervenciones de salud pública tienen más probabilidades de

prevenir la salud mental adversa. Aunque en algunos dominios se dispone de ECA y/o evidencia de estudios longitudinales de alta calidad, aún queda mucho por aprender sobre las vías causales entre determinantes sociales y salud mental.

Un tema común y emergente en nuestra revisión es hasta qué punto estas asociaciones surgen de mecanismos no causales como la selección genética o los factores de confusión no observados. Las estrategias de prevención efectivas dirigidas a los determinantes sociales solo mejorarán la salud mental de la población si dichos determinantes inducen un cambio en el resultado estudiado (es decir, si tienen un efecto causal sobre el resultado). Los defensores del determinismo biológico sostienen que casi todas las “exposiciones” construidas socialmente son el resultado de la selección de personas con mayor vulnerabilidad genética a los trastornos mentales en entornos sociales más adversos<sup>456</sup>. Así pues, según este paradigma, las adversidades sociales, al igual que las enfermedades mentales, se consideran simplemente una consecuencia más de las influencias genéticas. Sin embargo, aunque la selección genética puede contribuir a los patrones sociales de aparición de enfermedad<sup>457</sup>, ni los factores genéticos ni los ambientales por sí solos serán suficientes o necesarios en la etiología de los trastornos mentales. Se requiere más investigación para comprender la gran cantidad de conjuntos causales que conducen al trastorno psiquiátrico, y sus impactos relativos a nivel poblacional. Aquí proponemos que los métodos modernos de inferencia causal<sup>458</sup> se conviertan en de rigor cuando se utilicen datos observacionales para investigar los determinantes sociales de la salud mental. Además, estos métodos son tan sólidos como las medidas subyacentes, muestras y supuestos en que se basan, por lo que acelerar el uso de muestras longitudinales, bien caracterizadas y epidemiológicamente representativas –y sintetizar la experiencia y los datos del mundo académico, de la psiquiatría y la industria– debería ser una prioridad para avanzar sustancialmente en la identificación de las causas sociales sobre las que intervenir.

Nuestra revisión también plantea la necesidad de evitar el reduccionismo social. Es probable que muchos factores sociales –que operan desde rangos proximales a distales– contribuyan a la desventaja cíclica, la discriminación estructural y la salud mental. Podemos preocuparnos menos de qué causa específica (p. ej., qué tipo de abuso o negligencia, qué ámbito de privación o desigualdad) es el determinante del riesgo, y centrarnos más bien en identificar la estructura causal a través de la cual se manifiesta el riesgo, y a través de qué intervenciones holísticas son requeridas. Adoptar un marco de arquitectura causal<sup>459</sup> y basar nuestra investigación en modelos teóricos de causalidad aceleraría la comprensión de cómo, dónde y cuándo intervenir eficazmente.

Por último, muchas de las revisiones sistemáticas de las intervenciones de este artículo se vieron afectadas por observaciones sobre la baja calidad, muestras pequeñas y metodologías heterogéneas, mientras que se han realizado muy pocos ECA de intervenciones sociales complejas. Podría decirse que el panorama de la financiación en torno a estas cuestiones necesita una transformación. Muchos estudios observacionales pequeños y de baja calidad dificultan la síntesis de evidencia fiable sobre qué funciona y para quién<sup>460</sup>. Las colaboraciones más amplias, ambiciosas, interdisciplinarias y multisectoriales que intentan abordar una gran idea mediante la triangulación de evidencia de alta calidad, incluyendo paradigmas experimentales –aunque sean más difíciles, costosas y arriesgadas– podrían ayudar a transformar nuestra comprensión de las estrategias de prevención primaria que mejoran la salud de la población en múltiples dominios.

## 6. Establecer un seguimiento longitudinal inclusivo de la salud mental de la población

La psiquiatría tiene una fascinación duradera por los determinantes de la salud mental a través de trastornos y dimensiones que todavía se basan en la interpretación fenomenológica. Esto es válido tanto para la psiquiatría clínica como para la epidemiología psiquiátrica. Pero la piedra angular de ambos enfoques es la necesidad de contar. El seguimiento preciso de la incidencia y prevalencia de los trastornos mentales, así como la distribución de la sintomatología subyacente, en la población en el curso del tiempo, sirve al menos para dos propósitos cruciales. En primer lugar, establece la necesidad básica de tratamiento clínico en una población, a partir de la cual pueden asignarse los recursos apropiados para la prevención secundaria y terciaria. En segundo lugar, permite cuantificar empíricamente los beneficios potenciales en salud mental de la población que podrían lograrse mediante el despliegue efectivo de estrategias de prevención primaria universales, selectivas e indicadas.

Muchos países luchan para realizar un seguimiento básico de la carga de morbilidad psiquiátrica en sus poblaciones<sup>461</sup>, lo que dificulta la prestación de servicios de salud mental tanto clínicos como públicos. En entornos LMIC, las razones de esto pueden ser evidentes, ya que la escasez de recursos puede significar la priorización política de otras cuestiones vitales. Revisiones recientes han puesto de relieve la brecha de evidencia existente en las estimaciones de incidencia y prevalencia de los trastornos psiquiátricos entre los entornos HIC y LMIC<sup>462</sup>. En entornos HIC, a veces sorprende la falta de datos rutinarios sobre la morbilidad psiquiátrica de la población. En Inglaterra, por ejemplo, aunque el Sistema Nacional de Salud recoge datos rutinarios de contacto de los servicios de salud mental con fines de planificación, es difícil obtener estimaciones fiables de la incidencia y prevalencia a partir de muestras de personas que buscan ayuda y que a menudo carecen de datos de evaluación validados sobre psicopatología. Incluso en países con registros de enfermedades bien establecidos, como Dinamarca, Suecia o Finlandia, la incidencia se basa en el contacto con servicios secundarios de salud mental, por lo que puede ser menos útil para algunas afecciones psiquiátricas, como depresión y ansiedad. Las estimaciones de prevalencia a partir de datos de encuestas, aunque se basan más en la población, suelen extraerse de muestras más pequeñas, lo que limita las inferencias que pueden hacerse sobre la morbilidad psiquiátrica en diferentes subgrupos. Por último, todos los métodos de seguimiento de la salud mental de la población se verán afectados en mayor o menor medida por un muestreo no representativo, ya sea debido a sesgos en la detección de casos o en la búsqueda de ayuda.

Para responder eficazmente en los niveles primario, secundario y terciario de prevención, se necesitan paradigmas modernos de seguimiento longitudinal fiable, inclusivo y preciso de la salud mental de la población a escala. En el contexto de los determinantes sociales, es particularmente vital que se incluyan muestras representativas y bien ponderadas de personas socialmente desfavorecidas y pertenecientes a minorías. En muchos contextos, esto podría lograrse mediante un mejor registro rutinario de los datos de salud mental y el uso de plataformas de gestión de datos armonizadas que aprovechen los avances tecnológicos en materia de seguridad de datos y vinculación con datos clínicos y de salud de la población, de las que ya existen algunos ejemplos<sup>463</sup>.

## 7. Garantizar la paridad entre prevención primaria, secundaria y terciaria en salud mental

Los responsables políticos de todo el mundo deberían examinar detenidamente la necesidad de la prevención primaria en salud mental. Las ventajas de esta prevención son evidentes en términos de mejora de la calidad de vida, funcionamiento social y participación laboral, y reducción de los suicidios. Estos enfoques se han esbozado en este documento, y abarcan la creación de entornos en los que las personas (en particular los miembros de grupos marginales) sepan dónde acceder a un apoyo temprano después de un acontecimiento adverso de la vida o cuando se enfrentan a dificultades crónicas, tengan oportunidades de conexión social, y reciban apoyo para funcionar de manera óptima en sus roles laborales, familiares y sociales. Como principio general, también es importante abordar la menor aceptación de las intervenciones en los grupos socialmente desfavorecidos<sup>464</sup>. Más allá de esto, la ambición social última es lograr la prevención primordial, es decir, prevenir la aparición de factores de riesgo de trastornos mentales y tendencias suicidas. La responsabilidad de esto queda fuera de las competencias de la sanidad pública y depende de los sistemas sociales que generan las condiciones socioeconómicas y culturales que promueven la salud mental y el bienestar de la población.

También hay razones de peso para que la inversión en la prevención primaria de las enfermedades mentales sea equiparable con la que se destina a la prevención secundaria y terciaria. Los determinantes sociales que hemos descrito anteriormente contribuyen en general a la aparición, gravedad y pronóstico de los trastornos mentales. Por lo tanto, cualquier esfuerzo por detener la progresión de los trastornos mentales (implementado como prevención secundaria y terciaria) fracasará cuando no existan las condiciones necesarias para la prevención primaria.

## CONCLUSIONES

En esta revisión, hemos destacado los principales determinantes sociales que generan y sostienen las desigualdades intergeneracionales en el riesgo y mantenimiento de los problemas y trastornos de salud mental. Aunque se requiere evidencia causal más sólida para algunos determinantes, hemos demostrado que una variedad de estrategias de prevención primaria para aliviar las desigualdades sociales, que a menudo tienen su origen en los primeros años de vida, pueden ser eficaces para reducir la carga poblacional de problemas de salud mental potencialmente para toda la vida que suelen surgir en la adolescencia.

Es probable que diversas formas de discriminación y minorización, incluido el racismo estructural, agraven las desigualdades sociales intergeneracionales en materia de salud mental. Hemos esbozado siete recomendaciones en torno a la justicia social que los responsables políticos, médicos y profesionales clínicos están invitados a adoptar para avanzar en los esfuerzos por intervenir en los determinantes sociales modificables que ponen a las poblaciones en peligro de padecer una mala salud mental.

## AGRADECIMIENTOS

J.B. Kirkbride agradece la financiación de un Premio Colaborativo de Wellcome Trust (nº 222499/Z/21/Z); J. Dykxhoorn del National Institute for Health and Care Research (NIHR) del Reino

Unido (beca avanzada, NIHR302266); P.B. Jones de una beca del programa de NIHR para investigación aplicada (nº 061620003). J.B. Kirkbride, J. Dykxhoorn, A. Pitman y T. Wright también reciben financiación del NIHR University College London Hospitals Biomedical Research Centre. J.B. Kirkbride y A. Pitman también cuentan con el apoyo de una beca de investigación e innovación del Reino Unido (nº ES/S004440/1). T. Steare está financiado por una beca de Wellcome Trust, y T. Wright por una beca del Economic and Social Research Council del Reino Unido. Las opiniones expresadas en este artículo son las de los autores y no necesariamente las de los organismos financiadores. Los autores desean dar las gracias a M. Kingsbury, D.-L. Blair, H. Eccles, S. Semchishen, D. Lemaire, I. Obeegadoo y F. Solmi por facilitar información de referencia durante la redacción del manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Taking action on the social determinants of health. [www.who.int/westernpacific/activities](http://www.who.int/westernpacific/activities).
2. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
3. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
4. Global Burden of Disease 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.
5. Powers M, Faden RR. Social justice: the moral foundations of public health and health policy. Oxford: Oxford University Press, 2006.
6. Gandal MJ, Geschwind DH. Polygenicity in psychiatry – like it or not, we have to understand it. *Biol Psychiatry* 2021;89:2-4.
7. Ferrari F, Villa RF. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol Neurobiol* 2017;54:4847-65.
8. Kambeitz-Ilankovic L, Koutsouleris N, Uptegrove R. The potential of precision psychiatry: what is in reach? *Br J Psychiatry* 2022;220:175-8.
9. Howes OD, Baxter L. The drug treatment deadlock in psychiatry and the route forward. *World Psychiatry* 2023;22:2-3.
10. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27:58-72.
11. 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.
12. United Nations. Sustainable development goals. [www.un.org/sustainabledevelopment](http://www.un.org/sustainabledevelopment).
13. Pescosolido BA, Halpern-Manners A, Luo L et al. Trends in public stigma of mental illness in the US, 1996-2018. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2140202.
14. Henderson C, Potts L, Robinson EJ. Mental illness stigma after a decade of Time to Change England: inequalities as targets for further improvement. *Eur J Public Health* 2020;30:497-503.
15. NHS Digital. Mental health services monthly statistics dashboard. <https://digital.nhs.uk>.
16. NHS England. NHS mental health dashboard. [www.england.nhs.uk](http://www.england.nhs.uk).
17. Moitra M, Santomauro D, Collins PY et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000-2019: a systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *PLoS Med* 2022;19:e1003901.
18. World Health Organization. Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization, 2021.
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. Lipson SK, Lattie EG, Eisenberg D. Increased rates of mental health service utilization by U.S. college students: 10-year population-level trends (2007-2017). *Psychiatr Serv* 2019;70:60-3.
21. Keyes KM, Gary D, O'Malley PM et al. Recent increases in depressive symptoms among US adolescents: trends from 1991 to 2018. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:987-96.
22. Twenge JM, Cooper AB, Joiner TE et al. Age, period, and cohort trends in mood disorder indicators and suicide-related outcomes in a nationally representative dataset, 2005-2017. *J Abnorm Psychol* 2019;128:185-99.

23. Wiens K, Bhattarai A, Pedram P et al. A growing need for youth mental health services in Canada: examining trends in youth mental health from 2011 to 2018. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e115.
24. Castelpietra G, Knudsen AKS, Agardh EE et al. The burden of mental disorders, substance use disorders and self-harm among young people in Europe, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Reg Health Eur* 2022;16:100341.
25. Hazo JB, Costemalle V. Spring 2020 lockdown: an increase in depressive syndromes, especially among 15-24 year olds results from the 1st wave of the EpiCov Survey and comparison with the European Health Surveys (EHIS) of 2014 and 2019. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr>.
26. Thorisdottir IE, Asgeirsdottir BB, Sigurvinsdottir R et al. The increase in symptoms of anxiety and depressed mood among Icelandic adolescents: time trend between 2006 and 2016. *Eur J Public Health* 2017;27:856-61.
27. Australian Bureau of Statistics. First insights from the National Study of Mental Health and Wellbeing, 2020-21. Belconnen: Australian Bureau of Statistics, 2021.
28. McGorry PD. About 40 per cent of young Australians have experienced mental illness – and it's high time we do something about it. ABC News, August 4, 2022.
29. Burn-Murdoch J. Smartphones and social media are destroying children's mental health. *Financial Times*, March 10, 2023.
30. Wiens K, Bhattarai A, Pedram P et al. A growing need for youth mental health services in Canada: examining trends in youth mental health from 2011 to 2018. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e115.
31. Gimbrone C, Bates LM, Prins SJ et al. The politics of depression: diverging trends in internalizing symptoms among US adolescents by political beliefs. *SSM Ment Health* 2022;2:100043.
32. Gruzca RA, Krueger RF, Agrawal A et al. Declines in prevalence of adolescent substance use disorders and delinquent behaviors in the USA: a unitary trend? *Psychol Med* 2018;48:1494-503.
33. Ng Fat L, Shelton N, Cable N. Investigating the growing trend of non-drinking among young people; analysis of repeated cross-sectional surveys in England 2005-2015. *BMC Public Health* 2018;18:1090.
34. Sun Y, Wu Y, Fan S et al. Comparison of mental health symptoms before and during the covid-19 pandemic: evidence from a systematic review and metaanalysis of 134 cohorts. *BMJ* 2023;380:e074224.
35. ten Have M, Tuithof M, van Dorsselaer S et al. Prevalence and trends of common mental disorders from 2007-2009 to 2019-2022: results from the Netherlands Mental health Survey and Incidence Studies (NEMESIS), including comparison of prevalence rates before vs. during the COVID-19 pandemic. *World Psychiatry* 2023;22:275-85.
36. Fancourt D, Steptoe A, Bu F. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:141-9.
37. Borrescio-Higa F, Valenzuela P. Gender inequality and mental health during the COVID-19 pandemic. *Int J Public Health* 2021;66:1604220.
38. Niedzwiedz CL, Green MJ, Benzeval M et al. Mental health and health behaviours before and during the initial phase of the COVID-19 lockdown: longitudinal analyses of the UK Household Longitudinal Study. *J Epidemiol Community Health* 2020;75:224-31.
39. Akre ER, Anderson A, Stojanovski K et al. Depression, anxiety, and alcohol use among LGBTQ+ people during the COVID-19 pandemic. *Am J Public Health* 2021;111:1610-9.
40. Mengesha Z, Alloun E, Weber D et al. "Lived the pandemic twice": a scoping review of the unequal impact of the COVID-19 pandemic on asylum seekers and undocumented migrants. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:6624.
41. Vereeken S, Peckham E, Gilbody S. Can we better understand severe mental illness through the lens of Syndemics? *Front Psychiatry* 2023;13:1092964.
42. Lund C, Breen A, Flisher AJ et al. Poverty and common mental disorders in low and middle income countries: a systematic review. *Soc Sci Med* 2010;71:517-28.
43. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the Sustainable Development Goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
44. Allen J, Balfour R, Bell R et al. Social determinants of mental health. *Int Rev Psychiatry* 2014;26:392-407.
45. Kivimäki M, Batty GD, Pentti J et al. Association between socioeconomic status and the development of mental and physical health conditions in adulthood: a multi-cohort study. *Lancet Public Health* 2020;5:e140-9.
46. Link BG, Phelan J. Social conditions as fundamental causes of disease. *J Health Soc Behav* 1995;35:80-94.
47. Fryers T, Melzer D, Jenkins R. Social inequalities and the common mental disorders – A systematic review of the evidence. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38:229-37.
48. Esch P, Bocquet V, Pull C et al. The downward spiral of mental disorders and educational attainment: a systematic review on early school leaving. *BMC Psychiatry* 2014;14:237.
49. Thomson RM, Igelström E, Purba AK et al. How do income changes impact on mental health and wellbeing for working-age adults? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2022;7:e515-28.
50. Guan N, Guariglia A, Moore P et al. Financial stress and depression in adults: a systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0264041.
51. Miller KK, Watson R, Eisenberg M. The intersection of family acceptance and religion on the mental health of LGBTQ youth. *Ann LGBTQ Public Health* 2020;1:27-42.
52. Kim TJ, von dem Knesebeck O. Perceived job insecurity, unemployment and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89:561-73.
53. Utzet M, Valero E, Mosquera I et al. Employment precariousness and mental health – Understanding a complex reality: a systematic review. *Int J Occup Med Environ Health* 2020;33:569-98.
54. Pourmotabbed A, Moradi S, Babaei A et al. Food insecurity and mental health: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2020;23:1778-90.
55. Singh A, Daniel L, Baker E et al. Housing disadvantage and poor mental health: a systematic review. *Am J Prev Med* 2019;57:262-72.
56. Rohde N, Tang KK, Osberg L et al. The effect of economic insecurity on mental health: recent evidence from Australian panel data. *Soc Sci Med* 2016;151:250-8.
57. Kopasker D, Montagna C, Bender KA. Economic insecurity: a socioeconomic determinant of mental health. *SSM Popul Health* 2018;6:184-94.
58. Lund C, Cois A. Simultaneous social causation and social drift: longitudinal analysis of depression and poverty in South Africa. *J Affect Disord* 2018;229:396-402.
59. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. *Soc Sci Med* 2013;90:24-31.
60. Russell AE, Ford T, Williams R et al. The association between socioeconomic disadvantage and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Child Psychiatry Hum Dev* 2016;47:440-58.
61. Hakulinen C, Webb RT, Pedersen CB et al. Association between parental income during childhood and risk of schizophrenia later in life. *JAMA Psychiatry* 2020;77:17-24.
62. Byrne M, Agerbo E, Eaton WW et al. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia – a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:87-96.
63. Fitzsimons E, Goodman A, Kelly E et al. Poverty dynamics and parental mental health: determinants of childhood mental health in the UK. *Soc Sci Med* 2017;175:43-51.
64. Ridley MW, Rao G, Schilbach F et al. Poverty, depression, and anxiety: causal evidence and mechanisms. *Science* 2020;370:eaay0214.
65. Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: the story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:213-6.
66. Lorant V, De Gelder R, Kapadia D et al. Socioeconomic inequalities in suicide in Europe: the widening gap. *Br J Psychiatry* 2018;212:356-61.
67. Lorant V, Kapadia D, Perelman J. Socioeconomic disparities in suicide: causation or confounding? *PLoS One* 2021;16:e0243895.
68. Davies C, Segre G, Estradé A et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:399-410.
69. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:2296-335.
70. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Systemic influences on outcomes in pregnancy and childbirth. In: Backes EP, Scrimshaw SC (eds). *Birth settings in America: outcomes, quality, access, and choice*. Washington: National Academies Press, 2020:113-44.
71. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;117:26-64.
72. Kingsbury M, Weeks M, MacKinnon N et al. Stressful life events during pregnancy and offspring depression: evidence from a prospective cohort study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;55:709-16.e2.
73. Manzari N, Matvienko-Sikar K, Baldoni F et al. Prenatal maternal stress and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:1299-309.
74. Friel C, Leyland AH, Anderson JJ et al. Prenatal vitamins and the risk of offspring autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:2558.
75. van den Broek T, Fleischmann M. Prenatal famine exposure and mental health in later midlife. *Aging Ment Health* 2019;23:166-70.

76. Collet OA, Heude B, Forhan A et al. Prenatal diet and children's trajectories of anxiety and depression symptoms from 3 to 8 years: the EDEN mother-child cohort. *J Nutr* 2021;151:162-9.
77. Galera C, Heude B, Forhan A et al. Prenatal diet and children's trajectories of hyperactivity-inattention and conduct problems from 3 to 8 years: the EDEN mother-child cohort. *J Child Psychol Psychiatry* 2018;59:1003-11.
78. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001;56:367-71.
79. Arathimos R, Ronaldson A, Howe LJ et al. Vitamin D and the risk of treatment-resistant and atypical depression: a Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry* 2021;11:561.
80. Mulugeta A, Lumsden A, Hyppönen E. Relationship between serum 25(OH) D and depression: causal evidence from a bi-directional Mendelian randomization study. *Nutrients* 2020;13:109.
81. Liu D, Meng X, Tian Q et al. Vitamin D and multiple health outcomes: an umbrella review of observational studies, randomized controlled trials, and Mendelian randomization studies. *Adv Nutr* 2022;13:1044-62.
82. Taylor AE, Burgess S, Ware JJ et al. Investigating causality in the association between 25(OH)D and schizophrenia. *Sci Rep* 2016;6:26496.
83. Najman JM, Plotnikova M, Williams GM et al. Maternal depression and family adversity: linked pathways to offspring depression? *J Psychiatr Res* 2017;88:97-104.
84. Simanek AM, Meier HCS. Association between prenatal exposure to maternal infection and offspring mood disorders: a review of the literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2015;45:325-64.
85. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
86. Boots A, Wieggersma AM, Vali Y et al. Shaping the risk for late-life neurodegenerative disease: a systematic review on prenatal risk factors for Alzheimer's disease-related volumetric brain biomarkers. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;146:105019.
87. Liu Y, Heron J, Hickman M et al. Prenatal stress and offspring depression in adulthood: the mediating role of childhood trauma. *J Affect Disord* 2022;297:45-52.
88. Lipner E, Murphy SK, Ellman LM. Prenatal maternal stress and the cascade of risk to schizophrenia spectrum disorders in offspring. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:99.
89. McLaughlin KA. Future directions in childhood adversity and youth psychopathology. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016;45:361-82.
90. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
91. Lacey RE, Minnis H. Practitioner review: Twenty years of research with adverse childhood experience scores – Advantages, disadvantages and applications to practice. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:116-30.
92. McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ et al. Childhood adversities and first onset of psychiatric disorders in a national sample of US adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1151-60.
93. Bruffaerts R, Demyttenaere K, Borges G et al. Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *Br J Psychiatry* 2010;197:20-7.
94. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197:378-85.
95. Dunn VJ, Abbott RA, Croudace TJ et al. Profiles of family-focused adverse experiences through childhood and early adolescence: the ROOTS project a community investigation of adolescent mental health. *BMC Psychiatry* 2011;11:109.
96. Centres for Disease Control and Prevention. Preventing adverse childhood experiences (ACEs): leveraging the best available evidence. Atlanta: National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, 2019.
97. Liming KW. Examining the differing effects of economic hardship and poor maternal wellbeing on cumulative exposure to adverse childhood experiences. *J Child Adolesc Trauma* 2019;12:307-21.
98. Stith SM, Liu T, Davies LC et al. Risk factors in child maltreatment: a meta-analytic review of the literature. *Aggress Violent Behav* 2009;14:13-29.
99. Finkelhor D, Ormrod RK, Turner HA. Polyvictimization and trauma in a national longitudinal cohort. *Dev Psychopathol* 2007;19:149-66.
100. Madigan S, Deneault A-A, Racine N et al. Adverse childhood experiences: a meta-analysis of prevalence and moderators among half a million adults in 206 studies. *World Psychiatry* 2023;22:463-71.
101. Radford A, Toombs E, Zugic K et al. Examining adverse childhood experiences (ACEs) within Indigenous populations: a systematic review. *J Child Adolesc Trauma* 2022;15:401-21.
102. Scott KM, McLaughlin KA, Smith DAR et al. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *Br J Psychiatry* 2012;200:469-75.
103. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e356-66.
104. Reuben A, Moffitt TE, Caspi A et al. Lest we forget: comparing retrospective and prospective assessments of adverse childhood experiences in the prediction of adult health. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:1103-12.
105. Shanahan L, Copeland WE, Costello EJ et al. Child-, adolescent- and young adult-onset depressions: differential risk factors in development? *Psychol Med* 2011;41:2265-74.
106. Baldwin JR, Reuben A, Newbury JB et al. Agreement between prospective and retrospective measures of childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:584-93.
107. Baldwin JR, Caspi A, Meehan AJ et al. Population vs individual prediction of poor health from results of adverse childhood experiences screening. *JAMA Pediatr* 2021;175:385-93.
108. Gondek D, Howe LD, Gilbert R et al. Association of interparental violence and maternal depression with depression among adolescents at the population and individual level. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231175.
109. Ødegaard Ø. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1932;7(Suppl. 4):1-206.
110. Selten JP, Van Der Ven E, Termorshuizen F. Migration and psychosis: a metaanalysis of incidence studies. *Psychol Med* 2020;50:303-13.
111. Dykxhoorn J, Hollander AC, Lewis G et al. Risk of schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorders by migrant status, region of origin, and age-at-migration: a national cohort study of 1.8 million people. *Psychol Med* 2018;49:2354-63.
112. Hollander AC, Dal H, Lewis G et al. Refugee migration and risk of schizophrenia and other non-affective psychoses: cohort study of 1.3 million people in Sweden. *BMJ* 2016;352:i1030.
113. Brandt L, Henssler J, Müller M et al. Risk of psychosis among refugees: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1133-40.
114. Blackmore R, Boyle JA, Fazel M et al. The prevalence of mental illness in refugees and asylum seekers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17:e1003337.
115. Harris S, Dykxhoorn J, Hollander AC et al. Substance use disorders in refugee and migrant groups in Sweden: a nationwide cohort study of 1.2 million people. *PLoS Med* 2019;16:e1002944.
116. Hollander AC, Pitman A, Sjöqvist H et al. Suicide risk among refugees compared with non-refugee migrants and the Swedish-born majority population. *Br J Psychiatry* 2020;217:686-92.
117. Salas-Wright CP, Vaughn MG, Clark TT et al. Substance use disorders among first- and second-generation immigrant adults in the United States: evidence of an immigrant paradox? *J Stud Alcohol Drugs* 2014;75:958-67.
118. Henkelmann JR, de Best S, Deckers C et al. Anxiety, depression and post-traumatic stress disorder in refugees resettling in high-income countries: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open* 2020;6:e68.
119. Anderson KK, Edwards J. Age at migration and the risk of psychotic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:410-20.
120. Morgan C, Hutchinson G. The social determinants of psychosis in migrant and ethnic minority populations: a public health tragedy. *Psychol Med* 2010;40:705-9.
121. Close C, Kouvonen A, Bosqui T et al. The mental health and wellbeing of first generation migrants: a systematic-narrative review of reviews. *Global Health* 2016;12:47.
122. Steel JL, Dunlavy AC, Harding CE et al. The psychological consequences of pre-emigration trauma and post-migration stress in refugees and immigrants from Africa. *J Immigr Minor Health* 2017;19:523-32.
123. Tinghög P, Malm A, Arwidson C et al. Prevalence of mental ill health, traumas and postmigration stress among refugees from Syria resettled in Sweden after 2011: a population-based survey. *BMJ Open* 2017;7:e018899.
124. Hvidtfeldt C, Petersen JH, Norredam M. Waiting for family reunification and the risk of mental disorders among refugee fathers: a 24-year longitudinal cohort study from Denmark. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:1061-72.
125. Dykxhoorn J, Hollander AC, Lewis G et al. Family networks during migration and risk of non-affective psychosis: a population-based cohort study. *Schizophr Res* 2019;208:268-75.
126. Marie N, Ana GL, Niels K et al. Risk of mental disorders in family reunification migrants and native Danes: a register-based historically prospective cohort study. *Int J Public Health* 2010;55:413-9.



127. de Silva U, Glover N, Katona C. Prevalence of complex post-traumatic stress disorder in refugees and asylum seekers: systematic review. *BJPsych Open* 2021;7:e194.
128. Oduola S, Dykxhoorn J. Triple trauma, double uncertainty, and a singular imperative to address the mental health crises within asylum-seekers and refugees system: a commentary on Hvidtfeldt et al. (2021). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:2157-9.
129. Torres L, Driscoll MW, Voell M. Discrimination, acculturation, acculturative stress, and Latino psychological distress: a moderated mediational model. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 2012;18:17-25.
130. Cicognani E, Sonn CC, Albanesi C et al. Acculturation, social exclusion and resistance: experiences of young Moroccans in Italy. *Int J Intercult Relat* 2018;66:108-18.
131. Foverskov E, White JS, Norredam M et al. Neighbourhood socioeconomic disadvantage and psychiatric disorders among refugees: a population-based, quasi-experimental study in Denmark. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:711-21.
132. Cantor-Graae E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric disorders related to foreign migration. *JAMA Psychiatry* 2013;70:427-35.
133. Salas-Wright CP, Kagotho N, Vaughn MG. Mood, anxiety, and personality disorders among first and second-generation immigrants to the United States. *Psychiatry Res* 2014;220:1028-36.
134. Kirkbride J, Jones PB. The mental ill-health of people who migrate, and their descendants: risk factors, associated disability and wider consequences. London: Government Office for Science, 2010.
135. Oxman-Martinez J, Rummens AJ, Moreau J et al. Perceived ethnic discrimination and social exclusion: newcomer immigrant children in Canada. *Am J Orthopsychiatry* 2012;82:376-88.
136. Neumann R, Moy P. You're (not) welcome: the impact of symbolic boundaries, intergroup contact, and experiences with discrimination on immigration attitudes. *Am Behav Sci* 2018;62:458-77.
137. Pascoe EA, Richman LS. Perceived discrimination and health: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 2009;135:531-54.
138. Viruell-Fuentes EA, Miranda PY, Abdulrahim S. More than culture: structural racism, intersectionality theory, and immigrant health. *Soc Sci Med* 2012;75:2099-106.
139. Jannesari S, Hatch S, Prina M et al. Post-migration social-environmental factors associated with mental health problems among asylum seekers: a systematic review. *J Immigr Minor Health* 2020;22:1055-64.
140. Cattacin S, Naegeli P. Vulnerable migrants: coping strategies and multiple paths to social exclusion. In: Ranci C, Brandsen T, Sabatinelli S (eds). *Social vulnerability in European cities*. London: Palgrave Macmillan, 2014:244-70.
141. Heizmann B, Böhnke P. Migrant poverty and social capital: the impact of intra- and interethnic contacts. *Res Soc Stratif Mobil* 2016;46:73-85.
142. Marmot M. The health gap: the challenge of an unequal world. *Lancet* 2015;386: 2442-4.
143. Marmot MG. Status syndrome: a challenge to medicine. *JAMA* 2006;295: 1304-7.
144. Jongasma HE, Gayer-Anderson C, Tarricone I et al. Social disadvantage, linguistic distance, ethnic minority status and first-episode psychosis: results from the EU-GEI case-control study. *Psychol Med* 2021;51:1536-48.
145. Lee ES. A theory of migration. *Demography* 1966;3:47-57.
146. de Haas H. A theory of migration: the aspirations-capabilities framework. *Comp Migr Stud* 2021;9:1-35.
147. Allinson CH, Berle D. Association between unmet post-arrival expectations and psychological symptoms in recently arrived refugees. *Transcult Psychiatry* 2023;60:39-51.
148. Björkenstam E, Helgesson M, Norredam M et al. Differences in psychiatric care utilization between refugees, non-refugee migrants and Swedish-born youth. *Psychol Med* 2022;52:1365-75.
149. Due C, Green E, Ziersch A. Psychological trauma and access to primary healthcare for people from refugee and asylum-seeker backgrounds: a mixed methods systematic review. *Int J Ment Health Syst* 2020;14:71.
150. Lindert J, Schouler-Ocak M, Heinz A et al. Mental health, health care utilisation of migrants in Europe. *Eur Psychiatry* 2008;23:s114-20.
151. Kessler RC, Mickelson KD, Williams DR. The prevalence, distribution, and mental health correlates of perceived discrimination in the United States. *J Health Soc Behav* 1999;40:208.
152. 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.
153. Breslau J, Aguilar-Gaxiola S, Kendler KS et al. Specifying race-ethnic differences in risk for psychiatric disorder in a USA national sample. *Psychol Med* 2006;36:57-68.
154. McGuire TG, Miranda J. New evidence regarding racial and ethnic disparities in mental health: policy implications. *Health Aff* 2008;27:393-403.
155. Halvorsrud K, Nazroo J, Otis M et al. Ethnic inequalities and pathways to care in psychosis in England: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2018;16:223.
156. Barnett P, Mackay E, Matthews H et al. Ethnic variations in compulsory detention under the Mental Health Act: a systematic review and meta-analysis of international data. *Lancet Psychiatry* 2019;6:305-17.
157. Williams DR, González HM, Neighbors H et al. Prevalence and distribution of major depressive disorder in African Americans, Caribbean Blacks, and Non-Hispanic Whites: results from the National Survey of American Life. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:305-15.
158. Bailey ZD, Krieger N, Agénor M et al. Structural racism and health inequities in the USA: evidence and interventions. *Lancet* 2017;389:1453-63.
159. Guess TJ. The social construction of whiteness: racism by intent, racism by consequence. *Crit Sociol* 2006;32:649-73.
160. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. Racism and health: evidence and needed research. *Annu Rev Public Health* 2019;40:105-25.
161. Williams DR, Mohammed SA. Racism and health I: pathways and scientific evidence. *Am Behav Sci* 2013;57: 1152-73.
162. Pierce C. Offensive mechanisms. In: Barbour FB (ed). *The Black seventies*. Boston: Porter Sargent, 1970:265-82.
163. Paradies Y, Ben J, Denson N et al. Racism as a determinant of health: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138511.
164. Lewis TT, Cogburn CD, Williams DR. Self-reported experiences of discrimination and health: scientific advances, ongoing controversies, and emerging issues. *Annu Rev Clin Psychol* 2015;11:407-40.
165. Gee GC, Spencer M, Chen J et al. The association between self-reported racial discrimination and 12-month DSM-IV mental disorders among Asian Americans nationwide. *Soc Sci Med* 2007;64:1984-96.
166. Misra S, Gelaye B, Williams DR et al. Perceived major experiences of discrimination, ethnic group, and risk of psychosis in a six-country case-control study. *Psychol Med* 2022;52:3668-76.
167. Stowkowy J, Liu L, Cadenhead KS et al. Early traumatic experiences, perceived discrimination and conversion to psychosis in those at clinical high risk for psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:497-503.
168. Colen CG, Ramey DM, Cooksey EC et al. Racial disparities in health among nonpoor African Americans and Hispanics: the role of acute and chronic discrimination. *Soc Sci Med* 2018;199:167-80.
169. Dumornay NM, Lebois LAM, Ressler KJ et al. Racial disparities in adversity during childhood and the false appearance of race-related differences in brain structure. *Am J Psychiatry* 2023;180:127-38.
170. Karcher NR, Klaunig MJ, Elsayed NM et al. Understanding associations between race/ethnicity, experiences of discrimination, and psychotic-like experiences in middle childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2022;61:1262-72.
171. Berger M, Samyay Z. "More than skin deep": stress neurobiology and mental health consequences of racial discrimination. *Stress* 2015;18:1-10.
172. Newton DE. *Gay and lesbian rights: a reference handbook*, 2nd ed. Santa Barbara: ABC-CLIO, 2009.
173. Jerome C, Ting SH, Podin Y et al. Public receptivity towards LGBT in recent times Malaysia: LGBT perspectives. *Int J Acad Res Bus Soc Sci* 2021;11:371-83.
174. Pepin-Neff C, Cohen A. President Trump's transgender moral panic. *Policy Stud* 2021;42:646-61.
175. Sihombing KDS. Transfeminism as a social movement: the struggle to fight for trans women's rights in Indonesia post 2016 LGBT moral panic. M.A. Thesis, Utrecht University, 2020.
176. Rodríguez DG, Murtagh B. Situating anti-LGBT moral panics in Indonesia. *Indones Malay World* 2022;50:1-9.
177. Hatzenbuehler ML, Keyes KM, Hasin DS. State-level policies and psychiatric morbidity in lesbian, gay, and bisexual populations. *Am J Public Health* 2009; 99:2275-81.
178. Hatzenbuehler ML, Pachankis JE. Stigma and minority stress as social determinants of health among lesbian, gay, bisexual, and transgender youth. *Pediatr Clin North Am* 2016;63:985-97.
179. Wright T, Nicholls EJ, Rodger AJ et al. Accessing and utilising gender-affirming healthcare in England and Wales: trans and non-binary people's accounts of navigating gender identity clinics. *BMC Health Serv Res* 2021; 21:609.
180. Marshall A, Cahill S. Barriers and opportunities for the mental health of LGBT older adults and older people living with HIV: a systematic literature review. *Aging Ment Health* 2022;26:1845-54.
181. Langlois AJ. Making LGBT rights into human rights. In: Bosia MJ, McEvoy SM, Rahman M (eds). *The Oxford handbook of global LGBT and sexual diversity politics*. Oxford: Oxford University Press, 2020:74-88.
182. Pega F, Veale JF. The case for the World Health Organization's commission on social determinants of health to address gender identity. *Am J Public Health* 2015;105:e58-62.



183. Grant JM, Motter LA, Tanis J et al. Injustice at every turn: a report of the National Transgender Discrimination Survey. Washington: National Center for Transgender Equality and National Gay and Lesbian Task Force, 2011.
184. Brooks VR. Minority stress and lesbian women. Lexington: Lexington Books, 1981.
185. Meyer IH. Prejudice, social stress, and mental health in lesbian, gay, and bisexual populations: conceptual issues and research evidence. *Psychol Bull* 2003;129:674-97.
186. Meyer IH. Minority stress and mental health in gay men. *J Health Soc Behav* 1995;36:38-56.
187. Medina-Martínez J, Saus-Ortega C, Sánchez-Lorente MM et al. Health inequities in LGBT people and nursing interventions to reduce them: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:11801.
188. Hendricks ML, Testa RJ. A conceptual framework for clinical work with transgender and gender nonconforming clients: an adaptation of the Minority Stress Model. *Prof Psychol Res Pr* 2012;43:460-7.
189. Lee JH, Gamarel KE, Bryant KJ et al. Discrimination, mental health, and substance use disorders among sexual minority populations. *LGBT Health* 2016;3:258-65.
190. Fredriksen-Goldsen KI, Kim HJ, Bryan AEB et al. The cascading effects of marginalization and pathways of resilience in attaining good health among LGBT older adults. *Gerontologist* 2017;57:S72-83.
191. Lea T, de Wit J, Reynolds R. Minority stress in lesbian, gay, and bisexual young adults in Australia: associations with psychological distress, suicidality, and substance use. *Arch Sex Behav* 2014;43:1571-8.
192. Russell ST, Fish JN. Mental health in lesbian, gay, bisexual, and transgender (LGBT) youth. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:465-87.
193. Scandurra C, Amodeo AL, Valerio P et al. Minority stress, resilience, and mental health: a study of Italian transgender people. *J Soc Issues* 2017;73:563-85.
194. D'Augelli AR. Lesbian and bisexual female youths aged 14 to 21: developmental challenges and victimization experiences. *J Lesbian Stud* 2003;7:9-29.
195. McDermott E, Hughes E, Rawlings V. The social determinants of lesbian, gay, bisexual and transgender youth suicidality in England: a mixed methods study. *J Public Health* 2018;40:e244-51.
196. Baams L, Grossman AH, Russell ST. Minority stress and mechanisms of risk for depression and suicidal ideation among lesbian, gay, and bisexual youth. *Dev Psychol* 2015;51:688-96.
197. 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.
198. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ et al. Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009: a systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2012;7:e31660.
199. Alothman D, Fogarty A. Global differences in geography, religion and other societal factors are associated with sex differences in mortality from suicide: an ecological study of 182 countries. *J Affect Disord* 2020;260:67-72.
200. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:486-92.
201. Campbell OLK, Bann D, Patalay P. The gender gap in adolescent mental health: a cross-national investigation of 566,829 adolescents across 73 countries. *SSM Popul Health* 2021;13:100742.
202. Bentivegna F, Patalay P. The impact of sexual violence in mid-adolescence on mental health: a UK population-based longitudinal study. *Lancet Psychiatry* 2022;9:874-83.
203. García-Moreno C, Zimmerman C, Morris-Gehring A et al. Addressing violence against women: a call to action. *Lancet* 2015;385:1685-95.
204. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G et al. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1402-13.
205. Zeidan J, Fombonne E, Scora J et al. Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Res* 2022;15:778-90.
206. Strother E, Lemberg R, Stanford SC et al. Eating disorders in men: underdiagnosed, undertreated, and misunderstood. *Eat Disord* 2012;20:346-55.
207. Hull L, Petrides KV, Mandy W. The female autism phenotype and camouflaging: a narrative review. *Rev J Autism Dev Disord* 2020;7:306-17.
208. Frazier TW, Georgiades S, Bishop SL et al. Behavioral and cognitive characteristics of females and males with autism in the Simons Simplex Collection. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:329-40.e3.
209. The World Bank. Women, business and the law 2023. Washington: The World Bank, 2023.
210. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychol Bull* 2017;143:783-822.
211. Graham C, Pettinato S. Frustrated achievers: winners, losers and subjective well-being in new market economies. *J Develop Stud* 2002;38:100-40.
212. Garcia R, Tomlinson J. Rethinking the domestic division of labour: exploring change and continuity in the context of redundancy. *Sociology* 2021;55:300-18.
213. McAllister A, Fritzell S, Almroth M et al. How do macro-level structural determinants affect inequalities in mental health? – A systematic review of the literature. *Int J Equity Health* 2018;17:180.
214. Mann F, Wang J, Pearce E et al. Loneliness and the onset of new mental health problems in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:2161-78.
215. Leigh-Hunt N, Baggeley D, Bash K et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* 2017;152:157-71.
216. Wang J, Lloyd-Evans B, Giacco D et al. Social isolation in mental health: a conceptual and methodological review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:1451-61.
217. De Jong Gierveld J. A review of loneliness: concept and definitions, determinants and consequences. *Rev Clin Gerontol* 1998;8:73-80.
218. Cacioppo JT, Cacioppo S, Boomsma DI. Evolutionary mechanisms for loneliness. *Cogn Emot* 2014;28:3-21.
219. Motta V. Key concept: loneliness. *Philos Psychiatr Psychol* 2021;28:71-81.
220. Surkalim DL, Luo M, Eres R et al. The prevalence of loneliness across 113 countries: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e067068.
221. Teo R, Cheng W, Cheng L et al. Global prevalence of social isolation among community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2023;107:104904.
222. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ et al. Loneliness as a specific risk factor for depressive symptoms: cross-sectional and longitudinal analyses. *Psychol Aging* 2006;21:140-51.
223. Santini ZI, Jose PE, York Cornwell E et al. Social disconnectedness, perceived isolation, and symptoms of depression and anxiety among older Americans (NSHAP): a longitudinal mediation analysis. *Lancet Public Health* 2020;5:e62-70.
224. Nuyen J, Tuithof M, de Graaf R et al. The bidirectional relationship between loneliness and common mental disorders in adults: findings from a longitudinal population-based cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:1297-310.
225. Lee SL, Pearce E, Ajnakina O et al. The association between loneliness and depressive symptoms among adults aged 50 years and older: a 12-year population-based cohort study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:48-57.
226. Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B et al. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2018;18:1-16.
227. Lim MH, Rodebaugh TL, Zyphur MJ et al. Loneliness over time: the crucial role of social anxiety. *J Abnorm Psychol* 2016;125:620-30.
228. McClelland H, Evans JJ, Nowland R et al. Loneliness as a predictor of suicidal ideation and behaviour: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord* 2020;274:880-96.
229. Shaw RJ, Cullen B, Graham N et al. Living alone, loneliness and lack of emotional support as predictors of suicide and self-harm: a nine-year follow up of the UK Biobank cohort. *J Affect Disord* 2021;279:316-23.
230. Loades ME, Chatburn E, Higson-Sweeney N et al. Rapid systematic review: the impact of social isolation and loneliness on the mental health of children and adolescents in the context of COVID-19. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1218-39.e3.
231. UK Department for Culture, Media, and Sport. A connected society: a strategy for tackling loneliness. London: Department for Culture, Media, and Sport, 2018.
232. Tan M, Barkus E, Favelle S. The cross-lagged relationship between loneliness, social support, and psychotic-like experiences in young adults. *Cogn Neuropsychiatry* 2021;26:379-93.
233. Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF et al. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and metaanalysis. *J Alzheimer's Dis* 2018;66:1619-33.
234. UK Department for Culture, Media, and Sport. Tackling loneliness evidence review. London: Department for Culture, Media, and Sport, 2022.
235. Faris R, Dunham H. Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychoses. Chicago/London: University of Chicago Press, 1939.
236. Giggs J. The distribution of schizophrenics in Nottingham. *Trans Inst Br Geogr* 1973;59:55-76.
237. Hare EH. Mental illness and social conditions in Bristol. *J Ment Sci* 1956;102:349-57.
238. O'Donoghue B, Roche E, Lane A. Neighbourhood level social deprivation and the risk of psychotic disorders: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:941-50.
239. Lewis G, David A, Andréasson S et al. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992;340:137-40.

240. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999;340:603-8.
241. Lewis G, Dykxhoorn J, Karlsson H et al. Assessment of the role of IQ in associations between population density and deprivation and nonaffective psychosis. *JAMA Psychiatry* 2020;77:729-36.
242. Werner S, Malaspina D, Rabinowitz J. Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study. *Schizophr Bull* 2006;33:1373-8.
243. Sariaslan A, Larsson H, D'Onofrio B et al. Does population density and neighborhood deprivation predict schizophrenia? A nationwide Swedish family based study of 2.4 million individuals. *Schizophr Bull* 2015;41:494-502.
244. Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Whitfield JB et al. Association between population density and genetic risk for schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2018;75:901-10.
245. Newbury JB, Arseneault L, Caspi A et al. Association between genetic and socioenvironmental risk for schizophrenia during upbringing in a UK longitudinal cohort. *Psychol Med* 2022;52:1527-37.
246. Paksarian D, Trabjerg BB, Merikangas KR et al. The role of genetic liability in the association of urbanicity at birth and during upbringing with schizophrenia in Denmark. *Psychol Med* 2018;48:305-14.
247. Solmi F, Lewis G, Zammit S et al. Neighborhood characteristics at birth and positive and negative psychotic symptoms in adolescence: findings from the ALSPAC birth cohort. *Schizophr Bull* 2020;46:581-91.
248. Richardson R, Westley T, Gariépy G et al. Neighborhood socioeconomic conditions and depression: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1641-56.
249. Solmi F, Dykxhoorn J, Kirkbride JB. Urban-rural differences in major mental health conditions. In: Okkels N, Kristiansen CB, Munk-Jorgensen P (eds). *Mental health and illness in the city*, Vol. 6. London: Springer-Nature, 2016:1-106.
250. Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression. *Br J Psychiatry* 2004;184:293-8.
251. Pedersen CB, Mortensen PB. Urbanicity during upbringing and bipolar affective disorders in Denmark. *Bipolar Disord* 2006;8:242-7.
252. De Graaf R, Bijl RV, Ravelli A et al. Predictors of first incidence of DSM-III-R psychiatric disorders in the general population: findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:303-13.
253. de Graaf R, ten Have M, Tuithof M et al. First-incidence of DSM-IV mood, anxiety and substance use disorders and its determinants: results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2. *J Affect Disord* 2013;149:100-7.
254. Baranyi G, Di Marco MH, Russ TC et al. The impact of neighbourhood crime on mental health: a systematic review and meta-analysis. *Soc Sci Med* 2021;282:114106.
255. Pickett KE, Wilkinson RG. Inequality: an underacknowledged source of mental illness and distress. *Br J Psychiatry* 2010;197:426-8.
256. Tibber MS, Walji F, Kirkbride JB et al. The association between income inequality and adult mental health at the subnational level – a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:1-24.
257. Rotenberg M, Anderson KK, McKenzie K. Social capital and psychosis: a scoping review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:659-71.
258. Ehsan A, Klaas HS, Bastianen A et al. Social capital and health: a systematic review of systematic reviews. *SSM Popul Health* 2019;8:100425.
259. Kunst AE, van Hooijdonk C, Droomers M et al. Community social capital and suicide mortality in the Netherlands: a cross-sectional registry-based study. *BMC Public Health* 2013;13:969.
260. Okamoto M, Kawakami N, Kido Y et al. Social capital and suicide: an ecological study in Tokyo, Japan. *Environ Health Prev Med* 2013;18:306-12.
261. Smith ND, Kawachi I. State-level social capital and suicide mortality in the 50 U.S. states. *Soc Sci Med* 2014;120:269-77.
262. Dev S, Kim D. State- and county-level social capital as predictors of county-level suicide rates in the United States: a lagged multilevel study. *Public Health Rep* 2021;136:538-42.
263. Kelly BD, Davoren M, Mhallaín ÁN et al. Social capital and suicide in 11 European countries: an ecological analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:971-7.
264. Han S. The dynamic relationship between social capital and suicide rates. *Crisis* 2023;44:240-6.
265. O'Donoghue B, Lyne JP, Renwick L et al. Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychol Med* 2016;46:1367-78.
266. Binbay T, Drukker M, Alptekin K et al. Evidence that the wider social environment moderates the association between familial liability and psychosis spectrum outcome. *Psychol Med* 2012;42:2499-510.
267. Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis GBB et al. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med* 2008;38:1083-94.
268. Chase A, Dykxhoorn J, Hollander AC et al. Longitudinal association between neighbourhood-level social capital and incidence of major psychiatric disorders: a cohort study of 1.4m people in Stockholm County, Sweden. *PsyArXiv* 2022; doi: 10.31234/osf.io/269rx.
269. Gallagher HC, Block K, Gibbs L et al. The effect of group involvement on postdisaster mental health: a longitudinal multilevel analysis. *Soc Sci Med* 2019;220:167-75.
270. Baker SJ, Jackson M, Jongsma H et al. The ethnic density effect in psychosis: a systematic review and multilevel meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2021;219:632-43.
271. Dykxhoorn J, Lewis G, Hollander AC et al. Association of neighbourhood migrant density and risk of non-affective psychosis: a national, longitudinal cohort study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:327-36.
272. Bécares L, Nazroo J, Stafford M. The buffering effects of ethnic density on experienced racism and health. *Health Place* 2009;15:700-8.
273. Ku BS, Compton MT, Walker EF et al. Social fragmentation and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2021;83:21r13941.
274. Zammit S, Lewis G, Rasbash J et al. Individuals, schools, and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:914-22.
275. Bécares L, Dewey ME, Das-Munshi J. Ethnic density effects for adult mental health: systematic review and meta-analysis of international studies. *Psychol Med* 2018;48:2054-72.
276. Anglin DM, Lui F, Schneider M et al. Changes in perceived neighborhood ethnic density among racial and ethnic minorities over time and psychotically experiences. *Schizophr Res* 2020;216:330-8.
277. Zammit S, Gunnell D, Lewis G et al. Individual- and area-level influence on suicide risk: a multilevel longitudinal study of Swedish schoolchildren. *Psychol Med* 2014;44:267-77.
278. Evans J, Middleton N, Gunnell D. Social fragmentation, severe mental illness and suicide. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:165-70.
279. Termorshuizen F, Braam AW, van Ameijden EJC. Neighborhood ethnic density and suicide risk among different migrant groups in the four big cities in the Netherlands. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:951-62.
280. Lereya ST, Copeland WE, Costello EJ et al. Adult mental health consequences of peer bullying and maltreatment in childhood: two cohorts in two countries. *Lancet Psychiatry* 2015;2:524-31.
281. Kingsbury M, Clayborne Z, Colman I et al. The protective effect of neighbourhood social cohesion on adolescent mental health following stressful life events. *Psychol Med* 2020;50:1292-9.
282. Hirota T, Paksarian D, He JP et al. Associations of social capital with mental disorder prevalence, severity, and comorbidity among U.S. adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2022;51:970-81.
283. Bécares L, Nazroo J, Jackson J. Ethnic density and depressive symptoms among African Americans: threshold and differential effects across social and demographic subgroups. *Am J Public Health* 2014;104:2334-41.
284. Halpern D, Nazroo J. The ethnic density effect: results from a national community survey of England and Wales. *Int J Soc Psychiatry* 2000;46:34-46.
285. Shankley W, Laurence J. Community ethnic density, ethnic segregation, and ethnic minorities' common mental disorders in the UK. *Health Place* 2022;73:102723.
286. Anglin DM, Galea S, Bachman P. Going upstream to advance psychosis prevention and improve public health. *JAMA Psychiatry* 2020;77:665-6.
287. Hajat A, Hsia C, O'Neill MS. Socioeconomic disparities and air pollution exposure: a global review. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:440-50.
288. Clark C, Myron R, Stansfeld S et al. A systematic review of the evidence on the effect of the built and physical environment on mental health. *J Public Ment Health* 2007;6:14-27.
289. Moore THM, Kesten JM, López-López JA et al. The effects of changes to the built environment on the mental health and well-being of adults: systematic review. *Health Place* 2018;53:237-57.
290. Rumbold AR, Giles LC, Whitrow MJ et al. The effects of house moves during early childhood on child mental health at age 9 years. *BMC Public Health* 2012;12:583.
291. Price C, Dalman C, Zammit S et al. Association of residential mobility over the life course with nonaffective psychosis in 1.4 million young people in Sweden. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1128-36.
292. Francesconi M, Flouri E, Kirkbride JB. The role of the built environment in the trajectories of cognitive ability and mental health across early and middle childhood: results from a street audit tool in a general-population birth cohort. *J Environ Psychol* 2022;82:101847.
293. Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB et al. Air pollution (particulate matter) exposure and associations with depression, anxiety, bipolar, psychosis and

- suicide risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2019;127:126002.
294. Borroni E, Pesatori AC, Bollati V et al. Air pollution exposure and depression: a comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2022;292:118245.
  295. Lin H, Guo Y, Kowal P et al. Exposure to air pollution and tobacco smoking and their combined effects on depression in six low- and middle-income countries. *Br J Psychiatry* 2017;211:157-62.
  296. Isaevska E, Moccia C, Asta F et al. Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children: a systematic review. *Environ Res* 2021;193:110504.
  297. Zundel CG, Ryan P, Brokamp C et al. Air pollution, depressive and anxiety disorders, and brain effects: a systematic review. *Neurotoxicology* 2022;93:272-300.
  298. Dutheil F, Comptour A, Morlon R et al. Autism spectrum disorder and air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut* 2021;278:116856.
  299. Newbury JB, Arseneault L, Beevers S et al. Association of air pollution exposure with psychotic experiences during adolescence. *JAMA Psychiatry* 2019;76:614-23.
  300. Antonsen S, Mok PLH, Webb RT et al. Exposure to air pollution during childhood and risk of developing schizophrenia: a national cohort study. *Lancet Planet Health* 2020;4:e64-73.
  301. Geneshka M, Coventry P, Cruz J et al. Relationship between green and blue spaces with mental and physical health: a systematic review of longitudinal observational studies. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:9010.
  302. Vanaken GJ, Danckaerts M. Impact of green space exposure on children's and adolescents' mental health: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2668.
  303. Zhang Y, Mavoa S, Zhao J et al. The association between green space and adolescents' mental well-being: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:6640.
  304. McCormick R. Does access to green space impact the mental well-being of children: a systematic review. *J Pediatr Nurs* 2017;37:3-7.
  305. World Health Organization. Prevention of mental disorders: effective interventions and policy options: summary report. Geneva: World Health Organization, 2004.
  306. Institute of Medicine (US) Committee on Prevention of Mental Disorders. Reducing risks for mental disorders. Washington: National Academies Press, 1994.
  307. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E et al. The global economic burden of non-communicable diseases. Geneva: World Economic Forum, 2011.
  308. Beddington J, Cooper CL, Field J et al. The mental wealth of nations. *Nature* 2008;455:1057-60.
  309. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 2001;30:427-32.
  310. Sonesson E, Perez J, Jones PB. Principles of risk, screening, and prevention in psychiatry. In: Thompson AD, Broome MR (eds). Risk factors for psychosis: paradigms, mechanisms, and prevention. Cambridge: Academic Press, 2020:11-43.
  311. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. Designing and scaling up integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.
  312. 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.
  313. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:285-8S.
  314. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993.
  315. Polek E, Neufeld SAS, Wilkinson P et al. How do the prevalence and relative risk of non-suicidal self-injury and suicidal thoughts vary across the population distribution of common mental distress (the p factor)? Observational analyses replicated in two independent UK cohorts of young people. *BMJ Open* 2020;10:e032494.
  316. Whittington JE, Huppert FA. Changes in the prevalence of psychiatric disorder in a community are related to changes in the mean level of psychiatric symptoms. *Psychol Med* 1996;26:1253-60.
  317. Anderson J, Huppert F, Rose G. Normality, deviance and minor psychiatric morbidity in the community. *Psychol Med* 1993;23:475-85.
  318. Lewis G, Hawton K, Jones P. Strategies for preventing suicide. *Br J Psychiatry* 1997;171:51-4.
  319. Lo Moro G, Sonesson E, Jones PB et al. Establishing a theory-based multi-level approach for primary prevention of mental disorders in young people. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:1-13.
  320. Hofman A, Vandenbroucke JP. Geoffrey Rose's big idea. *BMJ* 1992;305:1519-20.
  321. Fazel M, Hoagwood K, Stephan S et al. Mental health interventions in schools in high-income countries. *Lancet Psychiatry* 2014;1:377-87.
  322. Fazel M, Patel V, Thomas S et al. Mental health interventions in schools in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry* 2014;1:388-98.
  323. Insel TR, Scolnick EM. Cure therapeutics and strategic prevention: raising the bar for mental health research. *Mol Psychiatry* 2006;11:11-7.
  324. Collins P, Patel V, Joestl S. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27-39.
  325. World Health Organization. Guidelines on mental health promotive and preventive interventions for adolescents: helping adolescents thrive. Geneva: World Health Organization, 2020.
  326. 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.
  327. Arango C, Díaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.
  328. Barlow J, Smailagic N, Huband N et al. Group-based parent training programmes for improving parental psychosocial health. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD002020.
  329. Barlow J, Bergman H, Kornør H et al. Group-based parent training programmes for improving emotional and behavioural adjustment in young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD003680.
  330. Haggerty KP, McGlynn-Wright A, Klima T. Promising parenting programmes for reducing adolescent problem behaviours. *J Child Serv* 2013;8:229-43.
  331. Gardner F, Leijten P, Melendez-Torres GJ et al. The earlier the better? Individual participant data and traditional meta-analysis of age effects of parenting interventions. *Child Dev* 2019;90:7-19.
  332. Yap MBH, Morgan AJ, Cairns K et al. Parents in prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials of parenting interventions to prevent internalizing problems in children from birth to age 18. *Clin Psychol Rev* 2016;50:138-58.
  333. Tomfohr-Madsen LM, Giesbrecht GF, Madsen JW et al. Improved child mental health following brief relationship enhancement and co-parenting interventions during the transition to parenthood. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:766.
  334. Devlin AM, Wight D, Fenton C. Are parenting practices associated with the same child outcomes in sub-Saharan African countries as in high-income countries? A review and synthesis. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000912.
  335. Wilson P, Rush R, Hussey S et al. How evidence-based is an "evidence-based parenting program"? A PRISMA systematic review and meta-analysis of Triple P. *BMC Med* 2012;10:130.
  336. Chu JTW, Bullen P, Farruggia SP et al. Parent and adolescent effects of a universal group program for the parenting of adolescents. *Prev Sci* 2015;16:609-20.
  337. Ma KKY, Anderson JK, Burn A. Review: School-based interventions to improve mental health literacy and reduce mental health stigma – a systematic review. *Child Adolesc Ment Health* 2023;28:230-40.
  338. Hayes D, Mansfield R, Mason C et al. The impact of universal, school based, interventions on help seeking in children and young people: a systematic literature review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2023; doi: 10.1007/s00787-022-02135-y.
  339. Weare K, Nind M. Mental health promotion and problem prevention in schools: what does the evidence say? *Health Promot Int* 2011;26:i29-69.
  340. Smith S, Barajas K, Ellis B et al. A meta-analytic review of randomized controlled trials of the Good Behavior Game. *Behav Modif* 2021;45:641-66.
  341. Torok M, Rasmussen V, Wong Q et al. Examining the impact of the Good Behaviour Game on emotional and behavioural problems in primary school children: a case for integrating well-being strategies into education. *Aust J Educ* 2019;63:292-306.
  342. Wilcox HC, Kellam SG, Brown CH et al. The impact of two universal randomized first- and second-grade classroom interventions on young adult suicide ideation and attempts. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:S60-73.
  343. Werner-Seidler A, Spanos S, Calear AL et al. School-based depression and anxiety prevention programs: an updated systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2021;89:102079.
  344. Werner-Seidler A, Perry Y, Calear AL et al. School-based depression and anxiety prevention programs for young people: a systematic review and metaanalysis. *Clin Psychol Rev* 2017;51:30-47.
  345. Stockings EA, Degenhardt L, Dobbins T et al. Preventing depression and anxiety in young people: a review of the joint efficacy of universal, selective and indicated prevention. *Psychol Med* 2016;46:11-26.
  346. Dunning D, Tudor K, Radley L et al. Do mindfulness-based programmes improve the cognitive skills, behaviour and mental health of children and adolescents? An updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Evid Based Ment Health* 2022;25:135-42.
  347. Katz C, Bolton SL, Katz LY et al. A systematic review of school-based prevention programs. *Depress Anxiety* 2013;30:1030-45.

348. Gijzen MWM, Rasing SPA, Creemers DHM et al. Effectiveness of school-based preventive programs in suicidal thoughts and behaviors: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;298:408-20.
349. Pistone I, Beckman U, Eriksson E et al. The effects of educational interventions on suicide: a systematic review and meta-analysis. *Int J Soc Psychiatry* 2019; 65:399-412.
350. Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C et al. School-based suicide prevention programmes: the SEYLE cluster-randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:1536-44.
351. Andrews JL, Schweizer S. The need for functional assessments in school-based mental health intervention research. *JAMA Psychiatry* 2023;80:103-4.
352. Foulkes L, Stringaris A. Do no harm: can school mental health interventions cause iatrogenic harm? *BJPsych Bull* 2023;47:267-9.
353. Hsueh YC, Batchelor R, Liebmam M et al. A systematic review of studies describing the effectiveness, acceptability, and potential harms of placebased interventions to address loneliness and mental health problems. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:4766.
354. Na PJ, Jeste DV, Pietrzak RH. Social disconnection as a global behavioral epidemic – a call to action about a major health risk factor. *JAMA Psychiatry* 2023;80:101-2.
355. Wilkinson RG, Pickett KE. The enemy between us: the psychological and social costs of inequality. *Eur J Soc Psychol* 2017;47:11-24.
356. Paul KI, Moser K. Unemployment impairs mental health: meta-analyses. *J Vocat Behav* 2009;74:264-82.
357. Simpson J, Albani V, Bell Z et al. Effects of social security policy reforms on mental health and inequalities: a systematic review of observational studies in high-income countries. *Soc Sci Med* 2021;272:113717.
358. Forget EL. New questions, new data, old interventions: the health effects of a guaranteed annual income. *Prev Med* 2013;57:925-8.
359. Zaneva M, Guzman-Holst C, Reeves A et al. The impact of monetary poverty alleviation programs on children's and adolescents' mental health: a systematic review and meta-analysis across low-, middle-, and high-income countries. *J Adolesc Health* 2022;71:147-56.
360. Fuller AE, Zaffar N, Cohen E et al. Cash transfer programs and child health and family economic outcomes: a systematic review. *Can J Public Health* 2022;113:433-45.
361. Zimmerman A, Garman E, Avendano-Pabon M et al. The impact of cash transfers on mental health in children and young people in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021;6:e004661.
362. McGuire J, Kaiser C, Bach-Mortensen AM. A systematic review and meta-analysis of the impact of cash transfers on subjective well-being and mental health in low- and middle-income countries. *Nat Hum Behav* 2022;6:359-70.
363. Kilburn K, Thirumurthy H, Halpern CT et al. Effects of a large-scale unconditional cash transfer program on mental health outcomes of young people in Kenya. *J Adolesc Health* 2016;58:223-9.
364. Costello EJ, Compton SN, Keeler G et al. Relationships between poverty and psychopathology. *JAMA* 2003;290:2023-9.
365. Fernald LC, Gertler PJ, Neufeld LM. 10-year effect of Oportunidades, Mexico's conditional cash transfer programme, on child growth, cognition, language, and behaviour: a longitudinal follow-up study. *Lancet* 2009;374:1997-2005.
366. Ladhani S, Sitter KC. Conditional cash transfers: a critical review. *Dev Policy Rev* 2020;38:28-41.
367. Van den Bergh BRH. Developmental programming of early brain and behaviour development and mental health: a conceptual framework. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:19-23.
368. Kendrick D, Elkan R, Hewitt M et al. Does home visiting improve parenting and the quality of the home environment? A systematic review and meta analysis. *Arch Dis Child* 2000;82:443-51.
369. Masud H, Ahmad MS, Cho KW et al. Parenting styles and aggression among young adolescents: a systematic review of literature. *Community Ment Health J* 2019;55:1015-30.
370. Olds DL, Kitzman H, Cole R et al. Effects of nurse home-visiting on maternal life course and child development: age 6 follow-up results of a randomized trial. *Pediatrics* 2004;114:1550-9.
371. Olds D, Henderson JCR, Cole R et al. Long-term effects of nurse home visitation on children's criminal and antisocial behavior. *JAMA* 1998;280:1238-44.
372. Olds DL. Prenatal and infancy home visiting by nurses: from randomized trials to community replication. *Prev Sci* 2002;3:153-72.
373. Goldfeld S, Bryson H, Mensah F et al. Nurse home visiting to improve child and maternal outcomes: 5-year follow-up of an Australian randomised controlled trial. *PLoS One* 2022;17:e0277773.
374. O'Brien DT, Farrell C, Welsh BC. Broken (windows) theory: a meta-analysis of the evidence for the pathways from neighborhood disorder to resident health outcomes and behaviors. *Soc Sci Med* 2019;228:272-92.
375. Leventhal T, Brooks-Gunn J. Moving to opportunity: an experimental study of neighborhood effects on mental health. *Am J Public Health* 2003;93:1576-82.
376. Kessler RC, Duncan GJ, Gennetian LA et al. Notice of retraction and replacement: Kessler RC et al. Associations of housing mobility interventions for children in high-poverty neighborhoods with subsequent mental disorders during adolescence. *JAMA* 2016;316:227-8.
377. Kessler RC, Duncan GJ, Gennetian LA et al. Associations of housing mobility interventions for children in high-poverty neighborhoods with subsequent mental disorders during adolescence. *JAMA* 2014;311:937-47.
378. Rudolph KE, Gimbrone C, Díaz I. Helped into harm. *Epidemiology* 2021; 32:336-66.
379. Jongeneel-Grimen B, Droomers M, Kramer D et al. Impact of a Dutch urban regeneration programme on mental health trends: a quasi-experimental study. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:967-73.
380. South EC, Hohl BC, Kondo MC et al. Effect of greening vacant land on mental health of community-dwelling adults. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180298.
381. Chen KL, Miake-Lye IM, Begashaw MM et al. Association of promoting housing affordability and stability with improved health outcomes. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2239860.
382. Nosè M, Ballette F, Bighelli I et al. Psychosocial interventions for post-traumatic stress disorder in refugees and asylum seekers resettled in high-income countries: systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2017;12:e0171030.
383. Orang TM, Missmahl I, Gardisi M et al. Rethinking mental health care provided to migrants and refugees; a randomized controlled trial on the effectiveness of Value Based Counseling, a culturally sensitive, strength-based psychological intervention. *PLoS One* 2023;18:e0283889.
384. Bryant RA, Malik A, Aqel IS et al. Effectiveness of a brief group behavioural intervention on psychological distress in young adolescent Syrian refugees: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 2022;19:e1004046.
385. Bryant RA, Bawaneh A, Awwad M et al. Twelve-month follow-up of a randomised clinical trial of a brief group psychological intervention for common mental disorders in Syrian refugees in Jordan. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022;31:e81.
386. Cowling MM, Anderson JR. The effectiveness of therapeutic interventions on psychological distress in refugee children: a systematic review. *J Clin Psychol* 2023;79:1857-74.
387. Villalonga-Olives E, Wind TR, Armand AO et al. Social-capital-based mental health interventions for refugees: a systematic review. *Soc Sci Med* 2022;301:114787.
388. Gardner F, Leijten P, Mann J et al. Could scale-up of parenting programmes improve child disruptive behaviour and reduce social inequalities? Using individual participant data meta-analysis to establish for whom programmes are effective and cost-effective. Southampton: NIHR Journals Library, 2017.
389. Reid MJ, Webster-Stratton C, Beauchaine TP. Parent training in Head Start: a comparison of program response among African American, Asian American, Caucasian, and Hispanic mothers. *Prev Sci* 2001;2:209-27.
390. Ellis DM, Draheim AA, Anderson PL. Culturally adapted digital mental health interventions for ethnic/racial minorities: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2022;90:717-33.
391. Arundell LL, Barnett P, Buckman JEJ et al. The effectiveness of adapted psychological interventions for people from ethnic minority groups: a systematic review and conceptual typology. *Clin Psychol Rev* 2021;88:102063.
392. Misra S, Jackson VW, Chong J et al. Systematic review of cultural aspects of stigma and mental illness among racial and ethnic minority groups in the United States: implications for interventions. *Am J Community Psychol* 2021;68:486-512.
393. Coulter RWS, Egan JE, Kinsky S et al. Mental health, drug, and violence interventions for sexual/gender minorities: a systematic review. *Pediatrics* 2019;144:e20183367.
394. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
395. McDonald K, Ding T, Ker H et al. Using epidemiological evidence to forecast population need for early treatment programmes in mental health: a generalisable Bayesian prediction methodology applied to and validated for first episode psychosis in England. *Br J Psychiatry* 2021;219:383-91.
396. Kapadia D, Zhang J, Salway S et al. Ethnic inequalities in healthcare: a rapid evidence review. London: NHS Race & Health Observatory, 2022.
397. Kirkbride JB, Stochl J, Zimbrón J et al. Social and spatial heterogeneity in psychosis proneness in a multilevel case-prodrome-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:283-92.
398. Ajnakina O, Morgan C, Gayer-Anderson C et al. Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retro-

- spective survey of a large UK mental health programme. *BMC Psychiatry* 2017;17:308.
399. Burke T, Thompson A, Mifsud N et al. Proportion and characteristics of young people in a first-episode psychosis clinic who first attended an at-risk mental state service or other specialist youth mental health service. *Schizophr Res* 2022;241:94-101.
  400. Vostanis P, Svirydzienka N, Dugard P et al. Mental health service use by adolescents of Indian and White origin. *Arch Dis Child* 2013;98:764-7.
  401. McGlashan T, Walsh B, Woods S. *The psychosis-risk syndrome: handbook for diagnosis and follow-up*. Oxford: Oxford University Press, 2010.
  402. Mak WWS, Law RW, Alvidrez J et al. Gender and ethnic diversity in NIM-H funded clinical trials: review of a decade of published research. *Adm Policy Ment Health* 2007;34:497-503.
  403. Griffiths SL, Brown L, Kirkbride JB. Disrupting the status quo: is bolder action needed to tackle the complexity of psychosis risk and prevention? *Br J Psychiatry* 2023;223:394.
  404. Bickerdike L, Booth A, Wilson PM et al. Social prescribing: less rhetoric and more reality. A systematic review of the evidence. *BMJ Open* 2017;7:e013384.
  405. Aughterson H, Baxter L, Fancourt D. Social prescribing for individuals with mental health problems: a qualitative study of barriers and enablers experienced by general practitioners. *BMC Fam Pract* 2020;21:194.
  406. Husk K, Elston J, Gradinger F et al. Social prescribing: where is the evidence? *Br J Gen Pract* 2019;69:6-7.
  407. Husk K, Blockley K, Lovell R et al. What approaches to social prescribing work, for whom, and in what circumstances? A realist review. *Health Soc Care Community* 2020;28:309-24.
  408. Napierala H, Krüger K, Kuschick D et al. Social prescribing: systematic review of the effectiveness of psychosocial community referral interventions in primary care. *Int J Integr Care* 2022;22:11.
  409. Cooper M, Avery L, Scott J et al. Effectiveness and active ingredients of social prescribing interventions targeting mental health: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12:e060214.
  410. Tanner LM, Wildman JM, Stoniute A et al. Non-pharmaceutical primary care interventions to improve mental health in deprived populations: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2023;73:e242-8.
  411. McGrath M, Duncan F, Dotsikas K et al. Effectiveness of community interventions for protecting and promoting the mental health of working-age adults experiencing financial uncertainty: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2021;75:665-73.
  412. Tierney S, Akinyemi O, Carder-Gilbert H et al. What does the evidence tell us about accessibility of social prescribing schemes in England to people from Black and ethnic minority backgrounds? London: National Academy for Social Prescribing, 2022.
  413. Modini M, Tan L, Brinchmann B et al. Supported employment for people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis of the international evidence. *Br J Psychiatry* 2016;209:14-22.
  414. Crowther R, Marshall M, Bond GR et al. Vocational rehabilitation for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD003080.
  415. Suijkerbuijk YB, Schaafsma FG, van Mechelen JC et al. Interventions for obtaining and maintaining employment in adults with severe mental illness, a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD011867.
  416. Fowler D, Hodgekings J, French P. Social recovery therapy in improving activity and social outcomes in early psychosis: current evidence and longer term outcomes. *Schizophr Res* 2019;203:99-104.
  417. Rinaldi M, Perkins R, Glynn E et al. Individual placement and support: from research to practice. *Adv Psychiatr Treat* 2008;14:50-60.
  418. Bond GR, Drake RE, Luciano A. Employment and educational outcomes in early intervention programmes for early psychosis: a systematic review. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:446-57.
  419. De Winter L, Couwenbergh C, Van Weeghel J et al. Who benefits from individual placement and support? A meta-analysis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2022;31:e50.
  420. Kuipers E. Family interventions in schizophrenia: evidence for efficacy and proposed mechanisms of change. *J Fam Ther* 2006;28:73-80.
  421. Pharoah F, Mari J, Rathbone J et al. Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD000088.
  422. Poole LA, Knight T, Toumbourou JW et al. A randomized controlled trial of the impact of a family-based adolescent depression intervention on both youth and parent mental health outcomes. *J Abnorm Child Psychol* 2018;46:169-81.
  423. Diamond GS, Wintersteen MB, Brown GK et al. Attachment-based family therapy for adolescents with suicidal ideation: a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:122-31.
  424. Eckshtain D, Horn R, Weisz JR. Family-based interventions for youth depression: meta-analysis of randomized clinical trials. *Child Psychiatry Hum Dev* 2023;54:1737-48.
  425. Pedersen GA, Smallegange E, Coetzee A et al. A systematic review of the evidence for family and parenting interventions in low- and middle-income countries: child and youth mental health outcomes. *J Child Fam Stud* 2019;28:2036-55.
  426. Healy EA, Kaiser BN, Puffer ES. Family-based youth mental health interventions delivered by nonspecialist providers in low- and middle-income countries: a systematic review. *Fam Syst Health* 2018;36:182-97.
  427. Nijdam MJ, Gersons BPR, Reitsma JB et al. Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2012;200:224-31.
  428. John-Baptiste Bastien R, Jongsma HE et al. The effectiveness of psychological interventions for post-traumatic stress disorder in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2020;50:1598-612.
  429. Han HR, Miller HN, Nkimbeng M et al. Trauma informed interventions: a systematic review. *PLoS One* 2021;16:e0252747.
  430. Ottisova L, Gillard JA, Wood M et al. Effectiveness of psychosocial interventions in mitigating adverse mental health outcomes among disaster-exposed health care workers: a systematic review. *J Trauma Stress* 2022;35:746-58.
  431. Bloomfield MAP, Yusuf FNIB, Srinivasan R et al. Trauma-informed care for adult survivors of developmental trauma with psychotic and dissociative symptoms: a systematic review of intervention studies. *Lancet Psychiatry* 2020;7:449-62.
  432. Gillies D, Taylor F, Gray C et al. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD006726.
  433. Purgato M, Gross AL, Betancourt T et al. Focused psychosocial interventions for children in low-resource humanitarian settings: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018;6:e390-400.
  434. Harper Shehadeh M, Heim E, Chowdhary N et al. Cultural adaptation of minimally guided interventions for common mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *JMIR Ment Health* 2016;3:e44.
  435. United Nations Office of the High Commissioner for Human Rights. Equality is at the heart of human rights. [www.ohchr.org](http://www.ohchr.org).
  436. Barendse MEA, Lara GA, Guyer AE et al. Sex and pubertal influences on the neurodevelopmental underpinnings of schizophrenia: a case for longitudinal research on adolescents. *Schizophr Res* 2023;252:231-41.
  437. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry* 2010;22:429-36.
  438. Hughes K, Ford K, Bellis MA et al. Health and financial costs of adverse childhood experiences in 28 European countries: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Public Health* 2021;6:e848-57.
  439. Bellis MA, Lowey H, Leckenby N et al. Adverse childhood experiences: retrospective study to determine their impact on adult health behaviours and health outcomes in a UK population. *J Public Health* 2014;36:81-91.
  440. Fazel M, Soneson E. Recent advances in child and adolescent public mental health interventions. *J Child Psychol Psychiatry* 2023; doi: 10.1111/jcpp.13889.
  441. New York-Presbyterian Ambulatory Care Network. The Uptown Hub. [www.nyp.org](http://www.nyp.org).
  442. Stochl J, Ford T, Perez J et al. Modernising measurement in psychiatry: item banks and computerised adaptive testing. *Lancet Psychiatry* 2021;8:354-6.
  443. Ford T, Mansfield KL, Markham S et al. The challenges and opportunities of mental health data sharing in the UK. *Lancet Digit Health* 2021;3:e333-6.
  444. World Health Organization. Social determinants of mental health. Geneva: World Health Organization, 2014.
  445. Champion J, Bhugra D, Bailey S et al. Inequality and mental disorders: opportunities for action. *Lancet* 2013;382:183-4.
  446. Shonkoff JP, Garner AS. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics* 2012;129:e232-46.
  447. Griffiths SL, Wood SJ, Birchwood M. Vulnerability to psychosocial disability in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:140-5.
  448. Anglin DM, Ereshefsky S, Klaunig MJ et al. From womb to neighborhood: a racial analysis of social determinants of psychosis in the United States. *Am J Psychiatry* 2021;178:599-610.
  449. Jeffers NK, Berger BO, Marea CX et al. Investigating the impact of structural racism on black birthing people – associations between racialized economic segregation, incarceration inequality, and severe maternal morbidity. *Soc Sci Med* 2023;317:115622.
  450. Duncan GJ, Magnuson K, Votruba-Drzal E. Moving beyond correlations in assessing the consequences of poverty. *Annu Rev Psychol* 2017;68:413-34.
  451. Skinner GCM, Bywaters PWB, Kennedy E. A review of the relationship between poverty and child abuse and neglect: insights from scoping reviews, systematic reviews and meta-analyses. *Child Abuse Rev* 2023;32:e2795.

452. Ferguson HB, Bovaird S, Mueller MP. The impact of poverty on educational outcomes for children. *Paediatr Child Health* 2007;12:701-6.
453. Ladd GW, Birch SH, Buhs ES. Children's social and scholastic lives in kindergarten: related spheres of influence? *Child Dev* 1999;70:1373-400.
454. Lesner R V. The long-term effect of childhood poverty. *J Popul Econ* 2018;31:969-1004.
455. Mood C, Jonsson JO. The social consequences of poverty: an empirical test on longitudinal data. *Soc Indic Res* 2016;127:633-52.
456. Sariaslan A, Mikkonen J, Aaltonen M et al. No causal associations between childhood family income and subsequent psychiatric disorders, substance misuse and violent crime arrests: a nationwide Finnish study of >650 000 individuals and their siblings. *Int J Epidemiol* 2021;50:1628-38.
457. Davis OSP, Haworth CMA, Lewis CM et al. Visual analysis of geocoded twin data puts nature and nurture on the map. *Mol Psychiatry* 2012;17:867-74.
458. Hernan MA, Robins JM. *Causal inference: what if*. Boca Raton: Chapman & Hall, 2020.
459. Keyes KM, Galea S. The limits of risk factors revisited: is it time for a causal architecture approach? *Epidemiology* 2017;28:1-5.
460. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM et al. A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav* 2017;1:0021.
461. Hayes J, Carvajal-Velez L, Hijazi Z et al. You can't manage what you do not measure – Why adolescent mental health monitoring matters. *J Adolesc Health* 2023;72:S7-8.
462. Bastien RJB, Ding T, Gonzalez-Valderrama A et al. The incidence of non-affective psychotic disorders in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:523-36.
463. McElroy E, Villadsen A, Patalay P et al. Harmonisation and measurement properties of mental health measures in six British cohorts. London: CLOSER, 2020.
464. Cookson R, Doran T, Asaria M et al. The inverse care law re-examined: a global perspective. *Lancet* 2021;397:828-38.

DOI:10.1002/wps.21160

## Abordaje de los determinantes sociales de la salud mental: una nueva era para las intervenciones de prevención

Kirkbride et al<sup>1</sup> ofrecen una visión integral de los determinantes sociales de la salud mental. En su artículo revisan las evidencias de la influencia causal de esos determinantes en la salud mental de la población y demuestran el potencial de las intervenciones de prevención que abordan esos determinantes en el transcurso de la vida. Argumentan de forma convincente que nos encontramos en el umbral de una nueva era en las intervenciones de prevención de la salud mental a nivel mundial, es decir, aquellas que se centran en los determinantes sociales de la salud mental.

Entre las muchas contribuciones de su artículo, destacan varios aspectos. En primer lugar, los autores hacen especial hincapié en un marco de justicia social a la hora de caracterizar los determinantes sociales. Como señalan, estos son fundamentalmente producto de sistemas sociales y económicos desiguales, que concentran el poder y los privilegios en manos de unos pocos. Las desigualdades en la distribución de la salud mental en las poblaciones son producto de experiencias de exclusión y discriminación provocadas por sistemas sociales fundamentalmente injustos. En segundo lugar, los autores aportan evidencia convincente sobre los vínculos causales entre los determinantes sociales y los resultados de salud mental, tanto a nivel individual como a nivel social más amplio. Estos vínculos se documentan con un fuerte énfasis en los grupos marginados, que con frecuencia están expuestos a determinantes sociales interrelacionados. En tercer lugar, su revisión de la investigación observacional y de intervención enfatiza fuertemente un enfoque a lo largo de la vida, que demuestra cómo la exposición temprana a la adversidad conlleva consecuencias para la salud mental durante toda la vida, y por qué es tan importante la intervención temprana. En cuarto lugar, documentan cuidadosamente la evidencia de las intervenciones sociales que abarcan el continuo de la prevención universal, selectiva e indicada. Por último, su revisión demuestra la modificabilidad de muchos determinantes sociales y la necesidad de integrar un marco de determinantes sociales en los tratamientos clínicos existentes, en gran medida centrados en el individuo.

Hay tres áreas clave para el futuro desarrollo de la investigación sobre determinantes sociales de la salud mental, que Kirkbride et al mencionan, pero que vale la pena destacar aquí. La primera es la necesidad de más investigación observacional longitudinal. En la actualidad, hay evidencia limitada sobre las vías causales que vinculan los determinantes sociales con los resultados en la salud mental de las poblaciones. Un estudio reciente encargado por el Wellcome Trust incluye el análisis de conjuntos de datos longitudinales sobre salud mental de todo el mundo y constituye un paso clave para el avance en este campo<sup>2</sup>. Este estudio ha recopilado más de 3.000 conjuntos de datos longitudinales de 146 países, mejorando su accesibilidad y abriendo posibilidades para un mayor análisis y enriquecimiento.

La segunda área de desarrollo futuro es la evaluación de las intervenciones de prevención que abordan los determinantes sociales de la salud mental. Para prevenir las enfermedades mentales abordando sus determinantes sociales son necesarios tres pasos clave. En primer lugar, necesitamos construir modelos teóricos más sólidos, que tracen las vías por las que las intervenciones sociales

producen mejoras en la salud mental. Estos pueden incluir mecanismos socioeconómicos distales (por ejemplo, el papel mediador de la inestabilidad de los ingresos en la asociación entre las recesiones económicas y la incidencia de los trastornos de ansiedad) y mecanismos neuropsicológicos más próximos (como el papel mediador de la autorregulación en la relación entre pobreza multidimensional y depresión adolescente). En segundo lugar, necesitamos diseñar estudios que puedan poner a prueba estos mecanismos, por ejemplo, realizando ensayos controlados aleatorizados que incluyan el análisis de mediadores clave en nuestros hipotéticos modelos causales. Para demostrar que un mediador es un factor causal, debe existir una relación temporal entre ese mediador y el resultado, una asociación dosis-respuesta, evidencia de que ninguna tercera variable causa cambios en el mediador y el resultado, una investigación experimental sólida y un marco teórico fuerte<sup>3</sup>. En tercer lugar, tiene vital importancia que compartamos datos entre diversos entornos, porque el contexto realmente importa cuando se trata de abordar los determinantes sociales. Por ejemplo, las experiencias específicas de pobreza multidimensional o las emergencias humanitarias provocadas por el cambio climático variarán sustancialmente según el contexto y requerirán diversos enfoques de medición e intervención. También es probable que haya diversos mediadores que puedan servir de objetivo para las intervenciones. Todo ello requiere un esfuerzo interdisciplinar que reúna a economistas, epidemiólogos, especialistas en salud mental, neurocientíficos y personas con experiencia vivida, para desarrollar enfoques compartidos ante estos complejos retos.

Como ejemplo de este esfuerzo, en el estudio *Mejorar la salud mental de los adolescentes reduciendo el impacto de la pobreza* (ALIVE), estamos diseñando y evaluando una intervención de prevención selectiva para reducir la incidencia de la depresión y la ansiedad entre adolescentes que viven en la pobreza urbana en Colombia, Nepal y Sudáfrica<sup>4</sup>. Nuestra hipótesis es que la pobreza multidimensional aumenta el riesgo de depresión y ansiedad en los adolescentes, tanto directamente como a través de su impacto negativo en la autorregulación. Por autorregulación nos referimos a la capacidad de establecer metas y mantener un comportamiento dirigido a objetivos, a pesar de entornos emocionalmente prominentes y desafiantes<sup>5</sup>. Nuestro ensayo piloto de cuatro brazos incluye una intervención económica (transferencias de efectivo, educación financiera, habilidades de negociación e información sobre los beneficios de la educación); una intervención diseñada para reforzar la autorregulación; una intervención que combina componentes de regulación económica y autorregulación; y un brazo de control. El estudio incluye una adaptación cultural detallada y la validación de las medidas clave, así como una fuerte implicación de los adolescentes en el diseño y realización de la investigación en cada país.

La tercera área clave para el desarrollo futuro es la investigación sobre los determinantes sociales de la salud mental en países de ingresos bajos y medios (LMIC). Como señalan Kirkbride et al, la mayor parte de la evidencia sobre los determinantes sociales de la salud mental (incluida la investigación observacional y de intervención) procede del Norte Global. Es fundamental invertir esta tendencia. La mayoría de poblaciones pobres y vulnerables

del mundo viven en LMIC. Los niños y adolescentes del mundo se concentran en estos países (90% de los 1.200 millones de adolescentes del mundo viven en LMIC<sup>6</sup>), lo que hace aún más convincente el argumento a favor de las intervenciones tempranas en el curso de la vida. Aunque los LMIC son muy diversos, comparten una mayor vulnerabilidad ante el inminente cambio climático, los conflictos y la inseguridad alimentaria. Si vamos a tomar en serio el llamamiento de Kirkbride et al para que se adopte un enfoque de justicia social con respecto a los determinantes sociales de la salud mental, y desarrollar intervenciones a nivel de la población que tengan el potencial de prevenir a nivel mundial enfermedades mentales como la depresión, la ansiedad y la psicosis, es esencial que aumente la financiación a la investigación y mayor atención política a los LMIC.

El artículo de Kirkbride et al es una contribución histórica que señala la existencia de una creciente comunidad de práctica en los países de bajos, medios y altos ingresos. Para el futuro de este campo es crucial un compromiso más sólido con los responsables e implementadores de políticas en los gobiernos nacionales y organismos internacionales de ayuda—como los bancos multilaterales de desarrollo— para facilitar alianzas para financiar, ampliar y evaluar

el impacto a nivel poblacional de las intervenciones que abordan los determinantes sociales de la salud mental.

#### **Crick Lund**

Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, King's College London, London, UK; A.J. Flisher Centre for Public Mental Health, Department of Psychiatry and Mental Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

El autor cuenta con el apoyo del National Institute for Health Research del Reino Unido y del Wellcome Trust. Las opiniones expresadas aquí son las del autor y no necesariamente las de los organismos financiadores.

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Arseneault L, Bolivar M, Bryan B et al. *Landscaping international longitudinal datasets: full report*. London: King's College London, 2023.
3. Cuijpers P, Reijnders M, Huibers MJH. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:207-31.
4. King's College London. *Improving adolescent mental health by reducing the impact of poverty (ALIVE)*. [www.alive4mentalhealth.org](http://www.alive4mentalhealth.org).
5. Nigg JT. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:361-83.
6. Patton GC, Olsson CA, Skirbekk V et al. *Nature* 2018;554:458-66.

DOI:10.1002/wps.21161

*(Lund C. Addressing social determinants of mental health: a new era for prevention interventions. World Psychiatry 2024;23:91-92)*

## **Desafíos en la aplicación de intervenciones para abordar los determinantes sociales de la salud mental**

Es fácil estar de acuerdo con Kirkbride et al<sup>1</sup> en que existe una relación causal entre los factores sociales y la posterior salud mental. De hecho, cuando el término “factores sociales” se define de forma tan amplia como en su artículo para incluir las exposiciones biológicas debidas al entorno físico, sabemos por genética de poblaciones que los factores sociales (es decir, el entorno) son la causa más importante (es decir, la heredabilidad es inferior al 50%) de la mayoría de los trastornos mentales<sup>2</sup>. Además, como los trastornos genéticos no pueden prevenirse más que con cambios en el estilo de vida, es fácil convenir en que los determinantes sociales en sentido amplio son las causas más modificables de los trastornos mentales<sup>3</sup>.

Mucho más interesantes son las cuestiones relacionadas con la complejidad de la aplicación de las intervenciones. En este sentido, aunque los determinantes sociales ampliamente definidos (es decir, el entorno) son más modificables que otros determinantes (es decir, genéticos) de la salud mental, esta afirmación general proporciona poca orientación para la acción. A este respecto, es importante tener en cuenta que cuando los “factores sociales” se definen de forma tan amplia como aquí, cualquier política es una “intervención”. Esto significa que los campos de la macroeconomía, psicología comunitaria y política sanitaria, así como todas las decisiones políticas relativas a aspectos como la vivienda, programas de educación preescolar, cuidado de crianza y normativas comunitarias, se vuelven de interés psiquiátrico. Pero estas políticas influyen en mucho más que la salud mental. Y la salud mental rara vez es una consideración importante para los responsables políticos en estas áreas. Incluso si lo fuera, se desconocen en gran medida los efectos de estas políticas sobre la salud mental a nivel de la población. Y las complejidades que entraña proporcionar estimaciones, incluso aproximadas, de estos efectos son desalentadoras.

Existen otras complejidades en el diseño de intervenciones, incluso en situaciones en que los efectos causales son claros y no hay competencia de intereses entre los dominios de resultados. De hecho, a menudo existe un equilibrio entre la optimización de la población con respecto a una estimación puntual y una varianza del

resultado deseado. A modo de ilustración, consideremos la cuestión de dónde construir la próxima estación de bomberos en una gran área metropolitana en la que el riesgo de incendio varía de un barrio a otro (p. ej., los barrios pobres con construcciones más antiguas tienen mayor riesgo de incendio), el riesgo individual de muerte en caso de incendio también varía de un barrio a otro (es mayor en los barrios con construcciones más antiguas), y el número previsto de muertes en caso de incendio varía de un barrio a otro (p. ej., el número previsto de muertes es mayor en los edificios altos con muchos residentes y salida exclusiva a través de ascensores que en los edificios más pequeños de baja altura). Teniendo en cuenta estos y otros datos, los modelos de investigación operativa pueden determinar la ubicación óptima para construir la próxima estación de bomberos con el fin de minimizar la pérdida global de vidas humanas. Sin embargo, la ubicación óptima desde esa perspectiva podría aumentar la desigualdad del riesgo, lo que significa que se seleccionaría una ubicación bastante diferente si el objetivo fuera igualar el riesgo de muerte en lugar de minimizar la pérdida de vidas. ¿Cómo decidimos qué ubicación elegir? La respuesta no está nada clara cuando existen consideraciones contrapuestas y los recursos son limitados.

Los psiquiatras en ejercicio toman decisiones igualmente difíciles cada día, a menor escala, cuando deciden cómo asignar sus recursos clínicos fijos. Estas decisiones se toman en el contexto de decisiones de mayor nivel sobre la asignación de recursos sanitarios (p. ej., prevención comunitaria vs. tratamiento). Y estas decisiones a nivel del sistema de atención de salud se toman, a su vez, en el contexto de decisiones gubernamentales a un nivel aún mayor sobre la organización y financiación de la asistencia sanitaria y la asignación relativa de recursos públicos entre múltiples sectores. Las decisiones a niveles inferiores se ven inevitablemente limitadas por decisiones previas tomadas a niveles superiores.

¿Qué deben hacer los psiquiatras ante esta complejidad? La mayoría de los psiquiatras se centran en optimizar los recursos disponibles en su práctica. Otros psiquiatras tienen en cuenta los determinantes sociales de la salud en la toma de decisiones clí-



nicas<sup>4</sup>. Y, en el extremo, unos pocos psiquiatras cambian de profesión y se convierten en administradores sanitarios o políticos para aumentar su impacto en la salud mental de la población con decisiones de superior nivel.

Es necesario centrarse en las oportunidades de intervención sobre los determinantes sociales de la salud mental que están al alcance de los psiquiatras en sus propias consultas y sistemas sanitarios locales. Por ejemplo, el experimento de vivienda *Moving to Opportunity* comentado por Kirkbride et al fue una intervención de macropolítica masiva (más de 100 millones de dólares) financiada por el Departamento de Vivienda y Desarrollo Urbano del Gobierno de EE.UU. y llevada a cabo por un equipo interdisciplinar dirigido por economistas del bienestar, no por psiquiatras<sup>5</sup>. Otras macrointervenciones que han demostrado influir en la salud mental de la población en ciudades y estados son las destacadas por la *Results First Clearinghouse Network* (RFCN)<sup>6</sup>, una red de nueve centros de intercambio de información que agregan evidencia sobre intervenciones a nivel comunitario de diversa índole que funcionan en EEUU; y por el Instituto de Equidad en Salud (IHE) del University College London<sup>7</sup>, que ha aplicado y evaluado una amplia gama de intervenciones universales coordinadas a nivel de área, intervenciones seleccionadas e indicadas, diseñadas para promover seis objetivos políticos<sup>8</sup>: dar a cada niño el mejor comienzo en la vida; permitir a todos los niños, jóvenes y adultos maximizar sus capacidades y tener control sobre sus vidas; crear empleo justo y buen trabajo para todos; garantizar un nivel de vida saludable para todos; crear y desarrollar lugares y comunidades saludables y sostenibles; y reforzar el papel y el impacto de la prevención de enfermedades.

Pero todos los programas anteriores requieren una profunda implicación por parte de los gobiernos municipales, provinciales y estatales, una coordinación sustancial entre sectores y la aplicación de una serie coordinada de intervenciones diseñadas para abordar el hecho de que la desventaja social suele estar sobredeterminada. Aunque los psiquiatras podrían ayudar a conseguir esta aceptación de tales intervenciones participando en los esfuerzos de los grupos de presión organizados, su perspectiva quedará inevitablemente en segundo plano frente a otros grupos de presión más poderosos.

## Revitalizar el papel de los determinantes sociales en la salud mental

En medio de largos arcos del péndulo entre la atención a los factores psicosociales y neurobiológicos en salud mental, el progreso sustantivo depende ahora de que estos dos enfoques se consideren complementarios y sinérgicos en lugar de contradictorios. Desde este punto de partida, el artículo de Kirkbride et al<sup>1</sup> es una impresionante panorámica actualizada y de alto nivel sobre el papel de los determinantes sociales en la salud y los trastornos mentales. Quizás lo más útil es que pone de relieve una serie de complejidades sobre las que vale la pena reflexionar a medida que el campo avanza hacia una comprensión más sofisticada de los efectos interpenetrantes de los determinantes sociales, y hacia la generación y puesta en práctica de intervenciones pertinentes.

Un primer reto es la falsa dicotomía entre estrategias de prevención primaria y secundaria o terciaria. La prevención primaria puede ser una vía poderosa para abordar los determinantes sociales, pero no suele ser la única. En consecuencia, los enfoques primario y secundario deberían considerarse interdependientes más que opuestos<sup>2</sup>. La aplicación de planes eficaces de prevención primaria debería reducir la necesidad de prevención secundaria o terciaria

Sin embargo, hay otras intervenciones que los psiquiatras individuales podrían poner en práctica ahora mismo por su cuenta, teniendo en cuenta los factores sociales en sus prácticas y haciendo uso de los recursos locales para ayudar a fomentar los servicios integrales que a menudo necesitan los pacientes desfavorecidos<sup>4</sup>. Además, los grupos de psiquiatras que trabajan en los sistemas sanitarios locales podrían ser decisivos para que sus sistemas aplicaran una combinación de intervenciones universales, seleccionadas e indicadas sobre los determinantes sociales de la salud mental que podrían tener profundos efectos en la salud física y mental de la población. Una buena guía a este respecto la proporciona el marco OASIS<sup>9</sup>, desarrollado por el Sistema de Atención Sanitaria VA Boston, que describe los mecanismos potenciales por los que las intervenciones sobre necesidades sociales basadas en la atención sanitaria pueden mejorar los resultados de salud.

No obstante, es necesario distinguir los distintos niveles de intervención sobre los determinantes sociales de la salud mental, e identificar y promover más claramente aquellos que están al alcance de los psiquiatras en sus propias consultas.

### Ronald C. Kessler

Department of Health Care Policy, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. Kirkbride J, Anglin D, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Pettersson E, Lichtenstein P, Larsson H et al. *Psychol Med* 2019;49:1166-73.
3. World Health Organization Commission on Social Determinants of Health. *Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health*. Geneva: World Health Organization, 2008.
4. Andermann A. *CMAJ* 2016;188:E474-83.
5. Chyn E, Katz LF. *J Econ Perspect* 2021;35:197-222.
6. Penn State Social Science Research Institute. *Results First™* resources. <https://evidence2impact.psu.edu>.
7. Institute of Health Equity. Our mission is nothing less than a fairer, healthier society. [www.instituteofhealthequity.org](http://www.instituteofhealthequity.org).
8. Marmot M, Atkinson T, Bell J et al. *Fair society, healthy lives* (the Marmot review). [www.instituteofhealthequity.org](http://www.instituteofhealthequity.org).
9. Gurewicz D, Garg A, Kressin NR. *J Gen Intern Med* 2020;35:1571-5.

DOI:10.1002/wps.21162

(Kessler RC. *Challenges in implementing interventions to address the social determinants of mental health*. *World Psychiatry* 2024;23:92-93)

(aunque tal vez de forma escalonada o retrasada), pero seguirá habiendo necesidad de innovaciones clínicas y en los servicios para abordar mejor los casos más graves y el sufrimiento. Por ejemplo, una proporción considerable de jóvenes que acuden a los servicios comunitarios de intervención temprana parecen tener necesidades más complejas de lo que inicialmente se había previsto o planificado<sup>3</sup>. A pesar de las mejores intenciones, algunos jóvenes pueden incluso estar desatendidos en estos entornos, lo que subraya la urgencia de disponer de un conjunto completo de opciones a lo largo de todo el proceso de atención, y de vías fluidas entre los distintos niveles del sistema de salud mental<sup>4</sup>.

En segundo lugar, históricamente la psiquiatría se ha enredado —y a veces anudado— en torno a la cuestión de si la mala salud mental influye en las circunstancias sociales o viceversa<sup>5</sup>. Sin embargo, Kirkbride et al argumentan que, incluso sin una explicación detallada de cada eslabón mecánico de las complejas cadenas causales, ahora sabemos bastante sobre cómo romper potencialmente los circuitos de retroalimentación relevantes. En la actualidad, los factores genéticos y neurobiológicos directos, identificados en estudios impresionantes

y rigurosos, son en su mayoría inmanejables y hasta ahora solo representan una pequeña proporción de la fracción de riesgo atribuible a la población en toda una serie de trastornos mentales. En cambio, existen sin duda posibles intervenciones sociales o palancas políticas dirigidas a periodos sensibles del desarrollo (a los que sin duda contribuye la biología), y como mínimo pueden conceptualizarse y probarse<sup>6</sup>, para una serie de determinantes sociales razonablemente bien establecidos, que van desde programas para la primera infancia hasta la regeneración de barrios, pasando por estrategias de prevención indicadas en entornos clínicos. Y dado que muchos de los determinantes sociales son comunes a todos los trastornos de salud mental e incluso física, es probable que las intervenciones basadas en estas variables aporten una serie de beneficios. Se trata de un corolario fundamental de la paradoja de prevención de Rose: aunque la fuerza necesaria para cambiar la curva de población puede resultar intimidante en comparación con un enfoque centrado únicamente en grupos de alto riesgo, el primero puede tener, no obstante, efectos dominó descomunales y favorables tanto en la salud mental como en otros aspectos de la salud y el bienestar.

El artículo de Kirkbride et al sugiere de forma convincente que ésta debería ser una razón fundamental para renovar la atención prestada a los determinantes sociales en los paradigmas de prevención primaria y secundaria. En ninguna parte se ilustra esto mejor que en su descripción de la pobreza, sus efectos en cascada a lo largo de la vida, y cómo las estrategias de intervención que dejan de lado el alivio de la pobreza pueden estar destinadas al fracaso. No cabe duda, pues, de que los interesados en abordar los determinantes sociales de la salud mental deben tener en cuenta no solo los factores de riesgo individuales, sino también las estructuras causales subyacentes a través de las cuales se manifiesta el riesgo.

El amplio abanico de formas en que la desigualdad y la pobreza ejercen sus efectos directos e indirectos también significa que las intervenciones discretas no pueden considerarse de forma aislada. Por el contrario, acentúa la necesidad de que los determinantes sociales de la salud mental se aborden mediante intervenciones coordinadas a todos los niveles de la estructura causal (incluyendo a nivel individual, interpersonal, institucional y estructural) y que también se diseñen deliberadamente para abarcar todos los ámbitos políticos. En el caso de la salud mental, existe una frontera porosa entre las intervenciones preventivas y la política social y educativa, de modo que la óptica debe ser la de una política pública integrada y no solo de la política sanitaria. De hecho, dada la discapacidad y costes indirectos asociados a los problemas y trastornos de salud mental, su aparición durante la juventud y su persistencia si no se tratan, puede estar indicado, e incluso ser necesario, un enfoque de “todo el gobierno” similar al adoptado durante otras crisis.

Por último, Kirkbride et al aluden no solo a la necesidad de mayor inversión en intervenciones y seguimiento de la salud de la población, sino también a investigaciones en curso sobre sus efectos. En parte, esto se debe a que las intervenciones no están exentas de riesgos y pueden tener consecuencias no deseadas, incluidas las iatrogénicas<sup>7</sup>.

Además, incluso cuando son beneficiosas, las posibles intervenciones deben considerarse en su contexto social y reconocerse como limitadas. Por ejemplo, aunque se reconoce ampliamente que las exposiciones específicas a la inmigración son factores de riesgo de psicosis, hacer cambios políticos reactivos (como eliminar la inmigración) basándose en esto sería insostenible, además de discriminatorio. En cambio, la pregunta clave es cómo las políticas públicas pueden beneficiarse del diálogo entre teóricos, empíricos y profesionales políticos para –entre otras cosas– apreciar que la inmigración puede representar un indicador de las exposiciones y factores de estrés subyacentes; plantear mecanismos potenciales a través de niveles biológicos, psicológicos y sociales de causalidad; y luego planificar y probar intervenciones que reduzcan el riesgo, promuevan la integración y avancen en la implementación. Es probable que las estrategias óptimas impliquen captar resultados diversos y orientados al paciente, discernir las estructuras a través de las cuales surgen y se entrelazan las condiciones y los resultados sociales, y percibir los beneficios generalizados de las políticas inclusivas y orientadas a la equidad.

Más que nada, la descripción que hacen Kirkbride et al de la situación actual representa un llamamiento a la creatividad y la inversión para abordar los determinantes sociales de la salud mental. Si la desigualdad perjudica<sup>8</sup>, el actual abismo existente entre la necesidad demostrada, el compromiso multisectorial requerido y la acción concertada sobre los factores sociales que afectan a la salud mental de las personas, comunidades y poblaciones es profundamente inquietante. También es uno más entre una serie de dilemas contemporáneos que –como el cambio climático y la disminución de las oportunidades económicas– afectará particularmente a los jóvenes, el futuro de cualquier sociedad. Ya sea debido a las recientes crisis que han impedido temporalmente que surjan nuevas soluciones, o al vaciamiento a largo plazo de la experiencia y la capacidad del gobierno<sup>9</sup>, la energía para catalizar enfoques integradores ante un reto de tal envergadura parece haber llegado a un punto muerto. Ahora exige una renovación y revitalización sostenidas.

#### Jai L. Shah

Department of Psychiatry, Douglas Research Centre and McGill University, Montréal, QC, Canada

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. McGorry PD, Nelson B, Wood SJ et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:1095-103.
3. Iorfino F, Carpenter JS, Cross SP et al. *Med J Aust* 2022;216:87-93.
4. Shah JL, Jones N, van Os J et al. *Lancet Psychiatry* 2022;9:413-22.
5. Krabbendam L, van Os J. *Schizophr Bull* 2005;31:795-9.
6. Shah J, Mizrahi R, McKenzie K. *Br J Psychiatry* 2011;199:11-4.
7. Foulkes L, Stringaris A. *BJPsych Bull* 2023;47:267-9.
8. Marmot M. *Lancet* 2020;395:1413-4.
9. Mazzucato M. *The entrepreneurial state: debunking public vs. private sector myths*. New York: PublicAffairs, 2015.

DOI:10.1002/wps.21163

(Shah JL. *Revitalizing the role of social determinants in mental health*. *World Psychiatry* 2024;23:93-94)

## La necesidad de reunir a la comunidad, a los responsables políticos y a los investigadores en los programas de prevención

El excelente artículo de Kirkbride et al<sup>1</sup> actualiza las recomendaciones desde la perspectiva de los determinantes sociales de la salud para mitigar la aparición de trastornos mentales y traza una hoja de ruta para un plan de prevención eficaz. Explican que la mala distribución de los determinantes sociales esenciales no es

aleatoria, está determinada por las políticas y por quienes ostentan el poder, y podría reproducir desigualdades intergeneracionales en las oportunidades de las personas. Hacen referencia a la importancia de “un momento umbral” para actualizar nuestra respuesta, dadas las demandas sociales para hacer frente a la carga mundial

de morbilidad psiquiátrica. Subrayan el cambio de enfoque de los factores internos a nivel individual a las condiciones ambientales que repercuten en la salud mental y el bienestar, particularmente en niños, adolescentes y personas jóvenes.

El análisis de los autores conduce a varias ideas nuevas y significativas. Su marco preventivo para mejorar la salud mental de los niños y prevenir la psicopatología ofrece un rico abanico de intervenciones primarias y secundarias con evidencia comprobada para una implementación rápida. Identifican lagunas e inconsistencias en los resultados de las intervenciones que requieren mayor evaluación, así como estudios que carecen de rigor científico. Con un fuerte anclaje en la equidad, sus siete recomendaciones constituyen un reclamo convincente para invertir en prevención primaria.

Esta importante contribución ofrece un anteproyecto de acciones preventivas. Sin embargo, los autores reconocen las limitaciones de las estrategias de prevención para reducir significativamente la incidencia y prevalencia de los trastornos mentales, ya que la cobertura de la población es escasa y resulta muy difícil implementar intervenciones para modificar los entornos sociales o físicos. Las intervenciones preventivas pueden no lograr resolver los problemas estructurales que los generan en primer lugar. Es posible que algunos estudios no estratifiquen los diversos grupos para examinar si el efecto medio difiere según los subgrupos de edad, género, región y etnia de la población.

En la revisión se ha omitido, en parte, una atención adecuada a los posibles efectos perjudiciales no deseados de las intervenciones de prevención, algunas de las cuales pueden tener consecuencias opuestas a las deseadas<sup>2</sup>. Estas consecuencias no deseadas –como la estigmatización de los niños o la frustración de los profesores que participan en un programa escolar de promoción de la salud mental– son difíciles de prever, identificar y observar<sup>3</sup>. Trabajos recientes sugieren la necesidad de tener en cuenta los posibles daños físicos, psicosociales, económicos, culturales y medioambientales de las intervenciones de prevención, especialmente cuando no se alinean con las normas, valores y preferencias de la comunidad a la que están dirigidas<sup>4</sup>. Por ejemplo, en un estudio en el que se utilizó el análisis de mediación<sup>5</sup> se encontró que los niños de familias que recibían un bono de vivienda en la intervención *Moving to Opportunities* mostraban un riesgo elevado de trastornos del estado de ánimo y externalizantes. Asimismo, otras investigaciones señalan cómo las intervenciones de prevención primaria pueden agravar las disparidades y desigualdades sociales, sobre todo cuando carecen de humildad cultural en sus planteamientos para poblaciones minoritarias<sup>6</sup>. Contar con la perspectiva de los implicados en el programa puede ser fundamental para optimizar los impactos de las intervenciones de prevención y minimizar sus consecuencias no deseadas.

El encuadre específico es una de las características más difíciles de esta contribución. Ciertas áreas de revisión pueden parecer como si hicieran recaer la responsabilidad en los individuos, replicando una narrativa según la cual los problemas son suyos y no a nivel institucional o social. Sutilmente, este mensaje puede transmitir desempoderamiento, implicando que los investigadores podemos decir a estos grupos cómo resolver sus problemas en lugar de co-crear con ellos las soluciones. Considerar a los grupos raciales o minoritarios como herederos de los problemas y enmarcar adecuadamente las intervenciones preventivas (es decir, reconocer el papel que la sociedad en su conjunto ha tenido en la generación de los problemas) puede revertir la responsabilidad. A veces formulamos las cuestiones raciales como defectos biológicos o de comportamiento, o equiparamos raza con racismo en nuestra interpretación de los resultados<sup>7</sup>.

Una revisión más amplia de las intervenciones preventivas a nivel de sistema e institución llamaría la atención sobre las políticas y regulaciones para prevenir la aparición de enfermedades mentales y angustia psicológica. Abordar los determinantes estructurales, como el apoyo a los ingresos que proporciona el *Crédito Tributario por Ingresos del Trabajo*, y cambiar la legislación que promueve horarios de trabajo impredecibles y precarios para padres con empleos mal remunerados, son ejemplos del amplio impacto potencial de las palancas políticas en la reducción de los daños adversos para la salud mental en niños pequeños y la disminución del malestar psicológico de las familias. Las políticas públicas desempeñan un papel en la aparición y recuperación de una enfermedad mental. Un ejemplo es el análisis del impacto de la ampliación del seguro médico en Oregon, que demostró una disminución de la tasa de depresión<sup>8</sup>, aunque los resultados en cuanto a la salud física no mejoraron en los dos primeros años.

Kirkbride et al se centran en enfoques positivos y enriquecedores del barrio, como los programas de regeneración de barrios. Este apartado es uno de los componentes más reflexivos y sugerentes de su revisión. Se presta a colaborar con la comunidad y los responsables políticos para co-crear un programa sobre cómo, teniendo en cuenta contexto y recursos, se debería priorizar mejor la prevención de la salud mental. Al decidir qué alternativas deben seleccionarse, la voz de la comunidad debe ocupar un lugar central en los debates. Esto puede ayudar a los investigadores a prever consecuencias no deseadas y alinearse con lo que más importa a esa comunidad. Por otro lado, puede evitar que los responsables políticos consideren que la viabilidad y sostenibilidad de esos programas de prevención son difíciles de vender a su electorado.

Los autores son prácticos al recomendar que demos prioridad a las intervenciones que puedan influir en múltiples ámbitos, como intervenir en el periodo prenatal o en la infancia a fin de orientar la evolución mental, física y cognitiva. Sin embargo, los responsables políticos también deben desempeñar un papel importante, ya que su clasificación de lo que hay que priorizar y en lo que se debe invertir puede diferir de nuestros modelos teóricos de causalidad y reparación. La asociación entre comunidad, investigación y política<sup>9</sup> podría ser la mejor vía para construir y aplicar la agenda preventiva. Dado que no todos los determinantes sociales afectan o repercuten por igual en el inicio, la evolución o la recuperación de los problemas de salud mental, lo que podría depender de la población y sus características, podría ser necesario realizar un trabajo preliminar y convocar a los distintos socios para acordar un plan de acción en función de los resultados deseados.

### Margarita Alegria

Departments of Medicine and Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Biallas RL, Rehfuess E, Stratil JM. *J Public Health Res* 2022;11:22799036221103360.
3. Gugglberger L. *Health Promot Int* 2018;33:557-60.
4. Ma GX, Shive SE, Tan Y et al. *J Adolesc Health* 2004;35:206-16.
5. Rudolph KE, Gimbrone C, Díaz I. *Epidemiology* 2021;32:336-46.
6. Spinner JR, Haynes E, Nunez C et al. *J Prim Care Community Health* 2021;12:21501327211003688.
7. Hardeman RR, Karbeah J. *Health Serv Res* 2020;55:777-80.
8. Baicker K, Taubman SL, Allen HL et al. *N Engl J Med* 2013;368:1713-22.
9. Cacari-Stone L, Wallerstein N, Garcia AP et al. *Am J Public Health* 2014;104:1615-23.

DOI:10.1002/wps.21164

(Alegria M. *The need to bring community, policy makers and researchers to the table in prevention programs. World Psychiatry* 2024;23:94-95)

# Avanzando en la evaluación cuantitativa de los determinantes sociales de la salud mental y los efectos de la intervención: necesidad de evaluaciones de riesgo comunitario

Kirkbride et al<sup>1</sup> ofrecen una panorámica completa, rigurosa y reflexiva de la bibliografía sobre los determinantes sociales de la salud mental, centrándose en la evidencia tanto de los efectos causales de los determinantes sociales como de la eficacia de las intervenciones. También plantean una serie de recomendaciones, centradas en cómo priorizar la prevención y la intervención que atiendan la justicia social y el alivio de la pobreza con diseños de estudio más rigurosos y mayor vigilancia de los datos. Me gustaría añadir una recomendación adicional: la necesidad de realizar evaluaciones de riesgo comunitario.

La bibliografía informa sobre todo de índices de riesgo y valores beta en estudios de cohortes y ensayos de intervención, a partir de los cuales pueden extraerse conclusiones sobre las magnitudes relativas del aumento y reducción del riesgo. Sin embargo, estas medidas en gran medida no proporcionan información sobre cuáles causas son más importantes o qué intervenciones pueden ser más eficaces, a nivel comunitario. Las evaluaciones del riesgo comunitario proporciona información específica sobre el contexto y la comunidad para establecer prioridades, ser realistas sobre qué intervenciones vale la pena el esfuerzo de poner en práctica e identificar brechas en las que es necesario desarrollar intervenciones nuevas o más efectivas y escalables.

La cuantificación del riesgo comunitario tiene una larga historia<sup>2-5</sup>, aunque su aplicación sigue siendo limitada, especialmente en epidemiología psiquiátrica. Lo que hace que las evaluaciones del riesgo comunitario sean útiles es que combinen prevalencia y magnitud del efecto, y hagan suposiciones transparentes que a menudo no se reconocen en medidas relativas más estándar.

En comunidades con baja o alta prevalencia de exposición, el riesgo relativo o beta de un modelo de regresión puede ser similar: por ejemplo, aquellos que están expuestos tienen doble riesgo de sufrir el resultado en comparación con los no expuestos. Sin embargo, el impacto de la exposición en la salud pública puede variar enormemente según los escenarios, y se refleja en la diferencia de prevalencia en la población, los casos esperados en los expuestos, la fracción atribuible a la población y el número necesario para dañar. En un escenario de exposición poco frecuente, por ejemplo, podríamos prevenir algo menos del 10% de los casos, aunque aplicáramos perfectamente una intervención que eliminara el 100% de la exposición. En un escenario de exposición común, en cambio, se podrían prevenir casi la mitad de los casos si elimináramos toda la exposición.

Destacar el impacto en la salud pública en nuestra cuantificación de las asociaciones entre exposición y resultado nos empujaría como campo a priorizar el desarrollo de intervenciones para exposiciones comunes, incluyendo muchos de los determinantes sociales de la salud considerados por Kirkbride et al. Las intervenciones con magnitudes de efecto relativas pequeñas tendrán más impacto en exposiciones comunes que las intervenciones con magnitudes de efecto relativas grandes para exposiciones raras. Por ejemplo, Kirkbride et al citan una revisión sistemática de la asociación entre nivel socioeconómico y salud mental del niño y adolescente<sup>6</sup>, en que se informaba que la diferencia de prevalencia del trastorno entre individuos con nivel socioeconómico alto y bajo fluctuaba entre 8,9% y 13,2%, respectivamente, en el límite inferior, y hasta 15,9% y 33,4%, respectivamente, en el límite superior. Aunque los índices

de riesgo en los límites inferior y superior son similares, las implicaciones para la salud pública son notablemente diferentes. Podemos estimar que eliminar la pobreza reduciría ~10% del trastorno en los escenarios del límite inferior, y ~20% –el doble– en el límite superior. Teniendo en cuenta las intervenciones para reducir la pobreza infantil y adolescente, como las transferencias de efectivo, que tienen un odds ratio metaanalizado de 0,72 para los trastornos de internalización en adolescentes<sup>7</sup>, podemos modelar el impacto anticipado de su escalado en términos de impacto potencial en la salud pública, dada la proporción prevista atribuible a la población.

Una mayor atención a la evaluación del impacto comunitario de las exposiciones también aportará más rigor a nuestra formulación de intervenciones. Entre las recomendaciones de Kirkbride et al está reforzar la inferencia causal en la investigación sobre los determinantes sociales de la salud. Las estimaciones que se utilizan habitualmente suelen hacer suposiciones heroicas de resultados contrafactuales y potenciales que confunden la interpretación. Por ejemplo, un índice de riesgo de un estudio de cohorte que compara la incidencia de la depresión entre los que viven en pobreza y los que no, compara dos escenarios: el resultado potencial de la depresión si toda la población viviera en pobreza vs. el resultado potencial de la depresión si se eliminara la pobreza. Aunque valiosas para la identificación y elaboración de la etiología, tales medidas no son directamente relevantes para la salud pública, porque una intervención para eliminar toda la pobreza es, por desgracia, más un experimento conceptual que una realidad. En cambio, los efectos de la intervención dirigida que incorporan el riesgo comunitario<sup>8</sup> permiten estimar la proporción del resultado que podría prevenirse si pudiéramos reducir la exposición en una cantidad específica. Podríamos formular una pregunta en torno a la estimación de la proporción de casos de depresión que podrían evitarse si la pobreza se redujera en la cantidad estimada.

Este tipo de ejercicio, en el que se analiza el impacto total de la exposición en la comunidad y se aborda el impacto potencial de las intervenciones dentro de ese panorama, puede reunir la epidemiología y la ciencia de la implementación. Como señalan Kirkbride et al (y otros<sup>9</sup>), la escalabilidad de las intervenciones que sabemos que funcionan es una barrera importante para mejorar la salud mental de la comunidad. La evaluación del impacto comunitario puede proporcionar un andamiaje analítico adicional a dichas declaraciones.

Una crítica habitual a las evaluaciones de riesgo comunitario es que son específicas del contexto, y cambiarán en función de la ubicación y el tiempo, pero esa es precisamente la cuestión. En el mundo real, evaluamos el riesgo y llevamos a cabo intervenciones en contextos específicos. Las evaluaciones de riesgo comunitario también aclaran que nuestra comprensión de las magnitudes de efecto y efectos de la intervención, incluidas las medidas relativas, están ancladas en el tiempo; lo que sería un alto impacto en un momento dado puede no serlo tanto en otro momento, ya que la prevalencia y los factores de riesgo cambian.

Sabemos que la generalización de los efectos de la exposición y la intervención a través del tiempo y el lugar es un componente importante de la ciencia de la salud pública; sin embargo, los debates sobre estos conceptos suelen quedar relegados a unas

pocas frases al final de nuestros artículos. La evaluación del riesgo comunitario permite integrar en nuestra ciencia el conocimiento sobre los contextos específicos. Puede haber contextos en todo el mundo en los que no dispongamos de información suficiente sobre la exposición o prevalencia de los resultados para estimar con fiabilidad el riesgo comunitario; en esas circunstancias, es prudente llevar a cabo una vigilancia epidemiológica fundamental antes de intentar implementar intervenciones específicas, a fin de minimizar las consecuencias no deseadas y el despilfarro de recursos.

Si bien las evaluaciones de riesgo comunitario son de gran valor, como todas las medidas, también pueden utilizarse mal y malinterpretarse. Además, los factores de riesgo suelen ser sinérgicos, por lo que medidas como la fracción atribuible a la población suman mucho más del 100%. Sin embargo, la inclusión de evaluaciones de riesgo comunitario haría más transparente la sinergia entre los factores de riesgo; al informar solo de las medidas relativas de interacción (p. ej., betas de interacción, riesgo estratificado y odds ratios), su impacto sinérgico en la salud mental de la población permanece oculto.

En resumen, Kirkbride et al prestan un excelente servicio al campo con su extensa y exhaustiva revisión. Depende de todos nosotros, como académicos e investigadores, desarrollar intervenciones que aborden los determinantes sociales de la salud en

múltiples niveles, a través de un enfoque de justicia social. Estos esfuerzos se verán favorecidos si se reconocen las diferencias en los efectos de la exposición y la intervención en los distintos contextos y se modelan cuantitativamente con las herramientas desarrolladas en epidemiología. Nuestra eficacia depende de las cifras que obtengamos. Además de un diseño de estudio riguroso, debemos evaluar de forma fiable el riesgo comunitario para lograr el máximo efecto en el cambio.

**Katherine M. Keyes**

Columbia University, New York, NY, USA

1. Kirkbride J, Anglin D, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Doll R. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1951;7(1 Spec. No.):39-50.
3. Levin ML. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1953;9:531-41.
4. Poole C. *Ann Epidemiol* 2015;25:147-54.
5. Wacholder S. *Epidemiology* 2005;16:1-3.
6. Reiss F. *Soc Sci Med* 2013;90:24-31.
7. Zaneva M, Guzman-Holst C, Reeves A et al. *J Adolesc Health* 2022;71:147-56.
8. Westreich D. *Am J Epidemiol* 2014;179:797-806.
9. McGorry PD, Mei C, Chanen A et al. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.

DOI:10.1002/wps.21165

*(Keyes KM. Advancing quantitative evaluation of social determinants of mental health and intervention effects: the need for community risk assessments. World Psychiatry 2024;23:96-97)*

## La naturaleza cambiante del trabajo en el siglo XXI como determinante social de la salud mental

Existe una extensa bibliografía que documenta la asociación de factores estresantes psicosociales en el trabajo –p. ej., tensión laboral, desequilibrio entre esfuerzo y recompensa, injusticia organizacional, largas jornadas de trabajo, inseguridad laboral, trabajo por turnos, acoso e intimidación en el lugar de trabajo– con problemas de salud mental<sup>1-4</sup>. Sin embargo, no se han destacado lo suficiente las implicaciones que tiene la naturaleza cambiante del trabajo en el siglo XXI para la salud mental de la población.

El modelo clásico de tensión laboral incluye las exposiciones relacionadas con las tareas laborales (p. ej., la combinación de exigencias psicológicas excesivas con falta de autonomía), pero no aborda el panorama más amplio de lo que ha estado ocurriendo en el lugar de trabajo durante la era de la globalización, automatización y auge de formas alternativas de trabajo (p. ej., trabajo esporádico y a tiempo parcial). A este respecto hay tres tendencias ejemplares: la aplicación digital, la programación justo a tiempo y la tercerización laboral. Cada una de estas tendencias representa un posible determinante social de la salud mental a nivel poblacional.

La vigilancia digital se ha generalizado en los lugares de trabajo de algunos países, ya sea en forma de dispositivos de seguimiento que llevan los empleados en los almacenes de Amazon (“centros logísticos”) para cumplir sus cuotas diarias, o de software de seguimiento instalado en los ordenadores de escritorio de los teletrabajadores durante la pandemia.

Una de las profesiones más intensamente vigiladas en EE.UU. es el transporte por carretera, que emplea a unos 3 millones de conductores. Los camioneros ya corren un alto riesgo de sufrir problemas de salud mental, debido a las excesivas horas de trabajo, falta de sueño y aislamiento social<sup>5</sup>. Desde la desregulación del sector del transporte por carretera en los años 80, también han tenido que hacer frente a la carga de los bajos salarios, debido al cambio de remuneración de trabajo asalariado a remuneración a destajo. A los camioneros se les paga por los kilómetros recorridos,

no por las horas que pasan en la carretera atrapados en un tráfico congestionado o las horas que esperan a cargar/descargar. A consecuencia del cambio a la remuneración a destajo, los salarios de los camioneros cayeron un 44% entre 1977 y 1995<sup>5</sup>.

Para ganarse la vida, los conductores se han visto obligados a pasar más horas en la carretera, lo que aumenta el riesgo de accidentes. En respuesta, los legisladores ordenaron en 1997 la instalación de dispositivos electrónicos de registro en todos los camiones. Estos dispositivos han ayudado a hacer cumplir la normativa sobre “horas de servicio” en la industria del transporte por carretera, que dictan que los camioneros no pueden conducir más de once horas al día, tras las cuales deben hacer una pausa de descanso obligatoria. Sin embargo, a pesar de la mejora en toda la industria en el cumplimiento de los límites de horas de servicio, la introducción de la aplicación digital aumentó paradójicamente la tasa de accidentes, porque los conductores respondieron acelerando para compensar la pérdida de productividad<sup>6</sup>.

En cuanto a la autonomía de los trabajadores, los mismos dispositivos de registro de tiempo se combinan con otras funciones que permiten a los empresarios controlar el rendimiento de los conductores en aspectos como el consumo de combustible, frecuencia con que cambian de carril y cumplimiento de las rutas de viaje. Esto no tiene nada que ver con el cumplimiento de las normas de seguridad, sino que se trata de extraer eficiencia y maximizar la productividad.

El concepto de programación justo a tiempo surgió originalmente como estrategia de gestión en el sector manufacturero para alinear la entrega de suministros de materias primas con los cronogramas de producción. Posteriormente, se extendió al sector minorista y de servicios, donde los empresarios lo utilizan para gestionar los costes laborales programando a los empleados en función de la fluctuación de la demanda de los consumidores. Por ejemplo, si el director de una tienda cree que su establecimiento va

a estar inusualmente ocupado antes de una fiesta nacional, puede actualizar la programación sobre la marcha y pedir la entrada de empleados adicionales.

Con la programación justo a tiempo, los trabajadores suelen recibir sus horarios con poca antelación y pueden ver modificados o cancelados sus turnos en el último momento. Los empleadores pueden poner a los trabajadores de guardia sin garantía de que habrá trabajo disponible para ellos. Según la Encuesta Americana sobre el Uso del Tiempo, se estima que el 45% de los trabajadores asalariados mayores de 15 años reciben sus horarios con menos de un mes de antelación, mientras que al 20% se les informa de sus horarios con menos de una semana de anticipación<sup>7</sup>.

Además de dificultar la organización del cuidado de los niños, asistencia a la escuela o mantenimiento de un segundo empleo, los horarios de trabajo irregulares también provocan la volatilidad de los ingresos de los trabajadores asalariados por horas. A su vez, las horas de trabajo variables ponen en peligro el acceso a muchos programas de la red de seguridad (p. ej., programas de asistencia alimentaria en EE.UU.) que exigen un número mínimo de horas de trabajo a la semana. Un estudio realizado en Corea del Sur reveló que los trabajadores con horarios de trabajo impredecibles tenían un riesgo significativamente mayor de sufrir síntomas depresivos<sup>8</sup>.

Un tercer ejemplo de la naturaleza cambiante del trabajo es la tercerización laboral, que se refiere a la práctica de gestión de subcontratar partes de la organización que no se consideran “competencias básicas” de la empresa<sup>9</sup>. Por ejemplo, la mayoría del personal de limpieza, lavandería y de cocina del sector hotelero no son empleados de los hoteles titulares, sino “contratistas independientes” contratados por terceras empresas. Los departamentos de atención al cliente de las grandes corporaciones se han escindido a terceras empresas, que a su vez contratan un ejército de contratistas independientes para realizar el trabajo. El contratista independiente es responsable de adquirir los activos necesarios para realizar el trabajo (equipo de oficina en casa, como un ordenador, auriculares y una línea telefónica exclusiva), y debe pagar los costes de formación para convertirse en representante de atención al cliente de la empresa titular, así como pagar una cuota mensual por utilizar la plataforma digital que le conecta con los clientes.

Al mismo tiempo, la clasificación de contratista independiente significa que el trabajador no recibe ninguno de los beneficios de ser un empleado asalariado, como pensión o seguro médico. Estos trabajadores suelen cobrar por el tiempo que dedican a responder a las llamadas de los clientes, no por las horas que pasan esperando

a que los clientes llamen. Se calcula que 1 de cada 5 personas en EE.UU. forma parte de la mano de obra tercerizada –incluyendo hostelería, operadores telefónicos, atención sanitaria a domicilio, conserjes, guardias de seguridad y restaurantes de comida rápida.

La consideración de las condiciones laborales como determinante social abre la posibilidad de ampliar el conjunto de intervenciones estructurales para promover la salud mental de la población, por ejemplo, modificando las leyes para proteger los derechos, el bienestar y la seguridad de los empleados. Esto obliga a preguntarse: ¿cuál es el papel de las corporaciones y los empleadores en la generación de enfermedades mentales, y cuál es el potencial de las intervenciones, políticas y normativas basadas en el trabajo para promover la salud mental? Las empresas (y los accionistas) se benefician de exprimir al máximo la productividad de los trabajadores mediante salarios bajos, largas jornadas laborales, horarios impredecibles, vigilancia digital y trasladando los costes de la actividad empresarial a los trabajadores. Los consumidores también se benefician de precios más bajos, pero, en muchos casos, los consumidores también son trabajadores explotados por el mismo sistema.

Es hora de que consideremos la naturaleza cambiante del trabajo en el siglo XXI como un importante determinante social de la salud mental, y de que hagamos un esfuerzo sustancial para desarrollar intervenciones que lo aborden.

#### **Ichiro Kawachi**

Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

1. Stansfeld S, Candy B. Scand J Work Environ Health 2006;32:443-62.
2. Niedhammer I, Bertrais S, Witt K. Scand J Work Environ Health 2021;47:489-508.
3. van der Molen HF, Nieuwenhuijsen K, Frings-Dresen MHW et al. BMJ Open 2020;10:e034849.
4. Mikkelsen S, Coggon D, Andersen JH et al. Eur J Epidemiol 2021;36:479-96.
5. Levy K. Data driven. Truckers, technology, and the new workplace surveillance. Princeton: Princeton University Press, 2023.
6. Scott A, Balthrop A, Miller JW. J Oper Manag 2021;67:152-81.
7. Guyot K, Reeves RV. Unpredictable work hours and volatile incomes are long-term risks for American workers. Brookings, August 18, 2020.
8. Lee HE, Kawachi I. Saf Health Work 2021;12:351-8.
9. Weil D. The fissured workplace. Why work became so bad for so many and what can be done to improve it. Cambridge: Harvard University Press, 2014.

DOI:10.1002/wps.21166

(*Kawachi I. The changing nature of work in the 21st century as a social determinant of mental health. World Psychiatry 2024;23:97-98*)

## **Algunas prioridades en la atención a los determinantes sociales de los trastornos mentales para lograr su prevención**

Kirkbride et al<sup>1</sup> aportan evidencia convincente de una relación causal entre los determinantes sociales y peores resultados en la salud mental. El alcance, complejidad y prevalencia de estos determinantes podría llevar a la desesperanza ante la perspectiva de abordar las desigualdades e inequidades implicadas. Sin embargo, los autores infunden esperanza y optimismo aportando ejemplos de intervenciones llevadas a cabo en el ámbito familiar, escolar, vecinal o social que han resultado eficaces en la prevención primaria. A continuación, ofrecen siete recomendaciones clave para que los profesionales de salud mental, responsables políticos e investigadores actúen con el fin de prevenir o reducir los problemas de salud mental derivados de los determinantes sociales. Todas estas recomendaciones merecen un análisis más detallado. Sin embargo,

me centraré en dos: la necesidad de priorizar las intervenciones que proporcionan resultados positivos en múltiples ámbitos y la demanda de utilizar el enfoque de la arquitectura causal en la epidemiología psiquiátrica.

Kirkbride et al proponen que se evalúen los resultados de salud mental en cualquier política, programa o intervención dirigida a los determinantes sociales. Se trataría de un empeño altamente informativo y beneficioso. Sin embargo, aunque factible, exigiría un cambio significativo en la forma de llevar a cabo la investigación e implicaría establecer y mantener relaciones y colaboraciones en múltiples disciplinas, facultades y departamentos. Los beneficios serían recíprocos, ya que los resultados funcionales de la educación, empleo, vivienda y desvío del sistema de justicia penal probable-

mente serían muy significativos desde el punto de vista de varias partes interesadas. Esta acción también implicaría que los profesionales clínicos e investigadores en el ámbito de la salud mental desempeñaran un papel en la promoción a nivel gubernamental, ya que cualquier política que afecte a los determinantes sociales clave de los trastornos mentales tendrá un efecto en cadena sobre la salud mental de la población.

Sin embargo, los clínicos ya están sobrecargados por la elevada prevalencia de los trastornos mentales, y los académicos necesitan ser productivos continuamente en un entorno altamente competitivo para obtener subvenciones y becas. Los beneficios de este enfoque tardarían años en hacerse realidad y puede ser difícil evaluarlos directamente. Por lo tanto, las autoridades e instituciones que otorgan becas y promociones tendrían que reconocer, como ya están haciendo algunas, las laboriosas iniciativas de colaboración y promoción interdisciplinar.

Kirkbride et al piden que se adopte el enfoque de la arquitectura causal utilizado en epidemiología psiquiátrica, ya que permitiría comprender las vías entre una o más exposiciones y la enfermedad o trastorno. Este enfoque podría dar lugar a la identificación de factores de riesgo modificables e informar sobre dónde deben dirigirse las intervenciones. Es probable que los mecanismos por los que los determinantes sociales contribuyen a la etiología de los trastornos mentales sean complejos y puedan variar de un individuo a otro. Por ejemplo, en el caso de la adversidad y el trauma infantil, la experiencia en sí de ser víctima de abuso o adversidad podría conducir a posteriores problemas de salud mental, pero, además, la forma en que los individuos reciben (o no) el apoyo de su familia y seres queridos, así como del sistema legal o médico, también podría estar implicada en la vía<sup>2</sup>. Otro ejemplo de relación probablemente compleja es la que existe entre los bajos ingresos y la mala salud mental, ya que las diferencias socioeconómicas, así como las percepciones psicológicas y la autoestima, además de la falta absoluta de recursos materiales, pueden conducir a un mayor riesgo de sufrir un trastorno mental<sup>3</sup>.

Otro aspecto clave del enfoque de la arquitectura causal es que el muestreo debe proceder de una población representativa. Como acertadamente señalan los autores, existe una relativa falta de investigación en los países de ingresos medios y bajos, a pesar de que estos países representan más del 80% de la población mundial<sup>4</sup>. Recientemente se han realizado esfuerzos para emprender estudios epidemiológicos metodológicamente sólidos en el Sur Global. En uno de esos estudios, se encontró que la incidencia de trastornos psicóticos no tratados era tres veces mayor en el norte de Trinidad que en el distrito de Kancheepuram (India) y en Ibadán (Nigeria)<sup>5</sup>. La tasa de incidencia observada en el norte de Trinidad (59,1 por 100.000) se habría clasificado como la tercera más alta si se hubiera considerado un metaanálisis previo que incluía 44 estimaciones de la incidencia internacional de trastornos psicóticos<sup>6</sup>. Tanto el consumo de sustancias como los niveles de violencia y delincuencia en la comunidad han aumentado notablemente en Trinidad en los últimos años. Esto sugiere que hay entornos en los que el potencial de prevención primaria de los trastornos psicóticos mediante el abordaje de los determinantes sociales podría ser particularmente alto.

También vale la pena considerar la proporción de trastornos mentales que las intervenciones dirigidas a los determinantes sociales podrían prevenir. Se ha estimado que las fracciones atribuibles a la población son de casi 38% para la adversidad en la infancia y algo menos del 10% para el consumo de cannabis en la esquizofrenia, y del 13,4% para el abuso sexual en la infancia en la depresión<sup>7</sup>. Esto concuerda con el llamamiento de Kirkbride et al para que los determinantes sociales se integren plenamente en el modelo bio-psicosocial de salud y enfermedad mentales. También destaca que las estrategias de prevención primaria dirigidas a los determinantes sociales podrían reducir la incidencia de los trastornos mentales, pero no erradicarlos. Teniendo esto en cuenta, si bien Kirkbride et al se centran en la prevención primaria, los determinantes sociales también podrían servir de base para mejoras y avances en la prevención secundaria.

A fin de garantizar una asignación equitativa de recursos, una estrategia secundaria de prevención podría ser la determinación de recursos y financiación de los servicios en función de la prevalencia geográfica de los determinantes sociales, como privación social, fragmentación, y tasas de inmigrantes y grupos étnicos minoritarios. De hecho, se ha demostrado que la incidencia de los trastornos psicóticos puede predecirse de forma fiable basándose en la prevalencia de los determinantes sociales en zonas geográficamente definidas a partir de datos del censo<sup>8</sup>. Sin embargo, la mayoría de los servicios de salud mental siguen financiándose sobre una base *per cápita*. También existen desigualdades e inequidades para determinados grupos en el acceso a los tratamientos; por ejemplo, las personas de grupos raciales y étnicos minoritarios tienen menos probabilidades de ser remitidas o recibir intervenciones psicológicas en el Reino Unido<sup>9</sup>. Esta distribución desigual de los recursos y estas barreras de acceso a los servicios deben abordarse junto con los esfuerzos de prevención primaria.

El llamamiento a la acción de Kirkbride et al es ambicioso, pero sus objetivos son alcanzables. Puede ayudar a abordar las desigualdades e injusticias subyacentes en nuestras sociedades, que contribuyen al desarrollo de problemas de salud mental y pueden mantenerlos a través de generaciones futuras.

### Brian O'Donoghue

Department of Psychiatry, University College Dublin, Dublin, Ireland

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. McKay MT, Kilmartin L, Meagher A et al. *J Psychiatr Res* 2022;156:268-83.
3. Eibner C, Sturm R, Gresenz CR. *J Ment Health Policy Econ* 2004;7:167-75.
4. Bastien RJ, Ding T, Gonzalez-Valderrama A et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:523-36.
5. Morgan C, Cohen A, Esponda GM et al. *JAMA Psychiatry* 2023;80:40-8.
6. Jongsma HE, Turner C, Kirkbride JB et al. *Lancet Public Health* 2019;4:229-44.
7. Dragioti E, Radua J, Solmi M et al. *Mol Psychiatry* 2022;27:3510-9.
8. McDonald K, Ding T, Ker H et al. *Br J Psychiatry* 2021;219:383-91.
9. Harwood H, Rhead R, Chui Z et al. *Psychol Med* 2023;53:1084-95.

DOI:10.1002/wps.21167

(O'Donoghue B. *Some priorities in targeting social determinants to achieve prevention of mental disorders. World Psychiatry* 2024;23:98-99)

## Deconstruyendo los determinantes sociales de la salud mental

Los factores sociales tienen un impacto importante en la aparición y recuperación de una enfermedad mental<sup>1</sup>. Dónde viven las personas, cómo viven y qué factores inciden en su forma de vida,

incluido su acceso a la alimentación, a la vivienda y al ocio, así como su forma de interactuar con otras personas de su entorno, tienen consecuencias y relevancia para sus emociones y comportamientos.

El hecho de que los seres humanos sean seres sociales implica que, para la mayoría de las personas, el bienestar depende de la totalidad del entorno social en el que viven. Resulta útil e informativo que la investigación haya intentado desglosar los componentes de ese entorno y centrar la atención en aspectos concretos. Pero la realidad es que ningún factor social puede ejercer su impacto en la salud, incluida la salud mental, sin la influencia de otros factores. De hecho, en comunidades pobres o de bajos recursos, donde el contexto vital está marcado por múltiples privaciones y problemas de salud social, física y mental interconectados, así como por la transmisión intergeneracional de esas sindemias<sup>2</sup>, es difícil aislar claramente el papel concreto de un factor social determinado en la aparición o evolución clínica de un trastorno de salud mental. Por lo tanto, es necesario reconocer esta complejidad conceptual, aunque es comprensible la necesidad práctica de centrarse en aspectos concretos como si operaran de forma aislada.

Como se destaca en el artículo de Kirkbride et al<sup>1</sup>, el conjunto de conocimientos disponibles sugiere que el vínculo entre los factores sociales y la enfermedad mental rara vez es directa, incluso cuando los factores de interés son factores tan fácilmente comprensibles como la pobreza y la desventaja económica. Además, gran parte de la evidencia que explora las relaciones de los factores sociales con la salud mental proceden de estudios realizados en el Norte Global. Es probable que la ampliación de nuestra exploración a diversos entornos sociales, económicos y culturales profundice nuestra comprensión. Aunque en la actualidad existe un creciente interés por el tema en el Sur Global<sup>3</sup>, es necesario impulsar más energicamente estudios centrados en los determinantes sociales de la salud mental en los países de ingresos bajos y medios.

Los factores sociales existen y se manifiestan en entornos culturales y tradicionales. Por ejemplo, aunque la relación entre la igualdad de género y los patrones de género en la distribución de algunos trastornos mentales es compleja, la cultura puede ser un factor importante de esta complejidad. En realidad, la posición tradicional y cultural de la mujer es relevante para saber si la desigualdad de género será un determinante importante de la distribución de algunos trastornos mentales. También existen variaciones culturales en la composición de las familias, en la posición social de jóvenes y mayores, y en la organización y distribución del poder dentro de los hogares.

El hecho de que algunos de estos factores sociales también estén experimentando rápidos cambios en muchos países, especialmente en los de ingresos bajos y medios, introduce otra capa de complejidad a la relación entre factores sociales y salud en general, y salud mental en particular. En muchos países, la composición tradicional de las familias está cambiando de extendida a nuclear, al igual que la situación de las personas mayores. Algunos de estos cambios están siendo impulsados por presiones económicas, así como por la incesante, y a veces no planificada, urbanización. En estos contextos, la deriva urbana de los jóvenes está dejando a muchas personas mayores en ciudades y pueblos, aumentando su riesgo de aislamiento y soledad<sup>4</sup>. Para estas personas mayores, la vida rural ya no es un remanso de serenidad y paz, sino más bien una fuente de abandono y alienación.

La interpretación de los vínculos entre los factores sociales y la enfermedad mental se complica aún más por las diferencias entre las evaluaciones objetivas y subjetivas. De hecho, la ambigüedad de los hallazgos sobre el vínculo entre bajos ingresos y trastornos mentales comunes puede deberse a que la pobreza relativa, más que la absoluta, es un factor predictivo de enfermedad mental cuando se

tienen en cuenta otros factores<sup>5</sup>. Una advertencia similar es necesaria al interpretar la asociación entre estatus social subjetivo o relativo y salud mental<sup>6</sup>. De hecho, se podría argumentar que ésta es la base del paradójico hallazgo, en una serie de encuestas de población, de una menor prevalencia de trastornos mentales en los países más pobres respecto a los más ricos. Cabe suponer que el significado que un individuo atribuye a un factor o circunstancia social determina, al menos en parte, qué mecanismos de afrontamiento y adaptación estarán disponibles y se implementarán para hacer frente a las adversidades y otros retos para la salud mental.

Los factores sociales son tan importantes como causa de trastornos mentales como lo son para recuperarse de ellos. La fuente inmediata de apoyo en momentos de mala salud suele ser la familia. La composición y el tamaño de un hogar están determinados culturalmente y son relevantes para la inmediatez de la disponibilidad de apoyo a un individuo cuando lo necesita. En algunas comunidades, la red social relevante también puede incluir grupos no familiares, como los disponibles en lugares de culto y mercados<sup>7</sup>. Es posible que estos grupos sociales planteen desafíos a la salud mental de un individuo, del mismo modo que pueden estar disponibles para proporcionar diversas formas de apoyo instrumental y emocional que ayuden a mitigar los efectos de las adversidades. El hecho de que los riesgos que plantea una determinada red social para la salud mental de un individuo superen los beneficios potenciales puede estar relacionado con la compleja interacción de diversos factores sociales y culturales.

¿Qué papel desempeña la comprensión de los determinantes sociales de la enfermedad mental en la planificación de intervenciones basadas en la evidencia? Nuestra comprensión de los aspectos neurobiológicos de los trastornos psiquiátricos sigue siendo limitada, a pesar de los grandes avances en el estudio del cerebro. La prevención o tratamiento de los trastornos mentales sigue dependiendo de herramientas biopsicosociales contundentes que tienen una capacidad limitada para ofrecer enfoques contextualizados. Por lo tanto, es evidente que, a medida que tratamos de tener una comprensión más amplia y profunda de los determinantes sociales de la salud mental<sup>8</sup>, un enfoque importante debe ser la necesidad de diseñar intervenciones que incluyan la prescripción social fundamentada en el contexto. Esto también debería ser una buena opción para estrategias integrales de promoción y prevención de la salud mental<sup>9</sup>.

### Oye Gureje

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, Neuroscience and Substance Abuse, Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

1. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I et al. *World Psychiatry* 2024;23:58-90.
2. Mendenhall E, Kohrt BA, Norris SA et al. *Lancet* 2017;389:951-63.
3. Lund C. *Soc Sci Med* 2014;111:134-6.
4. Gureje O. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e168.
5. Lund C, Breen A, Flisher AJ et al. *Soc Sci Med* 2010;71:517-28.
6. Scott KM, Al-Hamzawi AO, Andrade LH et al. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:1400-8.
7. Axinn WG, Ghimire DJ, Williams NE et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:1537-45.
8. Jeste DV, Pender VB. *JAMA Psychiatry* 2022;79:283-4.
9. Jenkins R, Gureje O. In: Tasman A, Riba MB, Alarcon RD et al (eds). *Tasman's psychiatry*. Cham: Springer, 2023:1-30.

DOI:10.1002/wps.21168

(Gureje O. *Deconstructing the social determinants of mental health*. *World Psychiatry* 2024;23:99-100)



# Efectividad y rentabilidad de las narraciones de recuperación grabadas online para mejorar la calidad de vida de las personas con problemas de salud mental no psicóticos: un ensayo controlado aleatorio pragmático

Mike Slade<sup>1,2</sup>, Stefan Rennick-Egglestone<sup>1</sup>, Rachel A. Elliott<sup>3</sup>, Chris Newby<sup>4</sup>, Clare Robinson<sup>5</sup>, Sean P. Gavan<sup>3</sup>, Luke Paterson<sup>3</sup>, Yasmin Ali<sup>1</sup>, Caroline Yeo<sup>1,6</sup>, Tony Glover<sup>7</sup>, Kristian Pollock<sup>8</sup>, Felicity Callard<sup>9</sup>, Stefan Priebe<sup>10</sup>, Graham Thornicroft<sup>11</sup>, Julie Repper<sup>12</sup>, Jeroen Keppens<sup>13</sup>, Melanie Smuk<sup>14</sup>, Donna Franklin<sup>15</sup>, Rianna Walcott<sup>16</sup>, Julian Harrison<sup>15</sup>, Roger Smith<sup>15</sup>, Dan Robotham<sup>17</sup>, Simon Bradstreet<sup>18</sup>, Steve Gillard<sup>19</sup>, Pim Cuijpers<sup>20,21</sup>, Marianne Farkas<sup>22</sup>, Dror Ben Zeev<sup>23</sup>, Larry Davidson<sup>24</sup>, Yasuhiro Kotera<sup>1,25</sup>, James Roe<sup>26</sup>, Fiona Ng<sup>1</sup>, Joy Llewellyn-Beardsley<sup>1</sup>, en representación del grupo de estudio NEON

<sup>1</sup>School of Health Sciences, Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>2</sup>Faculty of Nursing and Health Sciences, Health and Community Participation Division, Nord University, Namsos, Norway; <sup>3</sup>Manchester Centre for Health Economics, Division of Population Health, Health Services Research & Primary Care, University of Manchester, Manchester, UK; <sup>4</sup>School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>5</sup>Centre for Evaluation and Methods, Wolfson Institute of Population Health, Pragmatic Clinical Trials Unit, Queen Mary University of London, London, UK; <sup>6</sup>Department of Architecture and Built Environment, Faculty of Engineering, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>7</sup>DRT Software, Nottingham, UK; <sup>8</sup>School of Health Sciences, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>9</sup>School of Geographical & Earth Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK; <sup>10</sup>Unit for Social and Community Psychiatry, East London NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>11</sup>Centre for Implementation Science and Centre for Global Mental Health, Health Service and Population Research Department, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>12</sup>ImROC, Nottingham, UK; <sup>13</sup>Department of Informatics, King's College London, London, UK; <sup>14</sup>Centre for Genomics and Child Health, Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, UK; <sup>15</sup>NEON Lived Experience Advisory Panel, Nottingham, UK; <sup>16</sup>Black Communication and Technology Lab, Department of Communication, University of Maryland, College Park, MD, USA; <sup>17</sup>McPin Foundation, London, UK; <sup>18</sup>Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK; <sup>19</sup>School of Health Sciences, City, University of London, London, UK; <sup>20</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>21</sup>International Institute for Psychotherapy, Babeş-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania; <sup>22</sup>Center for Psychiatric Rehabilitation, College of Health and Rehabilitation Sciences, Boston University, Boston, MA, USA; <sup>23</sup>School of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA; <sup>24</sup>Yale School of Medicine, Yale University, New Haven, CT, USA; <sup>25</sup>Center for Infectious Disease Education and Research, Osaka University, Osaka, Japan; <sup>26</sup>National Institute for Health and Care Research (NIHR) Applied Research Collaboration East Midlands, University of Nottingham, Nottingham, UK

Se encuentran ampliamente disponibles las narraciones que describen experiencias de primera mano de recuperación de problemas de salud mental. La evidencia emergente sugiere que la participación en narraciones de recuperación de la salud mental puede beneficiar a las personas que padecen problemas de salud mental, pero hasta ahora no se ha realizado ningún ensayo controlado aleatorizado. Desarrollamos la Intervención Narraciones de Experiencias Online (NEON), una aplicación web que proporciona acceso autoguiado y mediante sistemas de recomendación a una serie de narraciones de recuperación de salud mental grabadas (n=659). Se investigó si el acceso a la Intervención NEON beneficiaba a los adultos con problemas de salud mental no psicóticos mediante la realización de un ensayo aleatorizado pragmático de grupos paralelos, con la atención habitual como condición de control. El criterio de valoración principal fue la calidad de vida en la semana 52, evaluada mediante la Evaluación Breve de Manchester (MANSA). Los resultados secundarios fueron la angustia psicológica, esperanza, autoeficacia y sentido de la vida en la semana 52. Entre el 9 de marzo de 2020 y el 26 de marzo de 2021, reclutamos a 1.023 participantes de toda Inglaterra (el objetivo basado en el análisis de potencia era 994), de los cuales 827 (80,8%) se identificaron como británicos blancos, 811 (79,3%) eran mujeres, 586 (57,3%) tenían empleo y 272 (26,6%) estaban en paro. Su edad media era de 38,4±13,6 años. Los problemas de salud mental más frecuentes fueron los trastornos del estado de ánimo y/o ansiedad (N=626; 61,2%) y los trastornos relacionados con el estrés (N=152; 14,9%). En la semana 52, nuestro análisis por intención de tratar mostró una diferencia significativa ajustada al valor basal de 0,13 (IC 95%: 0,01-0,26; p=0,041) en la puntuación MANSA entre los grupos de intervención y control, correspondiente a un cambio medio de 1,56 puntos de escala por participante, lo que indica que la intervención aumentó la calidad de vida. También se detectó una diferencia significativa ajustada con respecto al valor inicial de 0,22 (IC 95%: 0,05-0,40; p=0,014) entre los grupos en la puntuación de la subescala "presencia de significado" del Cuestionario de Sentido de la Vida, correspondiente a un cambio medio de 1,1 puntos de escala por participante. Se halló una ganancia incremental de 0,0142 años de vida ajustados por calidad (AVAC) (intervalo creíble 95%: 0,0059 a 0,0226) y un aumento incremental de £178 en el coste (intervalo creíble 95%: -£154 a £455) por participante, lo que generó un cociente de rentabilidad incremental de £12.526 por AVAC en comparación con la atención habitual. Esto fue inferior al umbral de £20.000 por AVAC utilizado por el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra, lo que indica que la intervención representaría un uso rentable de los recursos del servicio de salud. En el análisis de subgrupos que incluyó a los participantes que habían utilizado servicios especializados de salud mental al inicio del estudio, la intervención redujo el coste (-£98; intervalo creíble 95%: -£606 a £309) y mejoró los AVAC (0,0165; intervalo creíble 95%: 0,0057 a 0,0273) por participante en comparación con la atención habitual. Concluimos que la Intervención NEON es una nueva intervención eficaz y rentable para personas con problemas de salud mental no psicóticos.

**Palabras clave:** Intervención NEON, narración de la recuperación, problemas de salud mental no psicóticos, intervención en salud digital, calidad de vida, sentido de la vida, narración de la experiencia vivida.

(Slade M, Rennick-Egglestone S, Elliott RA, Newby C, Robinson C, Gavan SP, et al; NEON study group. Effectiveness and cost-effectiveness of online recorded recovery narratives in improving quality of life for people with non-psychotic mental health problems: a pragmatic randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2024;23:101-112)

Las narraciones grabadas que describen experiencias personales de problemas de salud mental se han utilizado ampliamente en entornos sanitarios y comunitarios<sup>1</sup>, incluso en la formación profesional<sup>2</sup> y como recurso en sesiones de psicoterapia<sup>3</sup>. Han sido un componente central de las campañas nacionales para reducir el estigma de la salud mental<sup>4</sup>, donde se han utilizado como meca-

nismo escalable para crear una percepción de contacto social con personas que han experimentado problemas de salud mental<sup>5</sup>.

Las narraciones de recuperación grabadas (RRN) son una categoría específica de narraciones de salud mental que describen la recuperación tras problemas de salud mental<sup>6</sup>. Están ampliamente disponibles para el público<sup>7</sup>, ya sea individualmente o en colec-

ciones agrupadas en torno a un tema común, como los libros destinados a crear esperanza mediante la presentación de narraciones que describen la recuperación tras la psicosis<sup>8</sup>. Se han utilizado ampliamente para promover la recuperación de la salud mental<sup>9</sup>. Los narradores han descrito la creación de esperanza en otros como motivación para publicar su relato de recuperación<sup>10</sup>. Sin embargo, mientras que están bien establecidos los beneficios que conlleva para los narradores compartir su relato<sup>11</sup>, los beneficios para los receptores de las narraciones están poco investigados.

A través de un programa de investigación de seis años (2017-2023), en el estudio Narraciones de Experiencias Online (NEON), se ha investigado si el acceso a una colección de RRN online puede beneficiar a personas que actualmente experimentan problemas de salud mental y a sus cuidadores informales. Esto ha incluido el desarrollo y evaluación de la Intervención NEON, una intervención de salud digital basada en la web que proporciona acceso a una colección de 659 RRN<sup>12</sup>.

La teoría del programa para la Intervención NEON es el modelo Impacto NEON, desarrollado a partir de una revisión sistemática, entrevista y evidencia experimental<sup>13-16</sup>. En este modelo, el beneficio esperado de recibir RRN es la mejora de la calidad de vida a través del aumento de la esperanza, la conexión, el empoderamiento, el sentido de la vida, la iniciación de conductas de búsqueda de ayuda y la emulación de conductas útiles de los narradores. Entre los posibles daños se incluyen la carga emocional derivada del encuentro con experiencias difíciles descritas en las RRN y la emulación de comportamientos narradores perjudiciales. Al desarrollar la Intervención NEON, seleccionamos estrategias de seguridad para gestionar los daños conocidos, con el apoyo de las experiencias vividas y el asesoramiento académico<sup>12</sup>.

Aquí informamos sobre un ensayo controlado aleatorizado pragmático de grupos paralelos de la Intervención NEON en toda Inglaterra, cuyo objetivo era explorar si recibir RRN online, además de la atención habitual, beneficia a personas con experiencia de problemas de salud mental no psicóticos. El objetivo primario del ensayo era evaluar la eficacia de la Intervención NEON en la mejora de la calidad de vida, en comparación con la atención habitual únicamente. Los objetivos secundarios fueron: a) evaluar la eficacia de la Intervención NEON en la mejora de la esperanza, el empoderamiento y el sentido de la vida, y en la reducción de la angustia psicológica, en comparación con la atención habitual; b) evaluar la rentabilidad de la Intervención NEON en comparación con la atención habitual, desde la perspectiva del proveedor de atención sanitaria y social; c) determinar si la efectividad y rentabilidad variaban según el uso previo de los servicios de salud; y d) comprender cómo se utilizó la intervención.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir acceso inmediato a la intervención (grupo de intervención) o diferido durante 52 semanas (grupo de control), no se cegó la asignación al tratamiento debido a la naturaleza de la intervención, y siguieron recibiendo su atención habitual. El objetivo primario y los objetivos secundarios a) y b) se evaluaron a las 52 semanas de seguimiento, y sus medidas se ajustaron respecto al inicio.

## MÉTODOS

### Resumen del estudio

Obtuvimos la aprobación ética para el ensayo por parte del Comité Central de Ética en Investigación de Leicester (19/EM/0326),

y la aprobación para la gestión de la Colección NEON del Comité de Ética en Investigación del oeste de Londres y del Comité Asesor de Terapia Génica Comité de Ética en Investigación (18/LO/0991).

El ensayo se registró prospectivamente (ISRCTN63197153). Un grupo de gestión de ensayos y un comité de dirección del programa independiente se encargaron de la supervisión. Todos los procedimientos del ensayo y la Intervención NEON se realizaron a través de una aplicación web validada por un estudio de viabilidad con usuarios de servicios de salud mental<sup>12</sup>.

El investigador jefe (MS), el estadístico principal (CR) y el estadístico del ensayo (CN) estaban cegados a la asignación de tratamiento. MS y CR permanecieron cegados hasta que se completó y aprobó el trabajo de análisis del ensayo. El protocolo del ensayo<sup>17</sup>, el plan de análisis estadístico<sup>18</sup>, el coste de desarrollo y ejecución de la Intervención NEON<sup>19</sup> y las características basales de los participantes<sup>20,21</sup> se han comunicado previamente.

La comunicación de los resultados del ensayo sigue los Estándares Consolidados de Informes de Ensayos (CONSORT) de 2010<sup>22</sup> y los Estándares Consolidados de Informes de Evaluación Económica de la Salud (CHEERS) de 2022<sup>23</sup>.

### Participantes

Los criterios de inclusión, determinados mediante una interfaz de comprobación de elegibilidad online (ver más abajo), fueron: experiencia de problemas de salud mental en los últimos cinco años, experiencia de angustia relacionada con la salud mental en los últimos seis meses, residencia en Inglaterra, mayor de 18 años, capacidad de acceder a internet o de recibir ayuda para hacerlo, capacidad de comprensión del inglés hablado y escrito, y capacidad de proporcionar un consentimiento informado online. Se excluyó a los participantes que declararon haber padecido psicosis en los últimos cinco años, es decir, haber sido diagnosticados de psicosis o haber tenido experiencias que ellos mismos u otras personas calificarían de psicóticas. La experiencia de problemas de salud mental en los últimos seis meses se evaluó mediante tres ítems de la Cuadrícula de Evaluación de Umbrales<sup>24</sup>, todos relacionados con la experiencia actual de problemas de salud mental.

Con el fin de maximizar la validez externa, dado que las intervenciones de salud digital pueden ampliar la prestación de servicios de salud mental a personas no comprometidas con los servicios de salud, reclutamos a participantes que habían utilizado o no los servicios de salud mental hasta la fecha. Los participantes fueron reclutados a través de los servicios de salud mental por funcionarios de apoyo clínico, y públicamente a través de una amplia gama de actividades de participación comunitaria y redes sociales dirigidas por el equipo central del estudio<sup>20</sup>. Toda la publicidad y los mensajes de reclutamiento siguieron los principios éticos aprobados por el Comité de Ética<sup>25</sup>. Todos los participantes siguieron recibiendo su atención habitual, desde ausencia de tratamiento hasta tratamiento en servicios de salud mental de segundo o tercer nivel.

### Resultados clínicos y evaluaciones del uso de los servicios

El resultado primario fue la calidad de vida, evaluada mediante la Evaluación Breve de Manchester (MANSA)<sup>26</sup> al inicio del estudio, en la semana 1, semana 12 y semana 52 (criterio de valoración principal). La puntuación MANSA es la media de 12 ítems subjetivos evaluados en una escala de 1 (baja calidad de vida) a 7.

Al inicio del estudio y en la semana 52 se realizaron cuatro mediciones clínicas secundarias. La esperanza se evaluó mediante el Índice de Esperanza de Herth<sup>27</sup>, una medida de 12 ítems con una puntuación total que oscila entre 12 (baja esperanza) y 48. El sentido de la vida se evaluó mediante el Cuestionario de Sentido de la Vida<sup>28</sup>, un instrumento de 10 ítems que arroja dos puntuaciones medias de subescala (“presencia de sentido” y “búsqueda de sentido”), cada una de las cuales oscila entre 1 (baja) y 7. La autoeficacia se evaluó mediante la Escala de Confianza en la Salud Mental<sup>29</sup>, una medida de 16 ítems con una puntuación total que oscila entre 16 (baja autoeficacia) y 96. La angustia psicológica se evaluó mediante Resultados Clínicos en la Evaluación de Rutina 10 (CORE-10)<sup>30</sup>, una medida de 10 ítems que recoge aspectos relevantes de la sintomatología, con una puntuación total que oscila entre 0 (baja angustia) y 40.

Los datos para el análisis económico se obtuvieron al inicio del estudio y en la semana 52. Consistían en datos sobre el estado de salud recopilados mediante el EQ-5D-5L<sup>31,32</sup>, y datos sobre el uso de servicios de salud obtenidos mediante un Inventario de Recepción de Servicios al Cliente (CSRI) abreviado<sup>33</sup>. Los formularios de recogida, rangos y propiedades psicométricas se han descrito previamente<sup>20</sup>.

El ensayo tenía una muestra objetivo de 994 personas, seleccionada para proporcionar una potencia del 90% en la detección de una magnitud mínima de efecto clínicamente importante (d de Cohen) de 0,25 en la puntuación media del ítem en MANSA, teniendo en cuenta un 40% de abandono.

## Procedimientos

### *Registro y recopilación de datos de referencia*

Todos los métodos de reclutamiento dirigían a los posibles participantes a un sitio web en el que se determinaba su elegibilidad mediante un cuestionario de autoinforme online. Si cumplían los requisitos, se proporcionaba una hoja electrónica de información para el participante, que daba su consentimiento marcando una casilla en un formulario de consentimiento online y validando a continuación una dirección de correo electrónico. Opcionalmente, se podía facilitar un número de teléfono móvil, que el equipo del estudio utilizaba posteriormente para enviar mensajes con el fin de fomentar el compromiso con la Intervención NEON.

A los participantes que confirmaron su dirección de correo electrónico se les pidió que crearan una cuenta proporcionando una contraseña. Rellenaron formularios online para recoger datos demográficos/clínicos de referencia y medidas<sup>17</sup> y, a continuación, se les aleatorizó. Este proceso podía completarse en varias sesiones para evitar la fatiga. Debido a la preocupación por la exclusión digital<sup>34</sup>, el sitio web fue diseñado para que funcionara en la mayoría de ordenadores personales y dispositivos móviles, incluidos los ordenadores comunitarios como los que se encuentran en las bibliotecas públicas. Un procedimiento de gestión aprobado por el Grupo de Gestión del Ensayo y el Comité Directivo del Programa permitió tomar decisiones auditables para suspender las cuentas de registro repetidas.

### *Aleatorización*

La aleatorización se realizó mediante bloques permutados con longitud de bloque aleatoriamente variable (2,4,6), con una

proporción de asignación de 1:1 y sin estratificación. El sistema automatizado de aleatorización integrado en la aplicación web NEON fue aprobado por la unidad supervisora del ensayo. Un estadístico independiente generó una lista de aleatorización utilizando el paquete RALLOC de Stata<sup>35,36</sup>. Los usuarios del grupo de intervención tuvieron acceso inmediato a la Intervención NEON. Los usuarios del grupo de control obtuvieron acceso a la Intervención NEON después de completar los cuestionarios del criterio de valoración principal.

### *Seguimiento y recogida de los datos de uso*

En las semanas 1 y 12 después de la aleatorización, se pidió a todos los participantes por correo electrónico y en el siguiente inicio de sesión que completaran cuestionarios basados en la web para recoger las respuestas a MANSA y cuantificar el número de relatos de recuperación a los que habían accedido fuera de la Intervención NEON desde el inicio. En la semana 52 después de la aleatorización, se pidió a todos los participantes que completaran cuestionarios basados en la web para el resultado primario, los resultados secundarios y los datos económicos, y que especificaran el número de relatos a los que habían accedido fuera de la Intervención NEON desde el inicio. Se enviaron recordatorios de recogida de datos por correo electrónico, mensaje de texto y llamada telefónica. Debido a la preocupación sobre las tasas de cumplimentación de los cuestionarios del criterio de valoración principal, el ensayo se modificó para permitir que se reclamara un vale de £20 por cumplimentar los cuestionarios de las 52 semanas<sup>21</sup>.

Los intervalos de retraso permitidos para los cuestionarios fueron de 8 días para la semana 1, 32 días para la semana 12 y 91 días para la semana 52. El intervalo de retraso de la semana 52 se ajustó con respecto al protocolo (31 días) debido a los informes de que los cambios pospandémicos, como el regreso al lugar de trabajo, estaban alterando la finalización de los cuestionarios<sup>19</sup>. El ensayo concluyó el seguimiento el 22 de septiembre de 2022. Se registraron los datos sobre el uso de la Intervención NEON, incluidos los detalles de cada solicitud de narrativa y la retroalimentación narrativa asociada, así como las interacciones con las características de seguridad.

La regulación nacional de Inglaterra indica que solo deben monitorizarse los efectos adversos graves (EAG) en los ensayos que no se refieran a medicamentos<sup>37</sup>. Los posibles EAG se notificaron a través de formularios web para participantes con o sin registro para permitir notificaciones por parte de terceros. También se identificaron retrospectivamente a través del uso hospitalario notificado en el formulario CSRI a las 52 semanas. El investigador jefe examinó los informes que detallaban posibles EAG y tomó las medidas oportunas.

### *La Intervención NEON*

La Intervención NEON es una interfaz basada en la web que proporciona acceso a la Colección NEON de relatos de recuperación grabados. El ensayo se inició con 348 narraciones y (por protocolo) se fueron añadiendo narraciones durante el periodo del ensayo, con 659 narraciones disponibles cuando el último participante aleatorizado alcanzó el criterio de valoración principal. Las narraciones incluían vídeo, audio, imágenes y texto. Los investigadores evaluaron cada relato para su inclusión. Todas las

narraciones incluidas se caracterizaron mediante el Inventario de Características de las Historias de Recuperación (INCRESE)<sup>38</sup>, de 77 ítems, valorado por los investigadores.

La característica central de la Intervención NEON es una página de inicio que ofrece cuatro mecanismos de acceso a los relatos, cada uno de los cuales se selecciona mediante un botón etiquetado con un texto indicativo. Los botones “Ofréceme una historia para mí” y “Ofréceme una historia al azar” seleccionan una narración a la que no se ha accedido previamente. El primero invoca el sistema automatizado de recomendación; el segundo utiliza un generador de números aleatorios. El botón “Explorar historias” permite seleccionar un relato utilizando categorías demográficas y de contenido derivadas de los elementos INCRESE. El botón “Mis historias” permite volver a acceder a los relatos que el participante ha calificado previamente como inspiradores de esperanza o que han sido marcados.

Después de ver una narración, se pidió a los participantes que valoraran su impacto inmediato respondiendo a un máximo de cinco preguntas validadas de retroalimentación narrativa<sup>12</sup>. Para maximizar los índices de respuesta, había una pregunta obligatoria sobre el grado de esperanza que la narración había dejado en el participante, con cuatro respuestas disponibles: “menos esperanzado que antes”; “ningún cambio”; “un poco más esperanzado”; “mucho más esperanzado”.

Todas las páginas de intervención también incluían botones para acceder a información sobre la intervención (“Bienvenido”, “Acerca de NEON”), para acceder a una página de orientación (“Estoy molesto”) y para abandonar rápidamente la Intervención NEON (“Sácame de aquí”). Hasta completar los cuestionarios del criterio de valoración principal, los usuarios del grupo de control recibieron acceso a una página de inicio simplificada que excluía los mecanismos de acceso narrativo.

Antes de su primer acceso, se presentó a los participantes información de orientación y se les pidió que completaran un perfil personal actualizable, en el que podían identificar formatos narrativos (p. ej., texto) y contenidos (p. ej., autolesiones o violencia) que deseaban evitar. Para familiarizarlos con el sistema, se mostró a los participantes una primera narración identificada empíricamente como prometedora de esperanza para los participantes del estudio de viabilidad<sup>12</sup>, que no requería advertencias de contenido y se ajustaba a las preferencias de formato de los participantes (p. ej., una narración en vídeo para los participantes que deseaban evitar el texto). A continuación, se les pidió su retroalimentación sobre la narración.

El sistema automatizado de recomendación utilizó perfiles personales, características de INCRESE y calificaciones de comentarios sobre las narrativas. Se preparó con los datos de uso del estudio de viabilidad<sup>12</sup>. Las características de INCRESE se utilizaron para identificar narraciones similares a las valoradas positivamente por el participante (recomendación basada en el contenido) mediante un algoritmo de filtrado k-vecino más cercano (kNN)<sup>39</sup>. Los perfiles de los participantes se utilizaron para identificar otros perfiles de participantes similares y, a continuación, para identificar las narraciones valoradas positivamente por estos últimos participantes (recomendación colaborativa) utilizando algoritmos de filtrado de descomposición de valores singulares (SVD) y SVD++<sup>39</sup>. La narración con la calificación estimada más alta se seleccionó de una lista combinada.

Se utilizaron varios métodos para fomentar la participación, teniendo en cuenta la necesidad de permitir a los participantes autogestionar su compromiso. Desde el inicio del ensayo, se enviaron mensajes de implicación a los participantes con acceso a la

intervención, tanto por correo electrónico como por mensaje de texto. Algunos mensajes enlazaban directamente con narraciones ejemplares. Durante el ensayo, añadimos funciones para fomentar la participación. Estas consistían en testimonios anónimos de participantes, “insignias” (símbolos gráficos recibidos al alcanzar umbrales como 10 solicitudes de narraciones) y un sistema para capturar reflexiones personales sobre narraciones impactantes.

## **Análisis del ensayo**

El análisis económico se realizó en Stata versión 16.1 (StataCorp LLC). Todos los demás análisis se realizaron en R versión 4.1.2 (R Foundation, implementación de 64 bits). El nivel de significación estadística fue del 5% bilateral. El análisis utilizó una muestra por intención de tratar modificada prospectivamente que excluía las cuentas suspendidas debido a una repetición del registro<sup>18</sup>.

## **Análisis de resultados clínicos**

En el análisis de los resultados primarios y secundarios se utilizó un modelo de regresión lineal del resultado en la semana 52 ajustado al valor basal. Se utilizó la imputación múltiple para imputar todos los resultados basales y clínicos que faltaban mediante el paquete MI40, asumiendo que los datos “faltaban al azar” (MAR). Se generaron 50 conjuntos de datos y los parámetros de cada análisis individual se combinaron utilizando las reglas de Rubin.

Para examinar los efectos diferenciales sobre los resultados clínicos, se repitió el análisis primario para incluir un término de interacción entre el tratamiento y tres elementos demográficos: género, etnia y (para el uso previo de servicios de salud) uso de servicios de salud mental de atención especializada. Los datos de los resultados clínicos de referencia recogidos durante los periodos de confinamiento nacional se compararon con los recogidos fuera del confinamiento, mediante pruebas t. Con los datos de MANSA recogidos en las semanas 1, 12 y 52, se ajustó un modelo de efectos mixtos que utilizaba efectos aleatorios para los parámetros de intercepción y los días de medición desde el inicio, y se adoptó para examinar las interacciones con los periodos codificados como dentro del confinamiento nacional. Ambos análisis utilizaron las fechas documentadas en el plan de análisis estadístico<sup>18</sup>.

Examinamos la sensibilidad de nuestros hallazgos a las desviaciones del protocolo realizando un análisis de caso completo, así como análisis por protocolo, excluyendo los casos de registro repetido en los que se retuvo la cuenta del grupo de intervención; los participantes aleatorizados por error; los participantes que completaron tarde las evaluaciones de resultados de la semana 52; y los participantes del grupo de control que tuvieron acceso a la Intervención NEON debido a un error tecnológico. Examinamos la sensibilidad de nuestros hallazgos a la falta de datos realizando un análisis de caso completo con predictores significativos de falta de datos añadidos como covariables, e imputación múltiple utilizando un modelo de mezcla de patrones para evaluar la solidez con desviaciones plausibles de MAR<sup>41</sup>.

## **Análisis económico de la salud**

Un análisis de coste-efectividad dentro del ensayo comparó el coste y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) obtenidos

para ambos brazos del estudio desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra. El uso de recursos asistenciales se calculó para ambos brazos utilizando datos del CSRI combinados con costes unitarios basados en el Reino Unido. Las respuestas del EQ-5D-5L recogidas al inicio del estudio y en la semana 52 se convirtieron en valores de utilidad EQ-5D-3L (tarifa del Reino Unido)<sup>42</sup>, tal como exige el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE)<sup>43</sup>, utilizando un método de mapeo establecido<sup>44</sup>. Los AVAC se calcularon a partir de valores de utilidad por participante, asumiendo una relación lineal entre los puntos temporales<sup>45</sup>. El coste total medio (log-link y familia Gamma) y los AVAC (vínculo de identidad y familia Gaussiana) se estimaron para cada brazo utilizando modelos lineales generalizados y predicciones recicladas ajustadas a la asignación del ensayo y a las características basales (edad, género, puntuación total de MANSAs), utilidad basal del EQ-5D-3L y coste basal (solo regresión de costes)<sup>45</sup>. Se utilizó la imputación múltiple para los datos que faltaban (supuesto: MAR).

El criterio de valoración principal fue la relación coste-efectividad incremental (RCEI), calculada como la relación entre los costes incrementales y los AVAC incrementales. La incertidumbre se manejó mediante un arranque con 2.000 réplicas. La rentabilidad se determinó en función de umbrales de £20.000 y £30.000 por AVAC ganado<sup>43</sup>. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los resultados del caso base, incorporando una serie de supuestos sobre el coste de ejecución de la intervención, la derivación de AVAC y el coste de los recursos de los servicios de salud. En un análisis de sensibilidad, los datos faltantes se imputaron utilizando un modelo de mezcla de patrones para evaluar la solidez con desviaciones plausibles de MAR<sup>41</sup>. En un análisis de subgrupo planificado previamente, se calculó una RCEI solo para los usuarios de servicios de salud mental de atención especializada de por vida.

## RESULTADOS

### Flujo de participantes

El reclutamiento para el ensayo tuvo lugar entre el 9 de marzo de 2020 y el 26 de marzo de 2021. Durante este periodo, un total de 2.096 personas fueron elegibles para el ensayo, de las cuales 1.123 (54%) completaron el proceso de registro. Las razones más comunes para no participar fueron no solicitar un formulario de consentimiento después de recibir la hoja de información del participante (N=835), y no validar una dirección de correo electrónico después de completar el formulario de consentimiento (N=138). Se suspendieron 100 cuentas de registro repetido. Las 1.023 cuentas restantes formaron la muestra modificada por intención de tratar. Hubo más participantes en el brazo control (N=516) que en el de intervención (N=507), debido al desequilibrio en las suspensiones de cuentas. Siete participantes del grupo control recibieron acceso anticipado a la Intervención NEON debido a un error tecnológico. El error se rectificó, y el acceso a la Intervención NEON se suspendió hasta el seguimiento en la semana 52 para estos participantes.

De los 507 participantes del brazo de intervención, 473 (82,1%) accedieron al menos a una narración y se identifica que recibieron la intervención. Hubo 17 abandonos en el brazo de intervención y 4 en el brazo de control. Los datos faltantes sobre calidad de vida en la semana 52 eran 273 (54,0%) en el brazo de intervención y 185 (35,9%) en el brazo de control. El flujo de participantes se muestra en la Figura 1.

### Características demográficas y clínicas basales

Las características demográficas y clínicas basales fueron similares en todos los grupos de tratamiento (Tabla 1). Estaban representadas todas las regiones de Inglaterra y todos los niveles educativos. La edad media fue de 38,4±13,6 años. De los 1.023 participantes, 910 (89,9%) eran blancos, 827 (80,8%) eran británicos blancos, 811 (79,3%) eran mujeres, 794 (77,6%) vivían con otras personas, 586 (57,3%) estaban empleados y 272 (26,6%) estaban sin trabajo. Los problemas de salud mental primarios más frecuentes en el mes anterior al registro fueron los trastornos del estado de ánimo y/o ansiedad (N=626; 61,2%) y los trastornos relacionados con el estrés (N=152; 14,9%). Un total de 614 participantes (60,0%) habían accedido a servicios de salud mental de atención especializada, y 949 participantes (92,8%) a servicios de salud mental de atención primaria.

Los datos iniciales recogidos mediante instrumentos de evaluación fueron similares en todos los grupos de tratamiento (Tabla 2). Hasta 444 participantes (39,1%) proporcionaron datos iniciales de MANSAs durante un período de confinamiento nacional, y 579 participantes (60,9%) fuera de un período de confinamiento nacional. No hubo pruebas de que el confinamiento nacional influyera en la calidad de vida inicial (diferencia: 0,00; IC 95%: -0,11 a 0,12;  $p=0,94$ ) ni en ningún resultado secundario inicial.

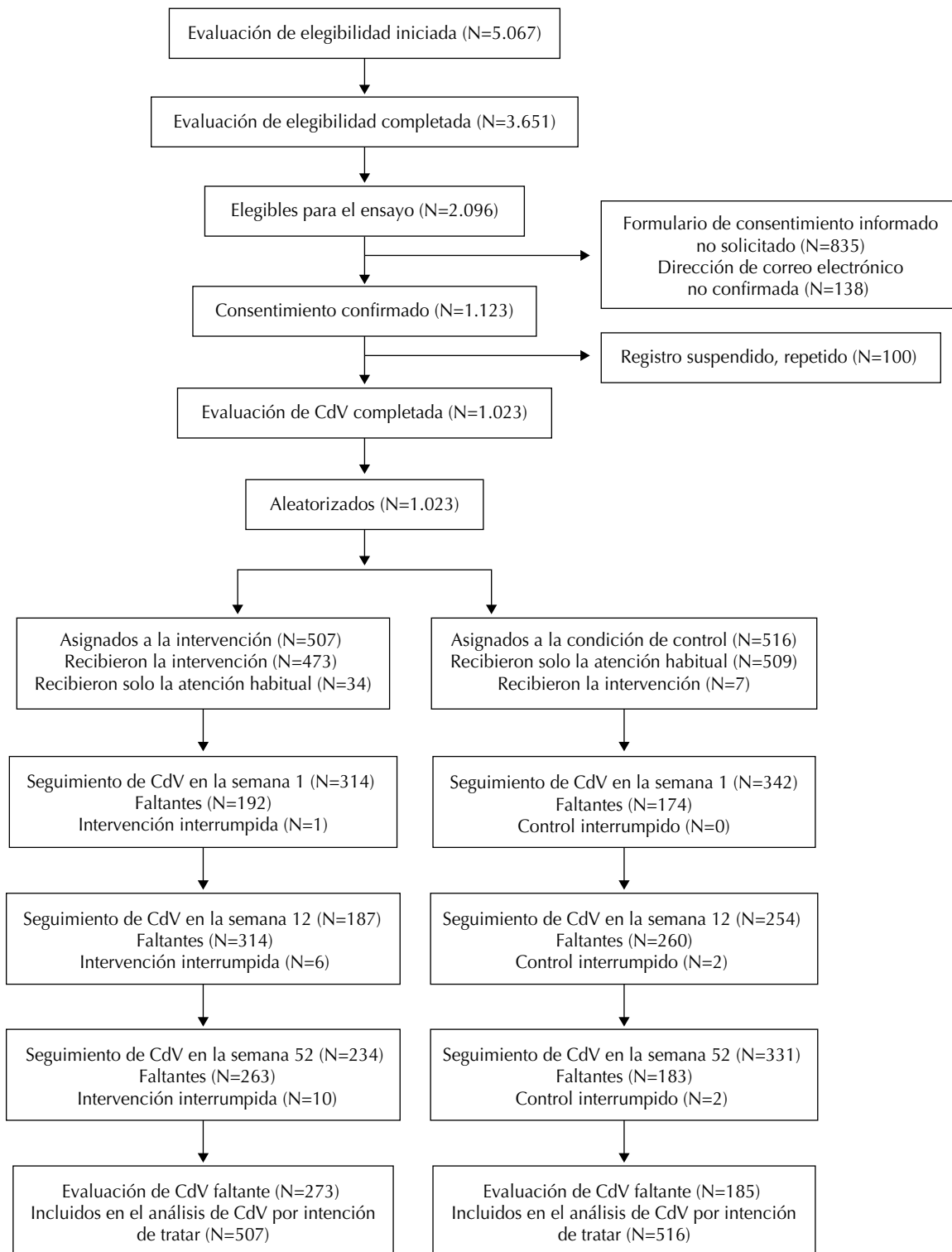
### Datos de efectividad

Todos los participantes en la muestra modificada por intención de tratar (N=1.023) se incluyeron en el análisis primario.

En la semana 52, encontramos una diferencia significativa ajustada con respecto al valor inicial en la puntuación MANSAs entre los grupos de intervención y control (0,13; IC 95%: 0,01-0,26;  $p=0,041$ ), lo que indica que la Intervención NEON aumentó la calidad de vida. MANSAs consta de 12 ítems, lo que equivale a un cambio medio de 1,56 puntos en la escala por participante. Este hallazgo fue sensible a pequeñas desviaciones del MAR, ya que se volvió insignificante si las personas del grupo de intervención con datos faltantes tenían una reducción de más del 1% en su puntuación MANSAs en comparación con los individuos que tenían datos observados. No hubo diferencias significativas ajustadas con respecto al inicio en la puntuación MANSAs en la semana 12 (0,06; IC 95%: -0,05 a 0,16;  $p=0,30$ ) ni en la semana 1 (0,05; IC 95%: -0,04 a 0,13;  $p=0,26$ ) (Tabla 3).

También se halló una diferencia significativa ajustada con respecto al valor inicial en el sentido de la vida (subescala de presencia de significado) en la semana 52 (0,22; IC 95%: 0,05-0,40;  $p=0,014$ ), lo que indica que la Intervención NEON aumentó la presencia de sentido de la vida. Esto equivale a un cambio medio de 1,1 puntos en la escala por participante. No hubo diferencias significativas en otros resultados secundarios (Tabla 3).

El análisis primario se repitió para examinar los efectos de interacción entre los resultados clínicos y tres elementos demográficos: género, etnia y (para el uso previo de servicios de salud) uso de servicios de salud mental de atención especializada. Para CORE-10, hubo evidencia de efectividad diferencial según el género ( $p=0,004$ ). En cuanto al sentido de la vida (subescala de presencia de significado), hubo evidencia de efectividad diferencial por etnia ( $p=0,02$ ). No hubo datos de efectividad diferencial en función del uso de servicios especializados de por vida (Tabla 4).



**Figura 1** Diagrama CONSORT. CdV, calidad de vida.

Para obtener evidencia de la naturaleza de la interacción, se calcularon las diferencias ajustadas con respecto al inicio para aquellos pares con un efecto diferencial significativo. En cuanto al género, se encontró una diferencia significativa en la puntuación CORE-10 al comparar las mujeres del brazo de intervención con las del brazo de control (-1,74; IC 95%: -2,98 a -0,49;  $p=0,006$ ), lo que proporcionó evidencia de que la Intervención NEON redujo la

angustia psicológica en las mujeres. No hubo cambios significativos al comparar los hombres del brazo de intervención con los del brazo de control (2,55; IC 95%: -0,43 a 5,53;  $p=0,09$ ).

En cuanto al origen étnico, se observó un aumento significativo del sentido de la vida (subescala de presencia de sentido) al comparar a los participantes británicos blancos de los brazos de intervención vs. los de control (0,34; IC 95%: 0,12-0,56;  $p=0,003$ ),

**Tabla 1** Características demográficas y clínicas basales de los participantes

	<b>Intervención (N=507)</b>	<b>Control (N=516)</b>	<b>Total (N=1.023)</b>
<b>Género, N (%)</b>			
Mujer	387 (76,3)	424 (82,2)	811 (79,3)
Hombre	103 (20,3)	81 (15,7)	184 (18,0)
Otro	11 (2,2)	7 (1,4)	18 (1,8)
<b>Edad (años), media±DE</b>	38,6±13,5	38,2±13,6	38,4±13,6
<b>Origen étnico, N (%)</b>			
Blancos	441 (87,0)	469 (90,9)	910 (89,9)
Blancos británicos	391 (77,1)	436 (84,5)	827 (80,8)
Origen étnico mixto/múltiple	19 (0,04)	8 (0,02)	27 (0,03)
Asiáticos	30 (0,06)	17 (0,03)	47 (0,05)
Negros/africanos/caribeños	10 (0,02)	14 (0,03)	24 (0,02)
<b>Región de residencia actual, N (%)</b>			
Este de Inglaterra	31 (6,1)	30 (5,8)	61 (6,0)
Londres	111 (21,9)	99 (19,2)	210 (20,5)
Midlands	104 (20,5)	99 (19,2)	203 (19,8)
Noreste y Yorkshire	50 (9,9)	52 (10,1)	102 (10,0)
Noroeste	45 (8,9)	53 (10,3)	98 (9,6)
Sureste	101 (19,9)	113 (21,9)	214 (20,9)
Suroeste	59 (11,6)	66 (12,8)	125 (12,2)
<b>Educación, titulación más alta, N (%)</b>			
Sin cualificación	18 (3,6)	12 (2,3)	30 (2,9)
Educación secundaria	55 (10,8)	61 (11,8)	116 (11,3)
Cualificación vocacional	161 (31,8)	166 (32,2)	327 (32,0)
Cualificación profesional	165 (32,5)	184 (35,7)	349 (34,1)
Cualificación de nivel de grado	102 (20,1)	89 (17,2)	191 (18,7)
<b>Uso de servicios de salud mental, N (%)</b>			
Utilizó alguna vez servicios de salud mental de atención primaria	470 (92,7)	479 (92,8)	949 (92,8)
Utilizó alguna vez servicios de salud mental de atención especializada	303 (59,8)	311 (60,3)	614 (60,0)
<b>Principal problema de salud mental en el último mes, N (%)</b>			
Trastornos del estado de ánimo y/o de ansiedad	314 (61,9)	312 (60,5)	626 (61,2)
Trastornos relacionados con el estrés	72 (14,2)	80 (15,5)	152 (14,9)
Trastornos de la personalidad	66 (13,0)	57 (11,0)	123 (12,0)
Trastornos de la conducta alimentaria	18 (3,6)	27 (5,2)	45 (4,4)
Trastornos del neurodesarrollo	–	–	12 (1,2)
Trastornos relacionados con sustancias	–	–	8 (0,8)
Otros (menos de 5 participantes) o no especificado	37 (7,3)	40 (7,8)	57 (5,5)
<b>Estado de residencia, N (%)</b>			
Solo	123 (24,3)	106 (20,5)	229 (22,4)
Con otros	384 (75,7)	410 (79,5)	794 (77,6)
<b>Trabajo, N (%)</b>			
Empleado	280 (55,2)	306 (59,3)	586 (57,3)
Empleo protegido	–	–	6 (0,6)
Formación y educación	51 (10,1)	55 (10,7)	106 (10,4)
Desempleado	144 (28,4)	128 (24,8)	272 (26,6)
Jubilado	30 (5,9)	23 (4,5)	53 (5,2)

Las casillas con menos de 5 participantes aparecen con el signo “–”. El total de algunos ítems no se corresponde con el N de la muestra total debido a que faltan algunos datos.

pero no hubo cambios significativos para los participantes de minorías étnicas (-0,30; IC 95%: -0,89 a 0,28;  $p=0,30$ ).

Cuando examinamos la sensibilidad de nuestros resultados a las desviaciones del protocolo realizando un análisis de caso completo ( $N=565$ ), hallamos una diferencia de MANSAs ajustada al valor inicial idéntica en la semana 52 para todas las desviaciones del protocolo examinadas individual y colectivamente. Por lo tanto, concluimos que nuestros resultados de MANSAs no son sensibles a desviaciones del protocolo. Cuando ajustamos nuestro análisis de caso completo para los predictores de desaparición, la diferencia ajustada al valor inicial en el sentido de la vida (subescala de presencia de significado) fue menor, pero todavía positiva y significativa (0,22; IC 95%: 0,0057-0,42;  $p=0,04$ ). En nuestro modelo de efectos mixtos, no hubo evidencia de que el confinamiento nacional influyera en los datos de MANSAs recogidos en cualquier seguimiento.

## Datos de rentabilidad

Se dispuso de datos sobre los costes totales de 191 (37,7%) participantes del brazo de intervención y 291 (56,4%) del brazo de control. Se dispuso de datos totales de AVAC para 187 (36,9%) participantes del brazo de intervención y 282 (54,7%) del brazo de control. Todos los análisis posteriores utilizaron la imputación múltiple si faltaban datos.

En el análisis del caso base ajustado, el coste medio total por participante en la semana 52 fue de £1.960 para el brazo de intervención y de £1.782 para el brazo de control. Por lo tanto, la Intervención NEON aumentó los costes en £178 por participante (intervalo creíble 95%: -£154 a £455). La media total de AVAC en la semana 52 fue de 0,5770 para el brazo de intervención y 0,5628 para el brazo de control. Por lo tanto, la Intervención NEON aumentó los AVAC en 0,0142 por participante (intervalo creíble 95%: 0,0059 a 0,0226) (Tabla 5).

La RCEI fue de £12.526 por AVAC ganado, inferior a los umbrales de rentabilidad seleccionados (£20.000; £30.000), lo que indica que la Intervención NEON representaría un uso rentable de los recursos de los servicios de salud (Tabla 5).

La RCEI fue inferior a £30.000 en todos los análisis de sensibilidad excepto en uno (coste de la intervención, peor caso). Cuando se omitieron los costes de realización de la Intervención NEON, el coste incremental entre la intervención y el control fue de -£170 (intervalo creíble 95%: -£507 a £108), lo que indica que la pertenencia al brazo de intervención redujo el uso de recursos de servicios de salud excluyendo NEON.

La Figura 2 muestra la curva de aceptabilidad de la rentabilidad que ilustra la probabilidad de coste-efectividad en diferentes valores umbral. Las probabilidades de rentabilidad fueron del 71,2% (£20.000 por AVAC ganado) y del 88,2% (£30.000 por AVAC ganado).

El análisis del caso base asumió que todos los datos que faltaban eran por azar. El análisis de sensibilidad indicó que, si los datos no faltaban por azar, la Intervención NEON dejaría de ser rentable frente al umbral de £30.000 por AVAC si las personas en el brazo de intervención con datos faltantes tienen una reducción de más del 2,3% en sus AVAC totales ganados, en comparación con las personas con datos observados.

## Uso del servicio

Se realizó un análisis de subgrupos que incluyó a todos los participantes que habían utilizado servicios de salud mental de atención especializada al inicio del estudio. Para este subgrupo, el coste incremental por participante fue negativo entre la intervención y el control (-£98; intervalo creíble 95%: -£606 a £309), y hubo un aumento de AVAC por participante (0,0165; intervalo creíble del 95%: 0,0057 a 0,0273). Por lo tanto, la Intervención NEON se clasificó como dominante sobre la atención habitual para este subgrupo, es decir, redujo los costes y mejoró los AVAC.

## Uso de la intervención

Un total de 10 (1%) participantes del brazo de intervención solicitaron asistencia técnica para acceder a la intervención. Para

**Tabla 2** Resultados de las evaluaciones basales

	Intervención (N=507)	Control (N=516)	Total (N=1.023)
Puntuación de la Evaluación Breve de Manchester (MANSAs), media±DE	3,8 (0,9)	3,8 (0,9)	3,8 (0,9)
Faltante, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Resultados Clínicos en la Evaluación de Rutina 10 (CORE-10), media±DE	21,7 (7,2)	21,6 (7,3)	21,6 (7,3)
Faltante, N (%)	9 (1,8)	10 (1,9)	19 (1,9)
Puntuación del Índice de Esperanza de Herth, media±DE	28,9 (6,6)	28,9 (7,1)	28,9 (6,9)
Faltante, N (%)	10 (2,0)	10 (1,9)	20 (2,0)
Escala de Confianza en la Salud Mental, media±DE	51,7 (13,8)	51,5 (14,5)	51,6 (14,2)
Faltante, N (%)	9 (1,8)	11 (2,1)	20 (2,0)
Cuestionario sobre el Sentido de la Vida, puntuación de la subescala "presencia de sentido", media±DE	3,4 (1,4)	3,4 (1,5)	3,4 (1,5)
Cuestionario sobre el Sentido de la Vida, puntuación de la subescala "búsqueda de sentido", media±DE	4,7 (1,5)	4,7 (1,4)	4,7 (1,4)
Faltante (en todo el cuestionario), N (%)	10 (2,0)	12 (2,3)	22 (2,2)
Puntuación EQ5D-3L, mediana (rango intercuartil)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,7)	0,6 (0,4-0,8)
Faltante, N (%)	11 (2,2)	12 (2,3)	23 (2,2)



**Tabla 3** Análisis primario de efectividad de la intervención vs. atención habitual

	Diferencia ajustada con respecto al inicio (IC 95%)	<i>p</i>
Puntuación de la Evaluación Breve de Manchester (MANSA) (semana 52)	0,13 (0,01-0,26)	<b>0,041</b>
Puntuación de MANSA (semana 12)	0,06 (-0,05 a 0,16)	0,30
Puntuación de MANSA (semana 1)	0,05 (-0,04 a 0,13)	0,26
Puntuación de Resultados Clínicos en la Evaluación de Rutina 10 (CORE-10) (semana 52)	-0,72 (-1,74 a 2,41)	0,17
Puntuación del Índice de Esperanza de Herth (semana 52)	0,45 (-0,56 a 1,46)	0,39
Puntuación de la Escala de Confianza en la Salud Mental (semana 52)	1,40 (-0,83 a 3,63)	0,22
Cuestionario sobre el Sentido de la Vida, puntuación de la subescala "presencia de sentido" (semana 52)	0,22 (0,05-0,40)	<b>0,014</b>
Cuestionario sobre el Sentido de la Vida, puntuación de la subescala "búsqueda de sentido" (semana 52)	0,05 (-0,13 a 0,23)	0,59

Los resultados significativos se destacan en negrita.

los participantes del brazo de intervención que recibieron la intervención (es decir, que accedieron al menos a una narración), la mediana del número de solicitudes de narración fue de 3 (rango intercuartil: 1-7, mínimo: 1, máximo: 107). En total, 327 (69%) de estos participantes proporcionaron al menos un elemento de retroalimentación narrativa. De las 2.908 solicitudes de narraciones del brazo de intervención, 1.559 (54%) recibieron un ítem de retroalimentación sobre la esperanza. De estos, 168 (11%) indicaron que el participante tenía menos esperanza que antes de acceder a la narración, 544 (35%) que tenía un poco más de esperanza, 175 (11%) que tenía mucha más esperanza y 672 (43%) que no había ningún cambio.

### Uso de la narración no NEON

Las narraciones de recuperación están a disposición del público a gran escala. Por lo tanto, utilizamos un cuestionario para recopilar información sobre el acceso a narraciones de recuperación que no se brindan a través de la Intervención NEON. En la semana 52, 316 (31%) participantes habían accedido al menos a una narración fuera de la Intervención NEON desde el inicio, de los cuales 172 (33%) pertenecían al grupo de control y 144 (29%) al grupo de intervención. Los que accedieron a más narraciones a través de la Intervención NEON también accedieron a más narraciones a través de otras vías diferentes a NEON (prueba de Kruskal-Wallis:  $p < 0,001$  para cada tiempo de seguimiento).

### Análisis de seguridad

Hubo un EAG relacionado con la participación en el ensayo en el brazo de intervención, que se asoció con una historia de recuperación que desencadenó una angustia considerable. Se trataba de un daño esperado detallado en el modelo de Impacto NEON y en la ficha de información del participante. El participante interrumpió el uso de la Intervención NEON. No hubo informes de EAG en el brazo de control.

### DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la Intervención NEON es efectiva para aumentar la calidad de vida de las personas con problemas de salud mental no psicóticos, evaluada tras 52 semanas de acceso. Nuestro análisis por intención de tratar mostró una diferencia significativa ajustada con respecto al inicio de 0,13 (IC 95%: 0,01-0,26;  $p=0,041$ ) en la puntuación de MANSA entre los grupos de intervención y control, lo que corresponde a un cambio medio de 1,56 puntos de escala por participante.

Resultó factible para la mayoría de los participantes utilizar la Intervención NEON independientemente del equipo de estudio, y solo un número muy reducido de usuarios (1%) necesitó asistencia técnica para acceder a la plataforma. Esta capacidad de uso independiente de la intervención sugiere la viabilidad de ampliarla. Por lo tanto, es probable que el aumento relativamente pequeño de la

**Tabla 4** Efectos de interacción entre los resultados clínicos (en la semana 52) y algunas variables pre-identificadas (valores de *p*)

	Uso de servicios especializados de por vida	Género	Etnia
Puntuación de la Evaluación Breve de Manchester (MANSA)	0,10	0,45	0,80
Puntuación de Resultados Clínicos en la Evaluación de Rutina 10 (CORE-10)	0,25	<b>0,004</b>	0,73
Puntuación del Índice de Esperanza de Herth	0,56	0,89	0,09
Puntuación de la Escala de Confianza en la Salud Mental	0,31	0,27	0,72
Cuestionario sobre el Sentido de la Vida, puntuación de la subescala "presencia de sentido"	0,70	0,96	<b>0,02</b>
Cuestionario sobre el Sentido de la Vida, puntuación de la subescala "búsqueda de sentido"	0,28	0,39	0,99

Los resultados significativos se destacan en negrita.

**Tabla 5** Análisis económicos del caso base y análisis de sensibilidad

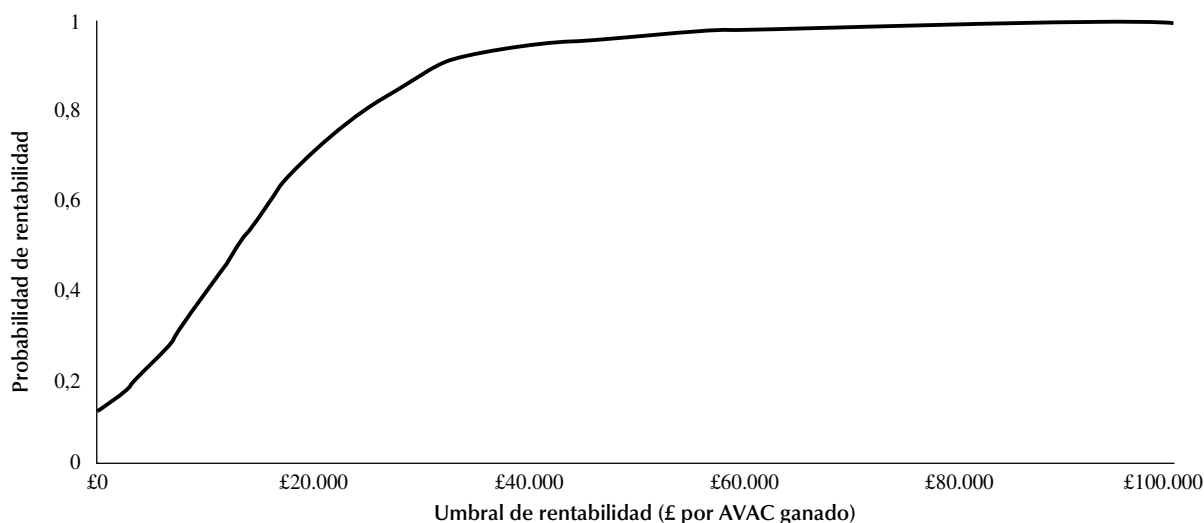
	Coste			AVAC			RCEI
	Intervención	Control	Incremental	Intervención	Control	Incremental	
Análisis del caso base							
Análisis del caso base ajustado	£1.960	£1.782	£178 (–£154 a £455)	0,5770	0,5628	0,0142 (0,0059 a 0,0226)	<b>£12.526</b>
Análisis del caso base no ajustado	£2.373	£3.472	–£1.099 (–£2.494 a £19)	0,5652	0,5744	–0,0091 (–0,0369 a 0,0196)	£120.547
Análisis de sensibilidad							
Coste de la intervención, en el mejor de los casos	£1.895	£1.774	£122 (–£205 a £399)	0,5781	0,5630	0,0151 (0,0069 a 0,0234)	<b>£8.057</b>
Coste de la intervención, en el peor de los casos	£2.232	£1.740	£492 (£155 a £770)	0,5784	0,5633	0,0151 (0,0068 a 0,0233)	£32.582
Coste de la intervención, sin coste fijo	£1.830	£1.802	£28 (–£301 a £306)	0,5771	0,5637	0,0134 (0,0050 a 0,0215)	<b>£2.102</b>
Coste de la intervención, coste cero	£1.629	£1.799	–£170 (–£507 a £108)	0,5774	0,5626	0,0148 (0,0063 a 0,0233)	<b>Dominante</b>
Modelo lineal generalizado de AVAC, familia Poisson	£1.974	£1.780	£194 (–£136 a £471)	0,5793	0,5619	0,0175 (0,0086 a 0,0258)	<b>£11.123</b>
Coste de la estancia hospitalaria no relacionada con la salud mental, pago por día	£1.954	£1.745	£209 (–£126 a £489)	0,5787	0,5640	0,0147 (0,0062 a 0,0228)	<b>£14.253</b>
Coste de la estancia hospitalaria no relacionada con la salud mental, coste cero	£1.863	£1.595	£268 (–£53 a £531)	0,5767	0,5637	0,0130 (0,0049 a 0,0213)	<b>£20.635</b>
Imputación múltiple, omisión de variables de referencia	£1.735	£1.759	–£24 (–£377 a £264)	0,5703	0,5638	0,0066 (–0,0020 a 0,0150)	<b>Dominante</b>
Análisis completo del caso	£1.758	£1.706	£52 (–£574 a £609)	0,5753	0,5711	0,0042 (–0,0122 a 0,0210)	<b>£12.573</b>

Los intervalos creíbles para los resultados incrementales se indican entre paréntesis. AVAC, año de vida ajustado por calidad; RCEI, relación coste-efectividad incremental. Las RCEI que indican una rentabilidad en un umbral de £30.000 se resaltan en negrita. “Dominante” indica que la RCEI es negativa.

calidad de vida a nivel individual produzca un impacto sustancial en la salud mental si la Intervención NEON se proporciona a nivel poblacional.

Nuestro estudio también demuestra que la Intervención NEON es rentable desde la perspectiva del encargo sanitario. La RCEI fue de £12.526 por AVAC ganado, que fue inferior a los umbrales de coste-efectividad seleccionados (£20.000; £30.000). Para el subgrupo de participantes que habían utilizado previamente servicios

de salud mental de atención especializada, el coste incremental por participante fue negativo entre la intervención y el control, y hubo una ganancia de AVAC por participante, de modo que la intervención se clasificó como dominante sobre la atención habitual, es decir, redujo los costes y mejoró los AVAC. Es probable que la intervención sea aún más rentable en un escenario de implantación a nivel poblacional, porque los recursos necesarios para aplicarla en la práctica serán en su mayoría costes cuasi fijos, lo que permi-



**Figura 2** Curva de aceptabilidad de rentabilidad (análisis del caso-base ajustado). AVAC, año de vida ajustado por calidad.

tirá repartir los componentes del coste entre un número cada vez mayor de usuarios.

Aunque reunir nuestra colección narrativa para utilizarla en el ensayo requirió un esfuerzo considerable por parte del equipo de estudio, varios participantes decidieron, a su vez, ofrecer su narración a la Colección NEON, inspirados por sus experiencias en el ensayo. Por lo tanto, el despliegue de la intervención a escala poblacional puede conducir a un círculo virtuoso de donación narrativa, en el que cada donación aumenta la diversidad de experiencias de salud mental presentes en la colección. Esto es importante, ya que el modelo Impacto NEON sitúa la conexión con una narración como mecanismo, y la probabilidad de conexión aumenta con una mayor diversidad narrativa en la colección<sup>47</sup>.

El potencial de ampliarla fácilmente es una característica de vital importancia de la Intervención NEON, habida cuenta de la brecha existente en el tratamiento de la salud mental<sup>48</sup>. Una encuesta realizada a líderes psiquiátricos de 57 países sugirió que el aumento de la prestación de tratamiento en entornos no psiquiátricos y una mayor disponibilidad de una serie de intervenciones son estrategias importantes para apoyar la búsqueda de ayuda en torno a la salud mental y reducir al mismo tiempo la brecha en el tratamiento<sup>49</sup>. La Intervención NEON solo requiere un ordenador o un teléfono inteligente y acceso a internet, por lo que puede desempeñar un papel importante en la aplicación de estas estrategias, sobre todo teniendo en cuenta que el rápido aumento de la disponibilidad de tecnologías móviles y de redes hará que la aplicación de intervenciones de salud digital sea cada vez más práctica en entornos con menos recursos<sup>50</sup>. Podría considerarse la posibilidad de modificar la intervención para que tenga éxito en estos entornos, por ejemplo, permitiendo la accesibilidad en teléfonos o redes de baja especificación (y, por tanto, de bajo coste). Las diferentes culturas pueden influir en la adopción de intervenciones de salud digitales<sup>51</sup> y, por lo tanto, debería considerarse la adaptación cultural de la Intervención NEON para mejorar su adopción<sup>52</sup>.

Nuestro estudio tenía algunas limitaciones. Reclutamos una muestra de conveniencia, mayoritariamente femenina. Las RRN están ampliamente disponibles para el público y, por lo tanto, el acceso por parte del grupo de control era posible y se produjo, aunque nuestros resultados demuestran que un mayor acceso a la narración de la Intervención NEON se asoció con un mayor acceso público a la narración de recuperación, lo que sugiere que el uso de la Intervención NEON condujo al uso público de la narración de recuperación. Algunos datos fueron imputados, y nuestros hallazgos son sensibles a las suposiciones sobre los datos faltantes. Nuestro periodo de reclutamiento fue durante la pandemia de COVID-19, y las limitaciones impuestas por este periodo pueden haber aumentado la influencia de la exclusión digital, como la capacidad de acceder a ordenadores públicos. La mayor parte de nuestro periodo de seguimiento también puede haber estado influido por estos factores.

Hubo poca evidencia de preocupación sobre la seguridad en nuestro ensayo, ya que el único EAG relacionado con la participación en el ensayo se resolvió mediante la interrupción de la intervención. Sin embargo, nuestro enfoque de la recopilación de datos desde la perspectiva de la seguridad fue limitado, ya que nuestro regulador nacional solo permitía la monitorización de los EAG y, por lo tanto, no monitorizamos los efectos adversos no clasificados como graves, y nuestro enfoque de la monitorización de la seguridad requería la notificación activa de posibles EAG. Dado que pueden identificarse problemas de seguridad importantes a través de la inspección de efectos adversos no graves o no notificados activamente<sup>53</sup>, no podemos extraer una conclusión definitiva

sobre la seguridad de la intervención a partir de nuestro ensayo, y está indicada una supervisión continua de la seguridad con una disponibilidad más amplia.

A partir de nuestros hallazgos, concluimos que la Intervención NEON es una intervención de autocuidado de baja intensidad que ha demostrado eficacia y rentabilidad para personas con problemas de salud mental no psicóticos en un ensayo realizado en toda Inglaterra. Está indicada su implementación a nivel poblacional, con un seguimiento adecuado de la seguridad de su uso. Puede recomendarse la evaluación de la integración de la intervención en los servicios de salud mental como complemento de la práctica clínica habitual. Los próximos pasos incluyen el perfeccionamiento para su uso en otros entornos lingüísticos y culturales, y su extensión a otras poblaciones clínicas, y estamos apoyando activamente una serie de estudios internacionales de seguimiento.

Una futura integración de estas iniciativas en una única intervención online multilingüe y multitrastorno sería un enfoque innovador para abordar los retos de la multimorbilidad de poblaciones nacionales cada vez más diversas.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención del Reino Unido (NIHR) (RP-PG-0615-20016). M. Slade and S. Rennick-Egglestone cuentan con el apoyo del Centro de Investigación Biomédica del NIHR de Nottingham (NIHR203310). G. Thornicroft cuenta con el apoyo de la Colaboración de Investigación Aplicada del NIHR en el sur de Londres del NHS Foundation Trust en el King's College Hospital, y del Consejo de Investigación Médica del Reino Unido. Las opiniones expresadas aquí pertenecen los autores y no necesariamente al NIHR o al Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido. Los autores desean agradecer a T. Hamburg por verificar la calidad de los elementos estadísticos de los análisis de los ensayos. El Grupo de Estudio NEON está formado por C. Bond, S. Booth, S. Bradstreet, S. Brown, F. Callard, A. Charles, P. Cuijpers, L. Davidson, P. Davis, R. Elliott, M. Farkas, D. Franklin, S.P. Gavan, S. Gillard, T. Glover, A. Grundy, L. Hare-Duke, J. Harrison, A. Hui, J. Keppens, D. King, J. Llewellyn-Beardsley, L. Matthews, R. McGranahan, G. Morgan, F. Ng, H. Nudds, L. Paterson, K. Pollock, S. Pomberth, S. Priebe, D. Quadri, A. Ramsay, S. Rennick-Egglestone, K. Rimmer, C. Robinson, D. Robotham, J. Roe, E. Slade, M. Slade, M. Smuk, G. Thornicroft, L. van der Krieke, R. Walcott, L. Wells and C. Yeo. M. Slade y S. Rennick-Egglestone han contribuido en igual proporción a este trabajo como primeros autores. F. Ng and J. Llewellyn-Beardsley contribuyeron en igual proporción a este trabajo como últimos autores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yeo C, Rennick-Egglestone S, Armstrong V et al. Uses and misuses of recorded mental health lived experience narratives in healthcare and community settings: systematic review. *Schizophr Bull* 2021;48:134-44.
2. Kaiser BN, Varma S, Carpenter-Song E et al. Eliciting recovery narratives in global mental health: Benefits and potential harms in service user participation. *Psychiatr Rehabil J* 2020;43:111-20.
3. Clifford JS, Norcross JC, Sommer R. Autobiographies of mental health clients: psychologists' uses and recommendations. *Prof Psychol Res Pract* 1999;30:56-9.
4. Pinfold V, Thornicroft G, Huxley P et al. Active ingredients in anti-stigma programmes in mental health. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:123-31.

5. Evans-Lacko S, London J, Japhet S et al. Mass social contact interventions and their effect on mental health related stigma and intended discrimination. *BMC Public Health* 2012;12:489.
6. Llewellyn-Beardsley J, Rennick-Egglestone S, Callard F et al. Characteristics of mental health recovery narratives: systematic review and narrative synthesis. *PLoS One* 2019;14:e0214678.
7. McGranahan R, Rennick-Egglestone S, Ramsay A et al. Curation of mental health recovery narrative collections: systematic review and qualitative synthesis. *JMIR Ment Health* 2019;6:e14233.
8. Cordle H, Carson J, Richards P et al. *Psychosis: stories of recovery and hope*. Salisbury: Quay Books, 2010.
9. Brown W, Kandirikirira N. *Recovering mental health in Scotland: report on narrative investigation of mental health recovery*. Glasgow: Scottish Recovery Network, 2007.
10. Kirkpatrick H, Byrne C. A narrative inquiry: moving on from homelessness for individuals with a major mental illness. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:68-75.
11. Nurser KP, Rushworth I, Shakespeare T et al. Personal storytelling in mental health recovery. *Ment Health Rev J* 2018;23:25-36.
12. Slade M, Rennick-Egglestone S, Llewellyn-Beardsley J et al. Recorded mental health recovery narratives as a resource for people affected by mental health problems: development of the Narrative Experiences Online (NEON) Intervention. *JMIR Form Res* 2021;5:e24417.
13. Rennick-Egglestone S, Morgan K, Llewellyn-Beardsley J et al. Mental health recovery narratives and their impact on recipients: systematic review and narrative synthesis. *Can J Psychiatry* 2019;64:669-79.
14. Rennick-Egglestone S, Ramsay A, McGranahan R et al. The impact of mental health recovery narratives on recipients experiencing mental health problems: qualitative analysis and change model. *PLoS One* 2019;14:e0226201.
15. Ng F, Charles A, Pollock K et al. The mechanisms and processes of connection: developing a causal chain model capturing impacts of receiving recorded mental health recovery narratives. *BMC Psychiatry* 2019;19:413.
16. Ng F, Newby C, Robinson C et al. How do recorded mental health recovery narratives create connection and improve hopefulness? *J Ment Health* 2022;31:273-80.
17. Rennick-Egglestone S, Elliott R, Smuk M et al. Impact of receiving recorded mental health recovery narratives on quality of life in people experiencing psychosis, people experiencing other mental health problems and for informal carers: Narrative Experiences Online (NEON) study protocol for three randomised controlled trials. *Trials* 2020;21:661.
18. Robinson C, Newby C, Rennick-Egglestone S et al. Statistical analysis plans for two randomised controlled trials of the Narrative Experiences Online (NEON) Intervention: impact of receiving recorded mental health recovery narratives on quality of life in people experiencing psychosis (NEON) and people experiencing non-psychosis mental health problems (NEON-O). *Trials* 2023;24:343.
19. Paterson L, Rennick-Egglestone S, Gavan SP et al. Development and delivery cost of digital health technologies for mental health: application to the Narrative Experiences Online Intervention. *Front Psychiatry* 2022;13:1028156.
20. Rennick-Egglestone S, Newby C, Robinson C et al. Differences between online trial participants who have used statutory mental health services and those who have not: analysis of baseline data from 2 pragmatic trials of a digital health intervention. *J Med Internet Res* 2023;25:e44687.
21. Rennick-Egglestone S, Elliott R, Newby C et al. Impact of receiving recorded mental health recovery narratives on quality of life in people experiencing nonpsychosis mental health problems (NEON-O Trial): updated randomised controlled trial protocol. *Trials* 2022;23:90.
22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials* 2010;11:100-7.
23. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ* 2022;376:e067975.
24. Slade M, Powell R, Rosen A et al. Threshold Assessment Grid (TAG): the development of a valid and brief scale to assess the severity of mental illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000;35:78-85.
25. Rennick-Egglestone S. Principles for the production and dissemination of recruitment material for three clinical trials of an online intervention. *Trials* 2021;22:441.
26. Priebe S, Huxley P, Knight S et al. Application and results of the Manchester Short Assessment of Quality of Life (MANSA). *Int J Soc Psychiatry* 1999;45:7-12.
27. Herth K. Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *J Adv Nurs* 1992;17:1251-9.
28. Steger MF, Frazier P, Oishi S et al. The meaning in life questionnaire: assessing the presence of and search for meaning in life. *J Couns Psychol* 2006;53:80-93.
29. Carpinello SE, Knight EL, Markowitz FE et al. The development of the Mental Health Confidence Scale: a measure of self-efficacy in individuals diagnosed with mental disorders. *Psychiatr Rehabil J* 2000;23:236-43.
30. Barkham M, Bewick B, Mullin T et al. The CORE-10: a short measure of psychological distress for routine use in the psychological therapies. *Couns Psychother Res* 2013;13:3-13.
31. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments. <https://euroqol.org>.
32. Herdman M, Gudex C, Lloyd A et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res* 2011;20:1727-36.
33. Beecham J, Knapp M. Costing psychiatric interventions. In: Thornicroft G (ed). *Measuring mental health needs*, 2nd ed. London: Gaskell, 2001:200-24.
34. Helsper EJ. A corresponding fields model for the links between social and digital exclusion. *Commun Theory* 2012;22:403-26.
35. Ryan P. Random allocation of treatments in blocks. *Stata Technical Bulletin* 1998;7:41.
36. Ryan P. Update to random allocation of treatments in blocks. *Stata Technical Bulletin* 1998;7:50.
37. Health Research Authority. Safety and progress reports (other research) procedural table. [www.hra.nhs.uk](http://www.hra.nhs.uk).
38. Llewellyn-Beardsley J, Barbic S, Rennick-Egglestone S et al. INCREASE: development of an Inventory to Characterize Recorded Mental Health Recovery Narratives. *J Recovery Ment Health* 2020;3:25-44.
39. Hug N. Understanding matrix factorization for recommendation (part 1) – preliminary insights on PCA. <https://nicolas-hug.com>.
40. Azur MJ, Stuart EA, Frangakis C et al. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res* 2011;20:40-9.
41. Leurent B, Gomes M, Faria R et al. Sensitivity analysis for not-at-random missing data in trial-based cost-effectiveness analysis: a tutorial. *Pharmacoeconomics* 2018;36:889-901.
42. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997;35:1095-108.
43. National Institute for Health and Care Excellence. *NICE health technology evaluations: the manual*. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2022.
44. Hernández Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the relationship between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: results from a UK population study. *Pharmacoeconomics* 2023;41:199-207.
45. Manca A, Hawkins N, Sculpher MJ. Estimating mean QALYs in trial-based costeffectiveness analysis: the importance of controlling for baseline utility. *Health Econ* 2005;14:487-96.
46. Faria R, Gomes M, Epstein D et al. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *Pharmacoeconomics* 2014;32:1157-70.
47. Kotera Y, Rennick-Egglestone S, Ng F et al. Assessing diversity and inclusivity is the next frontier in mental health recovery narrative research and practice. *JMIR Ment Health* 2023;10:e44601.
48. Kestel D. Transforming mental health for all: a critical role for specialists. *World Psychiatry* 2022;21:333-4.
49. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World Psychiatry* 2010;91:69-76.
50. Global System for Mobile Communications Association. *The mobile economy: sub-Saharan Africa*. [www.gsma.com](http://www.gsma.com).
51. Zhang Z, Xia E, Huang J. Impact of the moderating effect of national culture on adoption intention in wearable health care devices: meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2022;10:e30960.
52. Marwaha JS, Kvedar JC. Cultural adaptation: a framework for addressing an often-overlooked dimension of digital health accessibility. *NPJ Digit Med* 2021;4:143.
53. Bradstreet S, Allan S, Gumley A. Adverse event monitoring in mHealth for psychosis interventions provides an important opportunity for learning. *J Ment Health* 2019;28:461-6.

DOI:10.1002/wps.21176

# Definición de resistencia al tratamiento en los trastornos de ansiedad: Una guía de consenso basada en el método Delphi

Katharina Domschke<sup>1</sup>, Patrik D. Seuling<sup>1</sup>, Miriam A. Schiele<sup>1</sup>, Borwin Bandelow<sup>2</sup>, Neeltje M. Batelaan<sup>3</sup>, Wicher A. Bokma<sup>3</sup>, Igor Branchi<sup>4</sup>, Karl Broich<sup>5</sup>, Julius Burkauskas<sup>6</sup>, Simon J.C. Davies<sup>7,8</sup>, Bernardo Dell'Osso<sup>9,10</sup>, Harry Fagan<sup>11,12</sup>, Naomi A. Fineberg<sup>13</sup>, Toshi A. Furukawa<sup>14</sup>, Stefan G. Hofmann<sup>15</sup>, Sean Hood<sup>16</sup>, Nathan T.M. Huneke<sup>11,12</sup>, Milan Latas<sup>17,18</sup>, Nicky Lidbetter<sup>19</sup>, Vasilios Masdrakis<sup>20</sup>, R. Hamish McAllister-Williams<sup>21,22</sup>, Antonio E. Nardi<sup>23</sup>, Stefano Pallanti<sup>24,25</sup>, Brenda W.J.H. Penninx<sup>3</sup>, Giampaolo Perna<sup>26</sup>, Steve Pilling<sup>27</sup>, Stefano Pini<sup>28</sup>, Andreas Reif<sup>29,30</sup>, Soraya Seedat<sup>31</sup>, Gemma Simons<sup>11,32</sup>, Shrikant Srivastava<sup>33</sup>, Vesta Steibliene<sup>34</sup>, Dan J. Stein<sup>35</sup>, Murray B. Stein<sup>36</sup>, Michael van Ameringen<sup>37</sup>, Anton J.L.M. van Balkom<sup>3</sup>, Nic van der Wee<sup>38,39</sup>, Peter Zwanzger<sup>40,41</sup>, David S. Baldwin<sup>11,12,35</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; <sup>2</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center, Göttingen, Germany; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; <sup>4</sup>Center for Behavioral Sciences and Mental Health, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy; <sup>5</sup>Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn, Germany; <sup>6</sup>Laboratory of Behavioral Medicine, Neuroscience Institute, Lithuanian University of Health Sciences, Palanga, Lithuania; <sup>7</sup>Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>8</sup>Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; <sup>9</sup>Department of Biomedical and Clinical Sciences, University of Milan, Milan, Italy; <sup>10</sup>Department of Mental Health and Addictions, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan, Italy; <sup>11</sup>Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; <sup>12</sup>Southern Health NHS Foundation Trust, Southampton, UK; <sup>13</sup>University of Hertfordshire & Hertfordshire Partnership, University NHS Foundation Trust, Hatfield, UK; <sup>14</sup>Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto, Japan; <sup>15</sup>Department of Clinical Psychology, Philipps University Marburg, Marburg, Germany; <sup>16</sup>Division of Psychiatry, Medical School, University of Western Australia, Perth, WA, Australia; <sup>17</sup>Clinic for Psychiatry, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; <sup>18</sup>Belgrade University School of Medicine, Belgrade, Serbia; <sup>19</sup>Anxiety UK, Manchester, UK; <sup>20</sup>First Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>21</sup>Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle, UK; <sup>22</sup>Cumbria, Northumberland, Tyne & Wear NHS Foundation Trust, Newcastle, UK; <sup>23</sup>Panic & Respiration Laboratory, Institute of Psychiatry, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; <sup>24</sup>Institute of Neuroscience, Florence, Italy; <sup>25</sup>Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, USA; <sup>26</sup>Department of Biological Sciences, Humanitas University, Milan, Italy; <sup>27</sup>Centre for Outcomes Research and Effectiveness, Research Department of Clinical, Educational & Health Psychology, University College London, London, UK; <sup>28</sup>University of Pisa School of Medicine, Pisa, Italy; <sup>29</sup>Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany; <sup>30</sup>Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology, Frankfurt am Main, Germany; <sup>31</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; <sup>32</sup>Solent NHS Trust, Southampton, UK; <sup>33</sup>Geriatric Mental Health, King George's Medical University, Lucknow, India; <sup>34</sup>Neuroscience Institute and Clinic of Psychiatry, Faculty of Medicine, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania; <sup>35</sup>South African Medical Research Council Unit on Risk and Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; <sup>36</sup>Department of Psychiatry and School of Public Health, University of California San Diego, San Diego, CA, USA; <sup>37</sup>Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada; <sup>38</sup>Department of Psychiatry, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>39</sup>Leiden Institute for Brain and Cognition, Leiden, The Netherlands; <sup>40</sup>Clinical Center for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Medicine, Kbo-Inn-Salzach Hospital, Wasserburg am Inn, Germany; <sup>41</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwigs-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

*Los trastornos de ansiedad son trastornos mentales muy prevalentes y a menudo persistentes, con una tasa considerable de resistencia al tratamiento que requiere ensayos clínicos regulatorios de intervenciones terapéuticas innovadoras. Sin embargo, en la actualidad se carece de una definición explícita de los trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento (TR-AD) que sirva de base para dichos ensayos. Utilizamos un enfoque de consenso basado en el método Delphi para proporcionar criterios operativos acordados internacionalmente, consistentes y clínicamente útiles para TR-AD en adultos. Tras un resumen del estado actual de los conocimientos basado en las guías internacionales y una revisión sistemática disponible, una encuesta de respuestas de texto libre a un cuestionario de 29 preguntas sobre aspectos relevantes de TR-AD, y una reunión de consenso online, un panel de 36 expertos internacionales multidisciplinares y partes interesadas votaron de forma anónima sobre declaraciones escritas en tres rondas de encuestas. El consenso se definió como  $\geq 75\%$  del panel estaba de acuerdo con una declaración. El panel acordó un conjunto de 14 recomendaciones para la definición de TR-AD, proporcionando criterios operativos detallados para la resistencia al tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico, así como un posible modelo de estadiación. El panel también evaluó otros aspectos relacionados con los subgrupos epidemiológicos, comorbilidades y factores biográficos, terminología de TR-AD vs. trastornos de ansiedad "difíciles de tratar", preferencias y actitudes de las personas con estos trastornos y futuras líneas de investigación. Se espera que este consenso basado en el método Delphi sobre los criterios operativos para TR-AD sirva como guía clínica sistemática, consistente y práctica para ayudar en el diseño de futuros estudios mecanicistas y facilitar los ensayos clínicos con fines regulatorios. Este esfuerzo podría conducir en última instancia al desarrollo de algoritmos de tratamiento escalonado basados en la evidencia más eficaces para los pacientes con trastornos de ansiedad.*

**Palabras clave:** Trastornos de ansiedad, resistencia al tratamiento, guía de consenso, criterios operativos, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, atención basada en la evidencia.

*(Domschke K, Seuling PD, Schiele MA, Bandelow B, Batelaan NM, Bokma WA, et al. The definition of treatment resistance in anxiety disorders: a Delphi method-based consensus guideline. World Psychiatry 2024;23:113–123)*

Los trastornos de ansiedad –incluidas fobias específicas, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), así como trastorno de ansiedad por separación y mutismo selectivo<sup>1</sup>– representan los trastornos mentales más frecuentes, con una prevalencia combinada estimada en 12 meses del 10-14%<sup>2-4</sup>. Suponen una carga socioeconómica considerable<sup>5-7</sup> y suelen tener una evolución clínica debilitante,

con una elevada proporción de casos que solo presentan una recuperación intermitente (32,1%) o cronicidad constante (8,6%) a los 9 años de seguimiento<sup>8</sup>. En consecuencia, ocupan el sexto lugar entre todos los trastornos en cuanto a años vividos con discapacidad (AVD)<sup>9</sup>, el séptimo en el grupo de personas de 15 a 24 años y el decimoquinto entre las de 25 a 49 años en cuanto a años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVD)<sup>10</sup>.

Un factor que contribuye a la cronicidad de los trastornos de ansiedad es el reto clínico que supone la resistencia al tratamiento, especialmente en el trastorno de pánico/agorafobia, TAG y trastorno de ansiedad social<sup>11-14</sup>. Aunque se dispone de opciones farmacológicas y psicoterapéuticas efectivas para estos trastornos como tratamientos de primera línea avalados por las guías clínicas<sup>15</sup> -es decir, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) y terapia cognitivo-conductual (TCC)-, solo el 50-67% de los pacientes muestran una respuesta clínica adecuada tras el primer ensayo de tratamiento<sup>16-21</sup>. Por lo tanto, existe una necesidad acuciante de ensayos clínicos que investiguen nuevas intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas específicas para pacientes con trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento (TR-AD)<sup>22</sup>, y de estudios que exploren marcadores predictivos y fundamentos mecanicistas de la resistencia al tratamiento en los trastornos de ansiedad<sup>23-25</sup>.

Un requisito previo para llevar a cabo estos ensayos clínicos y estudios mecanicistas es un consenso internacional sobre la definición de TR-AD, que actualmente no existe<sup>17,26</sup>. Las guías internacionales centradas en los trastornos de ansiedad no proporcionan criterios explícitos que ayuden a identificar o tratar a pacientes con TR-AD<sup>15,27-50</sup>, con solo dos excepciones. En primer lugar, la Guía de Práctica Clínica Canadiense para el Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad<sup>51</sup> sugiere que los pacientes que “no responden a agentes de primera o segunda línea” (en el trastorno de pánico), que “no responden a varios ensayos de medicamentos y/o TCC” (en el trastorno de ansiedad social), o que “no responden a múltiples ciclos de terapia” (en el TAG) deben considerarse refractarios al tratamiento. En segundo lugar, la versión más reciente de la Guía Terapéutica Australiana<sup>52</sup> establece que “se asume la falta de respuesta a la farmacoterapia inicial para el TAG, el trastorno de pánico y el trastorno de ansiedad social en adultos y jóvenes si los síntomas persisten a pesar de utilizar una dosis efectiva de al menos dos ISRS o IRSN como monoterapia secuencial, cada uno durante un mínimo de 4 semanas (el beneficio completo puede tardar 6 semanas o más); y descartando causas alternativas para la falta de respuesta al tratamiento”.

La búsqueda en la base de datos Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET, Medidas de Resultados Centrales en Ensayos de Eficacia)<sup>53</sup> de un conjunto de resultados básicos que definan TR-AD no obtuvo resultados. Además, el Grupo de Trabajo sobre Depresión y Ansiedad del Consorcio Internacional para la Medición de los Resultados en Salud (ICHOM)<sup>54</sup> no proporcionó una definición explícita de TR-AD. La búsqueda en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) de estudios en curso o finalizados sobre TR-AD no reveló ninguna definición o solo definiciones vagas de este trastorno. Solo un estudio finalizado sobre el trastorno de ansiedad social (ID: NCT00182455) utilizó la falta de respuesta o respuesta parcial -es decir, una puntuación >4 en la Clinical Global Impression Scale - Severity (CGIS, Escala de Impresión Clínica Global - Gravedad) y >40 en la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz (LSAS)- al tratamiento con ISRS (14 semanas) para definir con más precisión la resistencia al tratamiento.

Una revisión narrativa<sup>11</sup> sugirió definir el trastorno de pánico resistente al tratamiento como la incapacidad de lograr la remisión, es decir, una puntuación postratamiento en la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A)  $\leq 7-10$ , una puntuación en la Escala de Discapacidad de Sheehan  $\leq 1$  en cada ítem, y una puntuación en la Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico  $\leq 3$ , tras al menos 6 meses de “tratamiento óptimo” (no se especifica más). Una revisión sistemática<sup>14</sup> propuso definir el trastorno de pánico resistente al tratamiento como un trastorno que no ha respondido al

menos a dos ensayos de tratamiento adecuados de 8 semanas con fármacos reconocidos como eficaces para ese trastorno en dosis adecuadas, o a un ciclo estándar de TCC<sup>14</sup>.

La única revisión sistemática disponible hasta la fecha<sup>55</sup> no pudo discernir una definición consistente en 62 estudios que investigaban la resistencia al tratamiento en los trastornos de ansiedad. En el 62,9% de las definiciones, la resistencia al tratamiento se asumía después del fracaso de un único ensayo terapéutico. La mayoría de los estudios (93%) exigían el fracaso del tratamiento farmacológico, y solo el 29% el psicoterapéutico. Una gran proporción de estudios (43,5%) no especificaba el tipo de medicación, mientras que algunos estudios (24,2%) consideraban necesario un único ensayo de tratamiento con ISRS/IRSN. La mayoría de los estudios (54,8%) exigían una duración mínima del ensayo que fluctuaba entre 4 semanas a 6 meses, mientras que un 24,2% de los estudios aplicaron un periodo de tiempo de 8 semanas. Si bien algunos estudios (41,9%) proporcionaron un criterio de falta de respuesta (p. ej., mejora de la puntuación HAM-A posterior al tratamiento <50%), la definición de “fracaso del tratamiento” no quedó clara en el 58,1% de los estudios. El criterio más común (46,8%) para definir TR-AD en todos los estudios fue la “elevada gravedad de la ansiedad tras el tratamiento”. Tras resumir estos hallazgos, los autores propusieron una definición de TR-AD que requiere que la gravedad de la ansiedad permanezca por encima de un umbral especificado tras el fracaso de al menos un ensayo de tratamiento farmacológico de primera línea (ISRS, IRSN) y al menos un ensayo de tratamiento psicológico (TCC), administrados según protocolo durante al menos 8 semanas. Se sugirió que el “fracaso del tratamiento” se definiera como una diferencia en la puntuación HAM-A <50% entre antes y después del tratamiento, o una puntuación después del tratamiento >2 en la Escala de Impresión Clínica Global - Mejoría (CGI-I).

En este contexto, un reciente artículo<sup>56</sup>, tras identificar la resistencia al tratamiento en las enfermedades mentales como un tema urgente, afirmaba que “para determinadas enfermedades como la manía, los trastornos de ansiedad y el TEPT, aún no se han acordado definiciones consensuadas de resistencia”. En el presente estudio, se utilizó por primera vez un enfoque de consenso basado en el método Delphi con el fin de proporcionar criterios operativos consensuados internacionalmente, consistentes y clínicamente útiles para TR-AD en adultos, en particular para los fenotipos clínicos de trastorno de pánico/agorafobia, TAG y trastorno de ansiedad social. Se espera que esta definición operativa de TR-AD sirva de base para futuros estudios mecanicistas, así como para ensayos clínicos tanto de farmacoterapias como de psicoterapias realizados con fines regulatorios, en un esfuerzo por desarrollar opciones de tratamiento más específicas y personalizadas que reduzcan la carga socioeconómica individual y colectiva de los trastornos de ansiedad.

## MÉTODOS

Este estudio fue iniciado por la Red de Investigación de los Trastornos de Ansiedad (ADRN), un grupo de investigación interdisciplinar de colaboración internacional, con el apoyo del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP). Actualmente, ADRN está formada por 28 miembros de 14 países y su principal objetivo es abordar las necesidades no cubiertas actualmente en los trastornos de ansiedad y relacionados.

Un subgrupo de 15 miembros de ADRN con experiencia clínica y/o científica básica en TR-AD formó el equipo central de expertos para el estudio. Otros 18 expertos (académicos, clínicos, científicos)

cos básicos) y tres partes interesadas clave (dos representantes de organismos reguladores y un representante de una organización de defensa de ayuda mutua) fueron seleccionados para formar el panel final (ver información complementaria).

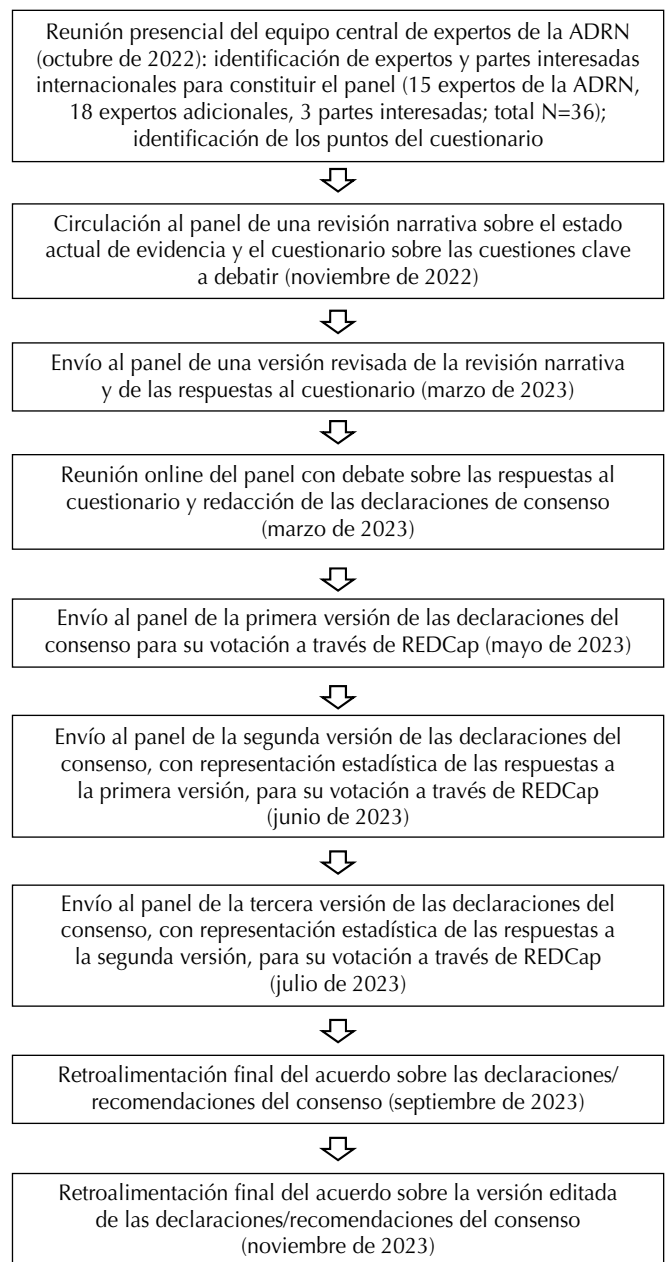
El método Delphi fue considerado la herramienta más apropiada para desarrollar una definición consensuada de TR-AD<sup>57-60</sup>. El método se aplicó de acuerdo con la Guía para la Realización y Presentación de Informes de Estudios Delphi (Guidance on Conducting and REporting DELphi Studies, CREDES)<sup>61</sup>, y siguiendo el enfoque utilizado recientemente para desarrollar una guía de consenso para la definición de depresión resistente al tratamiento en ensayos clínicos<sup>62</sup>. El estudio se inscribió en el Registro de Estudios Clínicos de Friburgo (FRKS) (FRKS004463) y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Friburgo (23-1021-S1).

Se identificaron 29 ítems para su inclusión en un cuestionario inicial sobre TR-AD, basado en una revisión de la literatura y una reunión presencial del equipo central de expertos de ADRN en octubre de 2022. El cuestionario, junto con una revisión narrativa del estado actual de la evidencia, se envió al panel en noviembre de 2022. Las respuestas anónimas al cuestionario y una versión revisada de la revisión narrativa se enviaron de nuevo al panel y se discutieron en una reunión online en marzo de 2023, utilizando una técnica de grupo nominal para acordar la selección y redacción de las declaraciones de consenso. Posteriormente, se envió al panel un conjunto resultante de 15 borradores de declaraciones de consenso utilizando la plataforma online REDCap®. En tres rondas iterativas definidas *a priori* (en mayo, junio y julio de 2023), todos los participantes valoraron de forma anónima su acuerdo con cada una de las declaraciones individuales en una escala Likert horizontal de 9 puntos etiquetada (estaba disponible una opción de “sin respuesta”) y podían comentar o sugerir cambios en la redacción o contenido de las declaraciones. Después de cada ronda iterativa, los participantes recibieron información en forma de una representación estadística acumulativa de la respuesta global del panel, y tenían acceso a los comentarios anónimos de sus compañeros de panel (ver Figura 1 y la información complementaria).

Cuando los participantes daban una puntuación de 1 a 3 a una declaración en la escala de Likert, se suponía un acuerdo bajo. Una puntuación de 4 a 6 indicaba un acuerdo moderado con una declaración. Cuando una declaración recibía una puntuación de 7 a 9, se consideraba que había un acuerdo sustancial<sup>63</sup>. Se consideró que se había llegado a un consenso sobre una declaración cuando  $\geq 75\%$  del panel votó sustancialmente de acuerdo con ella, es decir, dio una puntuación de 7 a 9. Esto concuerda con el desarrollo de otros conjuntos de resultados básicos<sup>64-67</sup>, y con la Clasificación de Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE)<sup>68</sup>. Para determinar si se había alcanzado un consenso, se eliminó del denominador a quienes habían elegido la opción “sin respuesta”. Las afirmaciones que alcanzaron un consenso inferior o cercano al 75% en las rondas de iteración 1 y 2 se eliminaron o modificaron con base en las respuestas de texto libre proporcionadas por el panel y se introdujeron como tales en las rondas de votación 2 y 3, respectivamente (ver información complementaria). En la Tabla 1 se resumen las 14 recomendaciones finales de consenso sobre TR-AD que surgieron de la tercera ronda.

## RESULTADOS

El panel consideró que una definición operativa de TR-AD sería útil para los ensayos clínicos regulatorios que investiguen la



**Figura 1** Diagrama de flujo del proceso basado en el método Delphi. ADRN - Red de Investigación sobre Trastornos de Ansiedad (*Anxiety Disorders Research Network*).

farmacoterapia y la psicoterapia (así como las técnicas de neuromodulación o realidad virtual, y las opciones reutilizadas como la ketamina, la psilocibina o la 3,4-metilendioximetilamfetamina, MDMA) (Tabla 1, declaración 1). Esta definición permitirá llevar a cabo ensayos clínicos con buena validez externa, con el objetivo último de mejorar los algoritmos y guías de tratamiento basados en la evidencia en caso de falta de respuesta o resistencia al tratamiento. Esto se consideró particularmente importante, ya que hasta ahora los pacientes con TR-AD han sido excluidos en su mayoría de los ensayos clínicos realizados con fines reglamentarios.

Además, se consideró que una definición operativa de TR-AD era esencial para la investigación sobre (bio)marcadores y (bio) mecanismos de falta de respuesta o resistencia al tratamiento (Tabla 1, declaración 2).



**Tabla 1** Resultados del consenso sobre la definición de los trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento (TR-AD).

No.	Declaración	Puntuación media ± DE en la escala Likert de 9 puntos	% de acuerdo
<b>Observaciones generales</b>			
1	Una definición de TR-AD es útil tanto para los ensayos clínicos farmacológicos como para los psicoterapéuticos realizados con fines regulatorios.	8,74±0,58	100
2	Una definición de TR-AD es útil para la investigación, p. ej., en la búsqueda de mecanismos de respuesta a la enfermedad o al tratamiento y biomarcadores.	8,68±0,60	100
<b>Definición operativa</b>			
3	La definición de fracaso del tratamiento debería basarse idealmente, aunque no necesariamente, tanto en escalas evaluadas por el observador como en escalas de autoevaluación.	8,23±0,99	90,3
4	El fracaso del tratamiento en los trastornos de ansiedad puede definirse operativamente como la incapacidad para lograr una reducción clínicamente significativa de la gravedad de los síntomas desde antes hasta después del tratamiento. Esto puede reflejarse por una reducción <50% en la puntuación de la Escala de Ansiedad de Hamilton o una reducción <50% en la puntuación del Inventario de Ansiedad de Beck o una Escala de Impresión Clínica Global - Mejora >2.	8,35±0,75	96,8
4a	Criterios específicos opcionales para el fracaso del tratamiento en el trastorno de ansiedad social: Reducción de la puntuación de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz (LSAS)- SR (autoevaluación) <28% o reducción de la puntuación de la LSAS-CA (evaluada por el clínico) <29%.	8,21±1,11	89,7
4b	Criterios específicos opcionales para el fracaso del tratamiento del TAG: puntuación en la escala de 7 ítems del Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG-7), reducción <4 puntos, o puntuación en el Cuestionario de Preocupación de Penn State <9% o reducción <4 puntos.	8,03±1,09	89,7
4c	Criterios específicos opcionales para el fracaso del tratamiento en el trastorno de pánico/agorafobia: reducción de la puntuación de la Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico <40% o reducción de la puntuación de la Escala de Pánico y Agorafobia <23%.	8,03±1,09	89,7
5	La definición de resistencia al tratamiento farmacológico en los trastornos de ansiedad debe basarse en al menos dos ensayos fallidos de monoterapia farmacológica con agentes de primera línea aprobados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y recomendados por las guías (dos clases diferentes, por ejemplo, un ISRS más un IRSN, clomipramina o pregabalina, en el caso de TAG) utilizando al menos la dosis mínima aprobada, con una duración de al menos 6-8 semanas cada uno, idealmente con adherencia terapéutica documentada.	8,50±0,73	100
6	La definición de resistencia al tratamiento psicoterapéutico en los trastornos de ansiedad debe basarse en al menos un ensayo fallido de psicoterapia de primera línea administrada adecuadamente (p. ej., por un terapeuta cualificado), como la terapia cognitivo-conductual (TCC), con adecuadas intensidad (p. ej., número suficiente de ejercicios de exposición, deberes para casa, adherencia) y duración (según el tipo de trastorno de ansiedad, p. ej., 12-20 semanas en TAG, trastorno de pánico/agorafobia o trastorno de ansiedad social).	8,07±1,55	96,7
<b>Modelo de estadificación</b>			
7	Un modelo de estadificación podría captar el espectro de TR-AD con varios niveles de resistencia al tratamiento, que comprende: i) Fracaso de 2 ciclos adecuados de farmacoterapia o ≥1 ensayo adecuado de psicoterapia ii) Fracaso de 2 ciclos adecuados de farmacoterapia y ≥1 ensayo adecuado de psicoterapia. iii) Fracaso de múltiples ciclos adecuados de (poli)farmacoterapia y múltiples ensayos adecuados de psicoterapia (connotación de TR-AD multimodal, MTR-AD).	8,29±0,82	100
<b>Aspectos adicionales</b>			
8	Las comorbilidades con depresión, abuso de sustancias o trastornos de personalidad no deben influir en la definición operativa de TR-AD, pero su presencia debe registrarse y considerarse <i>post-hoc</i> .	8,65±0,61	100
9	Los subgrupos de AD (p. ej., por género, edad, menopausia, periodo periparto) no deberían influir en la definición operativa de TR-AD, pero deben registrarse y considerarse <i>post-hoc</i> .	8,61±0,62	100
10	Los factores biográficos específicos (p. ej., acontecimientos vitales, antecedentes de trauma) no deberían influir en la definición operativa de TR-AD, pero su presencia debe registrarse y considerarse <i>post-hoc</i> .	8,58±0,67	100
11	La duración de la enfermedad y el número de episodios no deberían influir en la definición operativa de TR-AD, pero deberían registrarse <i>post-hoc</i> , teniendo en cuenta que TR-AD por definición podría implicar una mayor duración de la enfermedad y que la delimitación de episodios distintos podría resultar difícil.	8,65±0,61	100
12	La investigación de biomarcadores y otros predictores y mecanismos de TR-AD podría ser útil en el futuro.	8,71±0,59	100
13	Es esencial ser sensible y no juzgar a los pacientes que padecen TR-AD, incluir a su entorno social en el proceso diagnóstico y terapéutico cuando proceda, y respetar las preferencias de los pacientes una vez que estén completamente informados sobre la eficacia comparativa de las distintas modalidades de tratamiento basadas en las guías oficiales actuales.	8,68±0,60	100
14	En el futuro, se debatirán las ventajas del término TR-AD en un contexto regulatorio frente a posibles inconvenientes, y se estudiará la posibilidad de utilizar un término potencialmente más amplio, como trastorno de ansiedad "difícil de tratar", que podría ser más útil en un contexto clínico.	8,32±0,79	100

TAG: trastorno de ansiedad generalizada.



## Operacionalización del fracaso terapéutico

El panel votó a favor de que la definición de respuesta/no respuesta se base idealmente, pero no necesariamente, en escalas tanto del informe médico como de autoinforme (Tabla 1, declaración 3). Algunos panelistas sugirieron que las valoraciones clínicas eran probablemente más adecuadas para los ensayos farmacológicos, y los autoinformes para los ensayos psicoterapéuticos. Se ha sugerido que las valoraciones clínicas posiblemente aumenten las magnitudes de efecto<sup>69,70</sup>, pero al mismo tiempo podrían ser más sensibles al cambio y pueden aplicarse de forma adecuadamente ciega. Las calificaciones de autoinforme son más capaces de captar la experiencia emocional central del paciente<sup>71,72</sup>, la calidad de vida y los síntomas que afectan a dimensiones más amplias de la vida real, pero pueden ser más relevantes para la definición de remisión que de fracaso del tratamiento. Para un consenso internacional, las escalas recomendadas deberían traducirse, validarse y estar disponibles en el mayor número posible de idiomas y países.

El panel acordó que el fracaso del tratamiento en los trastornos de ansiedad se definiera como la incapacidad de lograr una reducción clínicamente significativa de los síntomas desde antes hasta después del tratamiento, que se refleja en una reducción <50% en la puntuación HAM-A, o una reducción <50% en la puntuación del Inventario de Ansiedad de Beck, o una puntuación de CGI-I >2 (Tabla 1, declaración 4). Este fue el consenso final, aunque algunos panelistas sugirieron utilizar mejor un límite de reducción del 25% o del 30%. En general, un porcentaje de reducción para indicar la falta de respuesta pareció preferible a las puntuaciones postratamiento por sí solas, ya que puede haber una heterogeneidad considerable en las puntuaciones de gravedad antes del tratamiento. También se señaló que la operacionalización de la resistencia al tratamiento basada en la reducción de los síntomas puede no reflejar suficientemente la imagen completa de la evolución de un paciente a largo plazo, lo que podría reflejarse mejor en las puntuaciones de la Escala de Discapacidad de Sheehan.

El panel acordó varias recomendaciones adicionales, aunque opcionales, sobre cómo definir el fracaso del tratamiento en ensayos regulatorios relacionados con trastornos de ansiedad específicos.

Para el trastorno de ansiedad social, se sugirió una reducción de la puntuación <28% en LSAS-SR (autoevaluación) o <29% en LSAS-CA (administrado por el clínico) para indicar el fracaso del tratamiento (Tabla 1, declaración 4a). Aunque se ha informado de que una puntuación de corte total de 30 en LSAS representa el mejor equilibrio entre especificidad y sensibilidad<sup>73</sup>, el panel acordó una vez más que las puntuaciones absolutas no tienen en cuenta la gravedad inicial de la enfermedad y, por tanto, no deben incluirse en las definiciones de fracaso del tratamiento.

Como criterio operativo opcional para el fracaso del tratamiento en el TAG, el panel acordó una reducción <4 puntos en la puntuación de la escala de 7 ítems del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7), o una reducción <9% o <4 puntos en la puntuación del Cuestionario de Preocupación Penn State (Tabla 1, declaración 4b). También se discutieron las puntuaciones de corte de GAD-7  $\geq 8$  o  $\geq 10$ , pero se descartaron porque las puntuaciones absolutas no tienen en cuenta la gravedad inicial de la enfermedad. Algunos panelistas argumentaron que la GAD-7 no debería utilizarse como única medida para el fracaso del tratamiento en el TAG, ya que algunos estudios no lograron definir una puntuación de corte con una sensibilidad y especificidad adecuadamente equilibradas para TAG<sup>74-76</sup>, o informaron de que la GAD-7 tenía una buena sensibilidad y especificidad para cualquier trastorno de ansiedad, pero una baja especificidad para el TAG<sup>77</sup>.

En caso de fracaso del tratamiento en el trastorno de pánico y/o agorafobia, el panel recomendó criterios operativos opcionales de una reducción de la puntuación <40% en la Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico o una reducción de la puntuación <23% en la Escala de Pánico y Agorafobia (Tabla 1, declaración 4c). Se debatieron los criterios de una reducción de la puntuación <50% en la Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico o una disminución <50% en el número de ataques de pánico, pero no se incluyeron en la definición operativa.

## Resistencia al tratamiento farmacológico (TR-AD farmacoterapéutico)

Para los ensayos con fines regulatorios, podría ser útil diferenciar entre resistencia a la farmacoterapia y a la psicoterapia. El panel acordó que la resistencia al tratamiento farmacológico en los trastornos de ansiedad (TR-AD farmacoterapéutico) debe definirse como al menos dos ensayos completos separados fallidos de monoterapia farmacológica con agentes de primera línea aprobados para esos trastornos por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) u otras agencias reguladoras equivalentes, y recomendados por las guías. Estos ensayos deben incluir dos clases diferentes de medicamentos (p. ej., un ISRS más un IRSN, clomipramina o pregabalina en el caso de TAG), utilizados durante al menos 6-8 semanas cada uno a una dosis correspondiente al menos a la mínima aprobada, idealmente con un cumplimiento documentado del tratamiento (Tabla 1, declaración 5).

Se debatió si el fracaso de un ensayo con benzodiacepinas debería incluirse en la definición de TR-AD farmacoterapéutico. Se argumentó que la mayoría de las guías no recomiendan las benzodiacepinas como opciones de primera línea para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. En cuanto a la definición de cuánto debería durar un ensayo de tratamiento farmacológico para poder evaluar su eficacia, se consideraron plazos que abarcaban de 4 a 12 semanas, pero el consenso final fue a favor de una duración del tratamiento de 6-8 semanas. La monitorización de los niveles plasmáticos para permitir una dosificación optimizada y la evaluación de la “pseudoresistencia” al tratamiento debida a la falta de adherencia o a un estado de metabolización rápida se consideró deseable, pero no factible en la mayoría de los entornos clínicos habituales. No obstante, la pseudoresistencia al tratamiento en general debe excluirse teniendo en cuenta la adherencia al tratamiento, así como factores adicionales como la edad y la función renal y hepática.

## Resistencia a la psicoterapia (TR-AD psicoterapéutico)

El panel acordó que la resistencia a la psicoterapia en los trastornos de ansiedad (TR-AD psicoterapéutico) debería definirse como al menos un ensayo fallido de una psicoterapia basada en la evidencia, de primera línea, estandarizada e idealmente manualizada, como la TCC. El tratamiento debe ser impartido por un psicoterapeuta cualificado con una intensidad y duración adecuadas, incluyendo idealmente un número suficiente de ejercicios de exposición, así como seguimiento entre sesiones de trabajo en casa (“deberes”) y de la adherencia (Tabla 1, declaración 6).

En función del tipo de trastorno de ansiedad, se propuso que una sesión (para fobias específicas) durante 20 semanas (en TAG, trastorno de pánico/agorafobia o trastorno de ansiedad social) cons-

tituía un marco temporal adecuado. Para estas últimas afecciones, el consenso fue para una duración mínima de 12-20 semanas, con un número mínimo de 20 sesiones. Las sesiones individuales parecían preferibles, mientras que los formatos grupales u online se debatieron como posibles alternativas.

### Modelo de estadificación y resistencia al tratamiento multimodal (MTR-AD)

El panel propuso además un modelo de estadificación no dicotómico y escalonado de TR-AD, en analogía con los sugeridos para el trastorno obsesivo-compulsivo<sup>78</sup> y el trastorno depresivo mayor<sup>79-81</sup> (Tabla 1, declaración 7). Este modelo –o alternativamente una escala pseudolineal de grado de resistencia– permitiría que los ensayos clínicos con fines regulatorios u otros estudios describieran una población concreta en un espectro dimensional de resistencia al tratamiento, que va desde la resistencia aislada al tratamiento farmacológico o psicoterapéutico hasta la resistencia compuesta a varios ensayos de múltiples modalidades administradas en diferentes episodios del trastorno de ansiedad. Esta flexibilidad es particularmente relevante para los trastornos de ansiedad, ya que la farmacoterapia y la psicoterapia se han considerado igualmente eficaces en estos trastornos, y dado que la resistencia a la farmacoterapia no excluye la respuesta a la psicoterapia y *viceversa*, o a una combinación de ambas modalidades. Además, los (bio) mecanismos de resistencia al tratamiento de la farmacoterapia y la psicoterapia podrían ser en parte distintos.

El modelo propuesto por el panel para captar el espectro de niveles de resistencia al tratamiento en los trastornos de ansiedad comprende un primer estadio de fracaso de dos tratamientos adecuados de farmacoterapia o al menos un ensayo adecuado de psicoterapia; un segundo estadio de fracaso de dos tratamientos adecuados de farmacoterapia y al menos un ensayo adecuado de psicoterapia; y un tercer estadio de fracaso de múltiples ciclos adecuados de (poli)farmacoterapia y múltiples ensayos adecuados de psicoterapia. Esta última etapa connota TR-AD multimodal (MTR-AD) (Tabla 1, declaración 7), que requiere un enfoque de tratamiento posterior intensificado, incluida la derivación a atención especializada secundaria o terciaria. Los (bio)mecanismos subyacentes al MTR-AD pueden ser diferentes de los implicados en el TR-AD farmacoterapéutico aislado o en el TR-AD psicoterapéutico.

### Aspectos adicionales

El panel acordó que la comorbilidad con otros trastornos mentales –en particular depresión, trastornos por consumo de sustancias y trastornos de personalidad– no debería influir en la definición operativa de TR-AD, pero debería registrarse y considerarse *a posteriori* (Tabla 1, declaración 8). Además, la identificación de subgrupos de género y edad no se consideró necesaria para la definición operativa de TR-AD, pero sí relevante para los análisis *post-hoc*, así como para el tratamiento diferenciado. Por ejemplo, las mujeres en la peri y posmenopausia o en el periodo periparto, los niños y adolescentes, así como los pacientes ancianos con función renal o hepática disminuida, podrían merecer una atención particular (Tabla 1, declaración 9).

Se consideró que factores biográficos como el estatus socioeconómico, apoyo social, acontecimientos vitales específicos (p. ej., trauma infantil, estrés agudo o crónico), así como la exposición

a estímulos o situaciones ansiogénicas novedosas durante el tratamiento, posiblemente influyeran en la resistencia al tratamiento<sup>19,82,83</sup>. Sin embargo, en aras de la simplicidad y para reflejar un entorno naturalista, el panel sugirió que esos factores no se incluyeran en la definición operativa de TR-AD, sino que se registraran, posiblemente como “especificadores”, se monitorizaran y se tuvieran en cuenta en el análisis *post-hoc* para reducir la variabilidad de la población de estudio y, en un entorno clínico, se abordaran de forma específica (Tabla 1, declaración 10).

El panel acordó que la duración de la enfermedad (no tratada) y el número de episodios o recaídas, aunque influyen en la resistencia al tratamiento en varios pacientes<sup>84-86</sup>, no deberían incluirse en la definición de TR-AD, sino registrarse y considerarse *post-hoc* (Tabla 1, declaración 11). Hay que tener en cuenta que el TR-AD suele implicar una mayor duración de la enfermedad, lo que conlleva una tautología potencial. Además, podría ser difícil delimitar episodios distintos. Aunque para los ensayos de TR-AD con fines regulatorios podría ser útil restringir el número de tratamientos previos fallidos, con el fin de aumentar la probabilidad de mejora, el panel acordó no proponer una declaración sobre el número máximo de tratamientos previos fallidos. Sin embargo, sugirió que se registraran de forma sistemática y se consideraran *post-hoc*.

### TR-AD vs. AD difícil de tratar

El panel acordó utilizar el término trastornos de ansiedad “resistente al tratamiento” (TR-AD), ya que se adopta de forma sistemática y está ampliamente aceptado en el actual contexto regulatorio, y ya está establecido para otros trastornos en la nomenclatura internacional. No obstante, reconoció que el término trastorno de ansiedad (AD) “difícil de tratar” podría considerarse un término potencialmente más completo, que podría ser más útil en un contexto clínico (Tabla 1, declaración 14).

Se consideró que el término TR-AD se refería claramente al trastorno y no al paciente como resistente al tratamiento, a que las opciones de tratamiento existentes eran inadecuadas, a su relación con la historia del paciente y no al futuro, a ser respetuoso con la relación médico-paciente y a permitir una definición precisa relevante para la aprobación de fármacos y la puesta en marcha de servicios. Se ha sugerido que el término alternativo “AD difícil de tratar” –por analogía con el de depresión de “difícil de tratar”<sup>87</sup>– representa un concepto más integral y multidimensional, potencialmente más apto para fundamentar la práctica clínica que la investigación o los asuntos regulatorios, y que parece menos estigmatizante, pesimista, desalentador o difamatorio desde la perspectiva del paciente<sup>88</sup>.

El concepto de AD “difícil de tratar” permitiría además considerar la intolerancia o rechazo o contraindicación del tratamiento, así como el impacto de las condiciones de vida, comorbilidades y otros factores sobre el resultado del tratamiento, en lugar de la mera falta de respuesta, y no se relaciona simplemente con un momento en el que se cumplen los criterios de TR-AD. Sin embargo, a algunos panelistas les preocupaba que el término “difícil” pudiera interpretarse inadvertidamente en referencia al paciente, e incluso reducir la esperanza de futuros tratamientos. Además, podría implicar que los tratamientos exitosos deberían ser “fáciles” y directos, mientras que el tratamiento puede seguir siendo muy efectivo a pesar de un cuadro clínico muy complejo, atípico o “difícil” o de un proceso terapéutico “difícil”.

En resumen, ambos términos podrían ser necesarios, constituyendo el TR-AD un constructo pragmático nomotético para ensayos

clínicos realizados con fines regulatorios, así como para otros proyectos de investigación, mientras que AD “difícil de tratar” podría representar un concepto más holístico e idiográfico, así como una “hoja de ruta” para los clínicos relevante tanto para los ensayos de eficacia como para la atención clínica. Sin embargo, los límites de AD “difícil de tratar” son inciertos, y aún no se ha establecido una taxonomía basada en la evidencia ni herramientas de evaluación fiables más allá de las métricas de resultados tradicionales<sup>89</sup>. La investigación sobre este tema se ha considerado importante.

## Preferencias y actitudes de las personas con trastornos de ansiedad

En general, etiquetar una enfermedad como TR-AD, MTR-AD, AD “refractaria al tratamiento” o AD “difícil de tratar” puede considerarse estigmatizante. En consecuencia, es esencial ser sensible y no juzgar a las personas que experimentan resistencia al tratamiento, así como garantizar el conocimiento y un uso respetuoso del lenguaje (p. ej., “paciente con TR-AD”, no “paciente TR” o “paciente difícil de tratar”). Por otro lado, proporcionar una definición operativa de TR-AD podría, de hecho, aliviar a los pacientes de la sensación de haberse fallado a sí mismos y ayudar a desestigmatizar la enfermedad.

Es imperativo que las personas con trastornos de ansiedad estén plenamente informadas sobre la eficacia comparativa de las diversas modalidades de tratamiento basadas en las guías oficiales actuales, y que se respeten sus preferencias. Hay que tener en cuenta que algunas clases de medicamentos o psicoterapia pueden ser inaceptables o inoportunas desde el punto de vista del paciente, o que ciertas opciones de tratamiento pueden simplemente no estar disponibles o no administrarse de forma óptima. Además, dado que muchos pacientes con TR-AD ya han pasado por numerosos ensayos de tratamiento farmacológico y/o psicoterapéutico, la definición de TR-AD no debería limitarse a una duración relativamente corta de la enfermedad o a un número máximo de ensayos previos fallidos, ya que esto discriminaría a esos pacientes al excluirlos de ensayos regulatorios que potencialmente podrían ofrecer opciones de tratamiento más eficaces.

En futuros intentos de refinar aún más la definición de TR-AD, debería considerarse la inclusión de cuestionarios centrados en la calidad de vida y nivel de funcionamiento autoinformados –por ejemplo, la Escala de Discapacidad de Sheehan o la métrica Factores Psicosociales Relevantes para los Trastornos Cerebrales en Europa (PARADISE 24)<sup>90</sup>. Además, deberían definirse y tenerse cada vez más en cuenta las “diferencias mínimas importantes” para los resultados comunicados por los pacientes (es decir, los cambios más pequeños en las medidas de resultados que los pacientes perciben como una mejora o deterioro importante)<sup>91</sup>. En general, es esencial interactuar con los pacientes, incluir el entorno social de los pacientes en el proceso diagnóstico y terapéutico cuando proceda, ser transparente, promover la inclusividad, garantizar la continuidad de la atención y transmitir esperanza y perspectiva (Tabla 1, declaración 13).

## Orientaciones de la investigación

La investigación sobre biomarcadores clínicos, (epi)genéticos, proteómicos, metabólicos, del microbioma, fisiológicos y de neuroimagen como predictores de la resistencia al tratamiento en

los trastornos de ansiedad, permitiendo una atención más personalizada y precisa en este campo, fue bien acogida por el panel (Tabla 1, declaración 12). Sin embargo, se reconoció que la evidencia disponible en la actualidad es muy limitada<sup>92-95</sup>. Los datos del mundo real, como el análisis de la marcha o los datos de actigrafía en función del tiempo/evento mediante una evaluación ecológica momentánea, podrían proporcionar marcadores adicionales para predecir el TR-AD<sup>96-99</sup>. Los enfoques de aprendizaje automático podrían ayudar a integrar marcadores biológicos, biográficos y ecológicos de evaluación momentánea<sup>82</sup>.

## DISCUSIÓN

Se espera que el presente consenso basado en el método Delphi sobre los criterios operativos para TR-AD (Tabla 2) sirva de guía sistemática, consistente y práctica para definir este trastorno y, de este modo, ayude a diseñar futuros ensayos clínicos con fines regu-

**Tabla 2** Definición de los trastornos de ansiedad resistentes al tratamiento (TR-AD): principales recomendaciones del consenso.

### Fracaso del tratamiento

- < Reducción <50% en la puntuación HAM-A  
*O*
- < Reducción <50% en la puntuación BAI  
*O*
- Puntuación CGI-I >2

### Resistencia al tratamiento farmacológico

- Al menos dos ensayos completos fallidos separados de monoterapia farmacológica
- Agentes de primera línea aprobados para el tratamiento de trastornos de ansiedad y recomendados por las guías (dos clases diferentes, p. ej., un ISRS más un IRSN, clomipramina o pregabalina, en el caso de TAG)
- Al menos a la dosis mínima autorizada
- Duración de al menos 6-8 semanas cada uno
- Idealmente con adherencia terapéutica documentada

### Resistencia al tratamiento psicoterapéutico

- Al menos un ensayo fallido de psicoterapia de primera línea (p. ej., TCC) con una adecuada administración (p. ej., terapeuta cualificado)
- Intensidad adecuada (p. ej., número suficiente de ejercicios de exposición, deberes para casa, adherencia)
- Duración adecuada (p. ej., 12-20 semanas en TAG, TP/AG o TAS)

### Modelo de estadificación

- Fracaso de *O bien* 2 ciclos adecuados de farmacoterapia *O* ≥1 ensayo adecuado de psicoterapia
- Fracaso de *AMBOS* 2 ciclos adecuados de farmacoterapia *Y* ≥1 ensayo adecuado de psicoterapia
- Fracaso de múltiples ciclos adecuados de (poli)farmacoterapia *Y* múltiples ensayos adecuados de psicoterapia (MTR-AD)

HAM-A, Hamilton Anxiety Scale (Escala de Ansiedad de Hamilton); BAI, Beck Anxiety Inventory (Inventario de Ansiedad de Beck); CGI-I, Clinical Global Impression Scale - Improvement (Escala de Impresión Clínica Global – Mejoría); ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; TCC, terapia cognitivo-conductual; TP/AG, trastorno de pánico/agorafobia; TAS, trastorno de ansiedad social; MTR-AD, trastorno de ansiedad multimodal resistente al tratamiento.

latorios, así como otros proyectos de investigación. Este esfuerzo podría conducir en última instancia al desarrollo de algoritmos de tratamiento escalonado basados en la evidencia más eficaces para los pacientes con TR-AD.

El proceso basado en el método Delphi se considera el “estado del arte” para alcanzar un consenso internacional sobre una determinada investigación o cuestión clínica. Los expertos internacionales y las partes interesadas seleccionados para este estudio representan una amplia gama de experiencia en el campo. Las tasas de respuesta en las tres rondas de votación separadas no alcanzaron el 100% (primera ronda: 80,6%; segunda ronda: 94,4%; tercera ronda: 86,1%), pero esto corresponde a la parte superior del rango de otros estudios publicados basados en el método Delphi, en que se han registrado tasas de respuesta que oscilan entre el 45% y el 93% en tres rondas de votación<sup>100</sup>.

La cobertura tanto de las intervenciones farmacológicas como de las psicoterapias en los criterios operativos propuestos para TR-AD no es una característica común en las definiciones actualmente disponibles para otros trastornos mentales resistentes al tratamiento, aunque con frecuencia se considera apropiada o incluso necesaria<sup>101-103</sup>. Esto representa en sí mismo un avance importante.

Reconocemos que expertos o partes interesadas ajenos al presente panel podrían tener opiniones diferentes sobre cómo debería conceptualizarse el TR-AD, lo que puede limitar la generalización de los criterios propuestos. Por lo tanto, en un siguiente paso, la conceptualización de TR-AD presentada aquí debería investigarse y validarse empíricamente. En el futuro, una definición más detallada y potencialmente dimensional de TR-AD, que incluya múltiples modalidades (p. ej., autoinforme y valoraciones clínicas, registros biológicos y fisiológicos), que abarque una variedad de factores (p. ej., acontecimientos vitales, intolerancia al tratamiento, funcionamiento psicosocial, comorbilidades) y que incorpore una perspectiva de vida útil, podría aumentar la validez de constructo y reflejar mejor la naturaleza compleja y multifacética de la ansiedad, incluido su curso creciente y menguante<sup>17,20,104,105</sup>. La definición de estos conjuntos de resultados fundamentales podría seguir el Conjunto de Resultados Fundamentales Estándares para el Desarrollo (COS-STAD)<sup>106</sup> y el Conjunto de Resultados Fundamentales Estándares para la presentación de informes (COS-STAR)<sup>107</sup>.

Hay que tener en cuenta que los criterios de consenso actualmente propuestos para TR-AD se limitan a la población de pacientes adultos, mientras que los criterios para TR-AD en la infancia y adolescencia y en pacientes ancianos aún deben establecerse en futuros estudios<sup>108-111</sup>. En esta línea, las entidades diagnósticas “trastorno de ansiedad por separación” y “mutismo selectivo”, anteriormente clasificadas en la sección del DSM-IV “Trastornos que suelen diagnosticarse por primera vez en la infancia, la niñez o la adolescencia” y ahora incluidas en el capítulo del DSM-5 sobre Trastornos de Ansiedad<sup>112-114</sup>, justifican una investigación con respecto a la resistencia al tratamiento en la edad adulta.

Es deseable identificar los factores que predicen y subyacen mecánicamente a la resistencia al tratamiento en los trastornos de ansiedad. Algunos estudios de calidad limitada y diseño muy heterogéneo sugieren una serie de potenciales factores de riesgo – como una elevada expresión de emociones en la familia, una mayor gravedad y duración del trastorno, una edad de inicio más temprana o la presencia de afecciones comórbidas– que, sin embargo, no se han replicado de forma consistente<sup>13,19,81,82</sup>. De forma similar, la identificación de biomarcadores fiables y válidos que indiquen un mayor riesgo de resistencia al tratamiento sería útil para elaborar

algoritmos que permitan adaptar individualmente un tratamiento intensificado para esos pacientes<sup>22,23,25,93,94,115</sup>.

Hasta la fecha, no existe ninguna guía basada en la evidencia y respaldada internacionalmente para el tratamiento de pacientes con TR-AD. Las recomendaciones clínicas<sup>13,18,19,26,116-119</sup> incluyen el cambio de medicación dentro de una misma clase o a una clase diferente; estrategias de aumento con otros antidepresivos, antipsicóticos o anticonvulsivantes; la combinación de farmacoterapia y psicoterapia, así como el tratamiento de los trastornos mentales y/o somáticos comórbidos que complican el curso del tratamiento. Los presentes criterios operativos de consenso basados en el método Delphi para TR-AD pueden ayudar a fomentar ensayos clínicos que exploren innovadores enfoques farmacológicos, psicoterapéuticos y de estimulación cerebral no invasiva con el fin de establecer opciones de tratamiento más efectivas para esta afección. Por ejemplo, las intervenciones psicoterapéuticas de la “tercera ola”, como la terapia de aceptación y compromiso, la reducción del estrés basada en la atención plena, la terapia metacognitiva y la terapia centrada en la compasión<sup>120-124</sup>, así como nuevos compuestos farmacológicos dirigidos a las monoaminas (incluidos los psicodélicos), GABA, glutamato, cannabinoides, sistemas colinérgicos y de neuropéptidos<sup>125,126</sup> podrían resultar útiles en el tratamiento de TR-AD.

En resumen, se espera que los criterios operativos de consenso basados en el método Delphi actualmente propuestos para TR-AD sirvan de base para los ensayos clínicos farmacológicos y psicoterapéuticos con fines regulatorios hacia opciones de tratamiento más específicas y personalizadas para personas con TR-AD, reduciendo así la carga socioeconómica individual y colectiva de los trastornos de ansiedad. Si se validan empíricamente, un plan de difusión podría incluir su aval por asociaciones profesionales y autoridades sanitarias para facilitar su implementación en la práctica.

## AGRADECIMIENTOS

D.S. Baldwin, B. Bandelow, I. Branchi, J. Burkauskas, S.J.C. Davis, B. Dell’Osso, K. Domschke, N.A. Fineberg, M. Latas, V. Masdrakis, S. Pallanti, S. Pini, M.A. Schiele, N. van der Wee Y P. Zwanzger son miembros de la Anxiety Disorders Research Network (ADRN) del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP).

Hay más información complementaria sobre este estudio disponible en: [https://osf.io/3mjgb/?view\\_only=46f866499b-2441958d10321a8bfa47c5](https://osf.io/3mjgb/?view_only=46f866499b-2441958d10321a8bfa47c5).

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:655-79.
3. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:169-84.
4. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC et al. Lifetime prevalence and age of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization’s World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* 2007;6:168-76.
5. Craske MG, Stein MB, Eley TC et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17024.
6. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 2012;19:155-62.
7. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA et al. Anxiety disorders. *Lancet* 2021;397:914-27.

8. Solis EC, van Hemert AM, Carlier IVE et al. The 9-year clinical course of depressive and anxiety disorders: new NESDA findings. *J Affect Disord* 2021;295:1269-79.
9. Baxter AJ, Vos T, Scott KM et al. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med* 2014;44:2363-74.
10. 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.
11. Chen MH, Tsai SJ. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;70:219-26.
12. Roy-Byrne P. Treatment-refractory anxiety; definition, risk factors, and treatment challenges. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:191-206.
13. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B et al. Optimizing treatment in social phobia: a review of treatment resistance. *CNS Spectr* 2004;9:753-62.
14. Freire RC, Zugliani MM, Garcia RF et al. Treatment-resistant panic disorder: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:159-68.
15. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:79-117.
16. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry* 2006;11:805-14.
17. Loerinc AG, Meuret AE, Twohig MP et al. Response rates for CBT for anxiety disorders: need for standardized criteria. *Clin Psychol Rev* 2015;42:72-82.
18. Sanderson WC, Bruce TJ. Causes and management of treatment-resistant panic disorder and agoraphobia: a survey of expert therapists. *Cogn Behav Pract* 2007;14:26-35.
19. Taylor S, Abramowitz JS, McKay D. Non-adherence and non-response in the treatment of anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2012;26:583-9.
20. Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR et al. Chronicity, relapse, and illness-course of panic disorder, social phobia, and generalised anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress Anxiety* 2003;17:173-9.
21. Springer KS, Levy HC, Tolin DF. Remission in CBT for adult anxiety disorders: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2018;61:1-8.
22. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther* 2019;204:107402.
23. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:321-65.
24. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:162-214.
25. Vismara M, Gironi N, Ciriigliaro G et al. Peripheral biomarkers in DSM-5 anxiety disorders: an updated overview. *Brain Sci* 2020;10:564.
26. Perna G, Caldirola D. Management of treatment-resistant panic disorder. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017;4:371-86.
27. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:171-99.
28. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Panic Disorder and Agoraphobia. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:641-56.
29. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of panic disorder. Amsterdam: European Medicines Agency, 2005.
30. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19:567-96.
31. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51:9-91s.
32. Connolly SD, Bernstein GA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:267-83.
33. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.
34. Ministry of Health and Consumer Affairs. Clinical practice guideline for treatment of patients with anxiety disorders in primary care. Madrid: Ministry of Health and Consumer Affairs, 2008.
35. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder, 2nd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2009.
36. Levitan MN, Chagas MH, Crippa JA et al. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of social anxiety disorder. *Rev Brasil Psiquiatr* 2011;33:292-302.
37. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2011.
38. Levitan MN, Chagas MH, Linares IM et al. Brazilian Medical Association guidelines for the diagnosis and differential diagnosis of panic disorder. *Rev Brasil Psiquiatr* 2013;35:406-15.
39. National Collaborating Centre for Mental Health. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. Leicester: British Psychological Society, 2013.
40. Seedat S. Social anxiety disorder (social phobia). *S Afr J Psychiatr* 2013;19:192-6.
41. Stein DJ. Generalised anxiety disorder. *S Afr J Psychiatr* 2013;19:175-9.
42. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403-39.
43. Bandelow B, Wiltink J, Alpers GW et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. Zurich: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2014.
44. Lim L, Chan HN, Chew PH et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: anxiety disorders. *Singapore Med J* 2015;56:310-5.
45. Gautam S, Jain A, Gautam M et al. Clinical practice guidelines for the management of generalised anxiety disorder (GAD) and panic disorder (PD). *Indian J Psychiatry* 2017;59:S67-73.
46. Andrews G, Bell C, Boyce P et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:1109-72.
47. Yoon H, Oh DJ, Suh HS et al. Korean guidelines for the pharmacological treatment of social anxiety disorder: initial treatment strategies. *Psychiatry Investig* 2018;15:147-55.
48. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020;59:1107-24.
49. Bandelow B, Aden I, Alpers GW et al. S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen – Version 2. Zurich: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2021.
50. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:118-34.
51. Katzman MA, Bleau P, Blier P et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14(Suppl. 1):S1.
52. Australian Therapeutic Guidelines. <https://tgldcdp.tg.org.au>.
53. COMET Initiative. Core outcome measures in effectiveness trials. [www.cometinitiative.org](http://www.cometinitiative.org).
54. Obbarius A, van Maasackers L, Baer L et al. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res* 2017;26:3211-25.
55. Bokma WA, Wetzter G, Gehrels JB et al. Aligning the many definitions of treatment resistance in anxiety disorders: a systematic review. *Depress Anxiety* 2019;36:801-12.
56. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27:58-72.
57. Cantrill JA, Sibbald B, Buetow S. The Delphi and nominal group techniques in health services research. *Int J Pharm Pract* 1996;4:67-74.
58. Dalkey NC. The Delphi method: an experimental study of group opinion. Santa Monica: RAND Corporation, 1969.
59. Moher D, Schulz KF, Simera I et al. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med* 2010;7:e1000217.
60. Trevelyan EG, Robinson PN. Delphi methodology in health research: how to do it? *Eur J Integr Med* 2015;7:423-8.
61. Jünger S, Payne SA, Brine J et al. Guidance on Conducting and REporting DELphi Studies (CREDES) in palliative care: recommendations based on a methodological systematic review. *Palliat Med* 2017;31:684-706.

62. Sforzini L, Worrell C, Kose M et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Mol Psychiatry* 2022;27:1286-99.
63. Fackrell K, Smith H, Colley V et al. Core Outcome Domains for early phase clinical trials of sound-, psychology-, and pharmacology-based interventions to manage chronic subjective tinnitus in adults: the COMIT-ID study protocol for using a Delphi process and face-to-face meetings to establish consensus. *Trials* 2017;18:388.
64. Vogel C, Zwolinsky S, Griffiths C et al. A Delphi study to build consensus on the definition and use of big data in obesity research. *Int J Obes* 2019;43:2573-86.
65. Knaapen M, Hall NJ, van der Lee JH et al. Establishing a core outcome set for treatment of uncomplicated appendicitis in children: study protocol for an international Delphi survey. *BMJ Open* 2019;9:e028861.
66. Santaguida P, Dolovich L, Oliver D et al. Protocol for a Delphi consensus exercise to identify a core set of criteria for selecting health related outcome measures (HROM) to be used in primary health care. *BMC Fam Pract* 2018;19:152.
67. Blade J, Calleja M, Lahuerta JJ et al. Defining a set of standardised outcome measures for newly diagnosed patients with multiple myeloma using the Delphi consensus method: the IMPORTA project. *BMJ Open* 2018;8:e018850.
68. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
69. Cuijpers P, Li J, Hofmann SG et al. Self-reported versus clinician-rated symptoms of depression as outcome measures in psychotherapy research on depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2010;30:768-78.
70. Ahmadzad-Asl M, Davoudi F, Mohamadi S et al. Systematic review and metaanalysis of the placebo effect in panic disorder: implications for research and clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:1130-41.
71. LeDoux JE, Hofmann SG. The subjective experience of emotion: a fearful view. *Curr Opin Behav Sci* 2018;19:67-72.
72. Taschereau-Dumouchel V, Michel M, Lau H et al. Putting the “mental” back in “mental disorders”: a perspective from research on fear and anxiety. *Mol Psychiatry* 2022;27:1322-30.
73. Mennin DS, Fresco DM, Heimberg RG et al. Screening for social anxiety disorder in the clinical setting: using the Liebowitz Social Anxiety Scale. *J Anxiety Disord* 2002;16:661-73.
74. Prankeviciene A, Saudargiene A, Gecaite-Stonciene J et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 and the Generalized Anxiety Disorder-7 in Lithuanian student sample. *PLoS One* 2022;17:e0263027.
75. Rutter LA, Brown TA. Psychometric properties of the Generalized Anxiety Disorder scale-7 (GAD-7) in outpatients with anxiety and mood disorders. *J Psychopathol Behav Assess* 2017;39:140-6.
76. Stanyte A, Fineberg NA, Podlipskyte A et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 and the Generalized Anxiety Disorder-7 in Lithuanian individuals with anxiety and mood disorders. *J Psychiatr Res* 2023;164:221-8.
77. Delgadillo J, Payne S, Gilbody S et al. Brief case finding tools for anxiety disorders: validation of GAD-7 and GAD-2 in addictions treatment. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:37-42.
78. Pallanti S, Hollander E, Bienstock C et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:181-91.
79. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
80. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009;70:177-84.
81. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
82. Bokma WA, Zhutovsky P, Giltay EJ et al. Predicting the naturalistic course in anxiety disorders using clinical and biological markers: a machine learning approach. *Psychol Med* 2022;52:57-67.
83. Alboni S, van Dijk RM, Poggini S et al. Fluoxetine effects on molecular, cellular and behavioral endophenotypes of depression are driven by the living environment. *Mol Psychiatry* 2017;22:552-61.
84. Bokma WA, Batelaan NM, Hoogendoorn AW et al. A clinical staging approach to improving diagnostics in anxiety disorders: is it the way to go? *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:173-84.
85. Bokma WA, Batelaan NM, Penninx BWJH et al. Evaluating a dimensional approach to treatment resistance in anxiety disorders: a two-year follow-up study. *J Affect Disord Rep* 2021;4:100139.
86. Altamura AC, Dell’Osso B, D’Urso N et al. Duration of untreated illness as a predictor of treatment response and clinical course in generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* 2008;13:415-22.
87. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: an international consensus statement. *J Affect Disord* 2020;267:264-82.
88. Demyttenaere K. What is treatment resistance in psychiatry? A “difficult to treat” concept. *World Psychiatry* 2019;18:354-5.
89. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med* 2022;52:419-32.
90. Cieza A, Sabariego C, Anczewska M et al. PARADISE 24: a measure to assess the impact of brain disorders on people’s lives. *PLoS One* 2015;10:e0132410.
91. Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A et al. Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. *BMJ* 2020;369:m1714.
92. Bosman RC, van Balkom A, Rhebergen D et al. Predicting the course of anxiety disorders: the role of biological parameters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;101:109924.
93. Roseberry K, Le-Niculescu H, Levey DF et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Mol Psychiatry* 2023; doi: 10.1038/s41380-023-01998-0.
94. Abi-Dargham A, Moeller SJ, Ali F et al. Candidate biomarkers in psychiatric disorders: state of the field. *World Psychiatry* 2023;22:236-62.
95. Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:336-56.
96. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. Real-time mobile monitoring of the dynamic associations among motor activity, energy, mood, and sleep in adults with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
97. Zhao N, Zhang Z, Wang Y et al. See your mental state from your walk: recognizing anxiety and depression through Kinect-recorded gait data. *PLoS One* 2019;14:e0216591.
98. Moore RC, Depp CA, Wetherell JL et al. Ecological momentary assessment versus standard assessment instruments for measuring mindfulness, depressed mood, and anxiety among older adults. *J Psychiatr Res* 2016;75:116-23.
99. McGinnis EW, Lunna S, Berman I et al. Discovering digital biomarkers of panic attack risk in consumer wearables data. *medRxiv* 2023:2023.03.01.23286647.
100. Gargon E, Crew R, Burnside G et al. Higher number of items associated with significantly lower response rates in COS Delphi surveys. *J Clin Epidemiol* 2019;108:110-20.
101. Maj M. Understanding depression beyond the “mind-body” dichotomy. *World Psychiatry* 2023;22:34-50.
102. Weissman MM. Does treatment-resistant depression need psychotherapy? *World Psychiatry* 2023;22:417-8.
103. Cuijpers P. From treatment resistance to sequential treatments of depression. *World Psychiatry* 2023;22:418-9.
104. Lenze EJ, Wetherell JL. A lifespan view of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:381-99.
105. Wittchen HU, Lieb R, Pfister H et al. The waxing and waning of mental disorders: evaluating the stability of syndromes of mental disorders in the population. *Compr Psychiatry* 2000;41:122-32.
106. Kirkham JJ, Davis K, Altman DG et al. Core Outcome Set-STAndards for Development: the COS-STAD recommendations. *PLoS Med* 2017;14:e1002447.
107. Kirkham JJ, Gorst S, Altman DG et al. Core Outcome Set-STAndards for Reporting: the COS-STAR Statement. *PLoS Med* 2016;13:e1002148.
108. Barton S, Karner C, Salih F et al. Clinical effectiveness of interventions for treatment-resistant anxiety in older people: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-59.
109. Chiu A, Falk A, Walkup JT. Anxiety disorders among children and adolescents. *Focus* 2016;14:26-33.
110. Lydiard RB, Brawman-Mintzer O. Panic disorder across the life span: a differential diagnostic approach to treatment resistance. *Bull Menninger Clin* 1997;61:A66-94.
111. Reinblatt SP, Walkup JT. Psychopharmacologic treatment of pediatric anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2005;14:877-908.
112. Baldwin DS, Gordon R, Abelli M et al. The separation of adult separation anxiety disorder. *CNS Spectr* 2016;21:289-94.
113. Muris P, Ollendick TH. Children who are anxious in silence: a review on selective mutism, the new anxiety disorder in DSM-5. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015;18:151-69.
114. Schiele MA, Bandelow B, Baldwin DS et al. A neurobiological framework of separation anxiety and related phenotypes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;33:45-57.

115. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: a systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:143-62.
116. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:93-107.
117. Reinhold JA, Mandos LA, Rickels K et al. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2457-67.
118. Ipser JC, Carey P, Dhansay Y et al. Pharmacotherapy augmentation strategies in treatment-resistant anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD005473.
119. Diemer J, Vennewald N, Domschke K et al. Therapy-refractory panic: current research areas as possible perspectives in the treatment of anxiety. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260(Suppl. 2):S127-31.
120. Caletti E, Massimo C, Magliocca S et al. The role of the acceptance and commitment therapy in the treatment of social anxiety: an updated scoping review. *J Affect Disord* 2022;310:174-82.
121. Gloster AT, Rinner MTB, Ioannou M et al. Treating treatment non-responders: a meta-analysis of randomized controlled psychotherapy trials. *Clin Psychol Rev* 2020;75:101810.
122. Hoge EA, Bui E, Mete M et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:13-21.
123. Solem S, Wells A, Kennair LEO et al. Metacognitive therapy versus cognitive behavioral therapy in adults with generalized anxiety disorder: a 9-year follow-up study. *Brain Behav* 2021;11:e2358.
124. Millard LA, Wan MW, Smith DM et al. The effectiveness of compassion focused therapy with clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2023;326:168-92.
125. Singewald N, Sartori SB, Reif A et al. Alleviating anxiety and taming trauma: novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology* 2023;226:109418.
126. Correll CU, Solmi M, Cortese S 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.

DOI:10.1002/wps.21177

# Resultados en personas con trastornos de la conducta alimentaria: una revisión sistemática transdiagnóstica y específica del trastorno, metaanálisis y análisis de metarregresión multivariable

Marco Solmi<sup>1-5</sup>, Francesco Monaco<sup>6,7</sup>, Mikkel Højlund<sup>8</sup>, Alessio M. Monteleone<sup>9</sup>, Mike Trott<sup>10,11</sup>, Joseph Firth<sup>12</sup>, Marco Carfagno<sup>9</sup>, Melissa Eaton<sup>13,14</sup>, Marco De Toffol<sup>15</sup>, Mariantonietta Vergine<sup>15</sup>, Paolo Meneguzzo<sup>16</sup>, Enrico Collantoni<sup>16</sup>, Davide Gallicchio<sup>17</sup>, Brendon Stubbs<sup>18-20</sup>, Anna Girardi<sup>16</sup>, Paolo Busetto<sup>21</sup>, Angela Favaro<sup>16</sup>, Andre F. Carvalho<sup>22</sup>, Hans-Christoph Steinhausen<sup>23-26</sup>, Christoph U. Correll<sup>5,27-29</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>2</sup>Regional Centre for Treatment of Eating Disorders, and On Track: Champlain First Episode Psychosis Program, Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; <sup>3</sup>Ottawa Hospital Research Institute, Clinical Epidemiology Program, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>4</sup>School of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; <sup>5</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; <sup>6</sup>Department of Mental Health, Local Health Unit, Salerno, Italy; <sup>7</sup>European Biomedical Research Institute of Salerno, Salerno, Italy; <sup>8</sup>Department of Psychiatry Aabenraa, Mental Health Services in the Region of Southern Denmark, Aabenraa, Denmark; <sup>9</sup>Clinical Pharmacology, Pharmacy, and Environmental Medicine, Department of Public Health, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>10</sup>Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; <sup>11</sup>Centre for Health, Performance and Wellbeing, Anglia Ruskin University, Cambridge, UK; <sup>12</sup>Centre for Public Health, Queen's University, Belfast, UK; <sup>13</sup>Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>14</sup>NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Sydney, NSW, Australia; <sup>15</sup>School of Medicine, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia; <sup>16</sup>School of Medical, Indigenous and Health Sciences Medicine, University of Wollongong, Wollongong, NSW, Australia; <sup>17</sup>Department of Mental Health, Local Health Unit, Lecce, Italy; <sup>18</sup>Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy; <sup>19</sup>Department of Mental Health, Local Health Unit, Vicenza, Italy; <sup>20</sup>Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; <sup>21</sup>Physiotherapy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; <sup>22</sup>Faculty of Health, Social Care Medicine and Education, Anglia Ruskin University, Chelmsford, UK; <sup>23</sup>Provincial Center for Eating Disorders, Local Health Unit, Treviso, Italy; <sup>24</sup>Innovation in Mental and Physical Health and Clinical Treatment (IMPACT) Strategic Research Centre, School of Medicine, Barwon Health, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>25</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychiatric University Clinic, Zurich, Switzerland; <sup>26</sup>Clinical Psychology and Epidemiology, Department of Psychology, University of Basel, Basel, Switzerland; <sup>27</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Southern Denmark, Odense, Denmark; <sup>28</sup>Child and Adolescent Mental Health Centre, Capital Region Psychiatry, Copenhagen, Denmark; <sup>29</sup>Department of Psychiatry, Northwell Health, Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA; <sup>30</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; <sup>31</sup>Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institutes for Medical Research, Manhasset, NY, USA

Se sabe que los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) conllevan una elevada mortalidad y, a menudo, una evolución crónica y grave, pero en la actualidad se carece de una revisión sistemática exhaustiva reciente de sus resultados. En la presente revisión sistemática y metaanálisis, se examinaron estudios de cohortes y ensayos clínicos publicados entre 1980 y 2021 que informaron, para los TCA definidos por el DSM y la CIE, sobre los resultados generales de los TCA (es decir, recuperación, mejora y recaída, hospitalización por todas las causas y relacionada con los TCA, y cronicidad); los mismos resultados relacionados con las purgas, los atracones y el estado del peso corporal; así como la mortalidad. Se incluyeron 415 estudios (N=88.372; edad media: 25,7±6,9 años; mujeres: 72,4%; seguimiento medio: 38,3±76,5 meses), realizados en personas con anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN), trastorno por atracón (BED), otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados (OSFED), y/o TCA mixtos, de todos los continentes excepto África. En todos los TCA agrupados, la recuperación global se produjo en el 46% de los pacientes (IC 95%: 44-49; n=283; seguimiento medio: 44,9±62,8 meses; sin diferencias significativas entre grupos de TCA). La tasa de recuperación fue del 42% a <2 años, del 43% de 2 a <4 años, del 54% de 4 a <6 años, del 59% de 6 a <8 años, del 64% de 8 a <10 años y del 67% a ≥10 años. La cronicidad global se produjo en el 25% de los pacientes (IC 95%: 23-29; n=170; seguimiento medio: 59,3±71,2 meses; sin diferencias significativas entre grupos de TCA). La tasa de cronicidad fue del 33% a <2 años, del 40% de 2 a <4 años, del 23% de 4 a <6 años, del 25% de 6 a <8 años, del 12% de 8 a <10 años y del 18% a ≥10 años. Se produjo mortalidad en el 0,4% de los pacientes (IC 95%: 0,2-0,7; n=214; seguimiento medio: 72,2±117,7 meses; sin diferencias significativas entre grupos de TCA). Considerando los estudios observacionales, la tasa de mortalidad fue de 5,2 muertes/1.000 personas-año (IC 95%: 4,4-6,1; n=167; seguimiento medio: 88,7±120,5 meses; diferencia significativa entre TCA: p<0,01; rango: de 8,2 para TCA mixto a 3,4 para BN). La hospitalización se produjo en el 26% de los pacientes (IC 95%: 18-36; n=18; seguimiento medio: 43,2±41,6 meses; diferencia significativa entre TCA: p<0,001; rango: de 32% para AN a 4% para BN). En cuanto a la migración diagnóstica, el 8% de los pacientes con AN migraron a BN y el 16% a OSFED; el 2% de los pacientes con BN migraron a AN, el 5% a BED y el 19% a OSFED; el 9% de los pacientes con BED migraron a BN y el 19% a OSFED; el 7% de los pacientes con OSFED migraron a AN y el 10% a BN. Los niños y adolescentes tuvieron resultados más favorables en todos los TCA y dentro de ellos que los adultos. Las conductas autolesivas se asociaron con menores tasas de recuperación en los TCA agrupados. Un índice sociodemográfico más alto moderó una menor recuperación y mayor cronicidad de la AN en todos los países. Los tratamientos específicos asociados con mayores tasas de recuperación se basaron en la terapia familiar, terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia psicodinámica e intervenciones nutricionales para la AN; autoayuda, TCC, terapia dialéctico-conductual (TDC), terapia psicodinámica y tratamientos nutricionales y farmacológicos para la BN; TCC, intervenciones nutricionales y farmacológicas y TDC para el BED; y TCC y terapia psicodinámica para OSFED. En la AN, el tratamiento farmacológico se asoció con una menor recuperación, y la lista de espera con una mayor mortalidad. Estos resultados deberían aportar información para futuras investigaciones, la práctica clínica y la organización de los servicios asistenciales para personas con TCA.

**Palabras clave:** Trastornos de la conducta alimentaria, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, recuperación, cronicidad, mortalidad, hospitalización, migración diagnóstica, terapia cognitivo-conductual, terapia familiar, intervenciones nutricionales.

(Solmi M, Monaco F, Højlund M, Monteleone AM, Trott M, Firth J, et al. Outcomes in people with eating disorders: a transdiagnostic and disorder-specific systematic review, meta-analysis and multivariable meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2024;23:124-138)

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) son trastornos psiquiátricos graves caracterizados por una alteración de la conducta alimentaria, que puede conducir a una pérdida de peso grave y a un peso inferior al normal, o a un aumento de peso y a

la obesidad<sup>1</sup>. Recientemente se han reclasificado como "trastornos de la conducta alimentaria" en el DSM5<sup>2,3</sup> y la CIE-11<sup>4,6</sup>. Según estas clasificaciones, engloban la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN), el trastorno por atracón (BED) y otros tras-



tornos especificados de la alimentación y la conducta alimentaria (OSFED), como afecciones más comunes y estudiadas.

La característica psicopatológica más importante de la AN y la BN es la sobrevaloración de la forma y el peso corporal<sup>7-10</sup>. Los individuos con AN tienen un peso inferior al normal, se niegan a ganar peso y/o niegan la gravedad de su estado de bajo peso con o sin atracones y conductas compensatorias. Los episodios de atracones se definen como la introducción de una cantidad de comida superior a la que habría ingerido una persona normal, en un corto período de tiempo, con sensación de pérdida de control sobre la ingesta<sup>11</sup>. Los comportamientos compensatorios consisten en conductas de purga (vómitos autoinducidos o uso de laxantes o diuréticos) o ejercicio excesivo para evitar el aumento de peso o adelgazar. Las personas con BN no tienen bajo peso y presentan episodios recurrentes de atracones y conductas compensatorias y/o ayuno o ejercicio compulsivo. Las personas con BED tienen episodios recurrentes de atracones que no van seguidos de conductas compensatorias. La sobrevaloración de la figura y el peso no es un rasgo característico del BED, y este trastorno a menudo se asocia o conduce a la obesidad<sup>12</sup>. Los OSFED forman una categoría residual que incluye a individuos que no cumplen todos los criterios de umbral para los TCA principales, y que engloba la AN atípica, el trastorno por purga, la BN y BED subumbrales, y el síndrome de alimentación nocturna. Una proporción de estos pacientes pasa con el tiempo a un diagnóstico de TCA principal<sup>13</sup>.

Todos los TCA se caracterizan por una frecuente comorbilidad psiquiátrica y física<sup>14-16</sup>, y un deterioro de la función física, social y laboral<sup>17-19</sup>. Los TCA pueden afectar a personas de todas las edades, etnias y condiciones socioeconómicas<sup>20</sup>, aunque los adolescentes y los jóvenes están especialmente expuestos, y la edad media de aparición está disminuyendo<sup>21</sup>. La AN es más frecuente en mujeres y comienza antes que la BN y el BED<sup>22</sup>. La BN y el BED muestran menos diferencias de género y una mayor prevalencia en las minorías étnicas que la AN<sup>23</sup>.

Se cree que la etiopatogenia de los TCA es multifactorial, con modelos que postulan que hay factores predisponentes (vulnerabilidad genética<sup>24,25</sup>, rasgos temperamentales y experiencias traumáticas en la infancia<sup>26</sup>), factores precipitantes (el contexto ambiental en el momento de la aparición<sup>1</sup>) y factores de mantenimiento (aspectos secundarios de la enfermedad, como la adaptación cerebral inducida por la malnutrición, el aislamiento social y los cambios en el entorno<sup>27</sup>). Sin embargo, en la actualidad se carece de una comprensión clara de esta etiopatogenia, aunque sería esencial para mejorar la eficacia del tratamiento<sup>28</sup>.

El acceso al tratamiento de los TCA es inadecuado, ya que solo el 20-25% de afectados reciben consulta profesional para sus síntomas<sup>29</sup>. Entre las barreras que dificultan el acceso al tratamiento se encuentran el estigma, la falta de conocimiento de la enfermedad, la vergüenza, la escasa disponibilidad de intervenciones basadas en la evidencia y unos servicios asistenciales fragmentados o subfinanciados<sup>30,31</sup>, que contribuyen a las bajas tasas de recuperación y a la frecuente cronicidad<sup>32</sup>. La complejidad de los TCA requiere un enfoque de tratamiento multidisciplinar para abordar los problemas psicológicos, ambientales, nutricionales, conductuales y físicos, así como las comorbilidades de salud mental<sup>33,34</sup>. Las guías recomiendan tratamientos psicológicos y nutricionales para todos los TCA<sup>35,36</sup>. Se han desarrollado psicoterapias basadas en la evidencia, pero su eficacia en adultos con AN no difiere del tratamiento habitual (TAU)<sup>37</sup>, y no hay superioridad de ningún enfoque específico<sup>38</sup>. En cambio, las intervenciones basadas en la familia han mostrado superioridad a largo plazo sobre otros trata-

mientos activos en adolescentes y jóvenes con AN y en adolescentes con BN<sup>39</sup>. La terapia cognitivo-conductual (TCC) es el tratamiento más validado en personas con BN y BED<sup>20</sup>, con algunos indicios de efectividad a largo plazo<sup>39</sup>. El aumento farmacológico ha sido eficaz a corto plazo, concretamente los antidepresivos en BN y los antidepresivos o la lisdexanfetamina en BED<sup>39</sup>.

Los estudios que informan sobre los resultados de los TCA han sido heterogéneos con respecto a las definiciones de recuperación, recaída, remisión y hospitalización; tamaño de la muestra, diseño del estudio, duración del seguimiento y calidad general<sup>40-45</sup>. Por lo tanto, es necesaria una revisión sistemática lo suficientemente exhaustiva como para explorar los moderadores de los resultados y explicar la heterogeneidad de los hallazgos. Las revisiones más extensas de resultados en los TCA se publicaron hace más de una década, y solo informaban sobre la evolución de AN y BN<sup>46,47</sup>. Ahora es oportuna una actualización y ampliación de sus resultados, así como una evaluación de los resultados también en BED y OSFED.

Aunque han sido validadas por la investigación varias intervenciones terapéuticas para los TCA y se aplican en la práctica clínica real, tienen un impacto diferente en pacientes con el mismo diagnóstico<sup>48</sup>. Las terapias más personalizadas e individualizadas son una prioridad clínica y de investigación para superar el “estancamiento terapéutico” en los TCA<sup>49</sup>. Se han descrito diversos factores predictivos y moderadores de los resultados del tratamiento en pacientes con TCA<sup>50-52</sup>, pero el panorama general sigue sin estar claro.

El objetivo principal de esta revisión y metaanálisis fue explorar los resultados clínicamente relevantes de los TCA específicos –incluyendo la recuperación, mejoría, recaída tras la recuperación, hospitalización, cronicidad y mortalidad– durante diferentes tiempos de seguimiento. Los objetivos adicionales fueron explorar la participación de moderadores y mediadores de los principales resultados dentro y entre los TCA, evaluar la proporción de pacientes que migran entre los diagnósticos de TCA y estimar la efectividad en el mundo real de las diferentes intervenciones.

## MÉTODOS

### Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión/exclusión

Se realizó una revisión sistemática conforme a PRISMA 2020<sup>53</sup> buscando en Embase, Medline y PsycINFO desde 1980 hasta 2021, con el objetivo de incluir estudios de cohortes prospectivos o de bases de datos, así como ensayos que informaran sobre los resultados clínicos de los TCA. La clave de búsqueda incluyó términos relacionados con los TCA y resultados de interés (ver información complementaria). Además, se realizó una búsqueda manual para identificar estudios adicionales no detectados por la búsqueda sistemática, a través de Medline y Google Scholar.

Los criterios de inclusión fueron: a) artículos originales revisados por pares; b) publicados en inglés; c) basados en ensayos controlados o no controlados, estudios longitudinales de bases de datos o estudios de cohortes prospectivos, que incluyeran pacientes con TCA (es decir, AN, BN, BED, OSFED) definidos según cualquier versión del DSM o CIE; y d) que informaran de las frecuencias de al menos uno de los siguientes resultados: recuperación, mejoría, cronicidad, hospitalización por todas las causas, recaída tras la recuperación y mortalidad.

Los criterios de exclusión fueron: a) metaanálisis, artículos de revisión e informes de casos y series de casos; b) estudios retros-

pectivos (excepto estudios de bases de datos) y estudios de casos y controles; c) estudios en animales; d) estudios publicados antes de 1980; e) estudios que no informaran de ningún resultado binario de interés; f) estudios que incluyeran pacientes con síntomas de TCA pero sin diagnóstico completo de TCA; y g) estudios con menos de 10 participantes.

## Resultados y extracción de datos

Los resultados co-primarios fueron la recuperación y la cronicidad de la sintomatología global del TCA –que definimos como recuperación y cronicidad “generales”– y la mortalidad. La recuperación se definió como la ausencia de síntomas de TCA o “buen resultado” evaluado por una escala validada (p. ej., el Programa de Evaluación de Resultados de Morgan-Russell<sup>54</sup> para AN, BN y TCA mixtos). La cronicidad se definió como la presencia continuada de un diagnóstico de TCA o un “mal resultado” evaluado mediante una escala validada (ver también información complementaria).

Los resultados adicionales fueron la recuperación y la cronicidad de síntomas específicos de TCA (es decir, atracones, purgas, peso anómalo) y la hospitalización por todas las causas. Además, se tuvo en cuenta la mejoría general y específica de los atracones, las purgas y el peso (es decir, la mejoría de los síntomas o “resultado intermedio”) y la recaída (es decir, la recaída de los síntomas tras la recuperación), así como la hospitalización relacionada con el TCA (ver también información complementaria).

Además de los resultados, pares de autores independientes extrajeron los siguientes datos de los estudios elegibles: identificadores bibliográficos, país, año de recopilación de los datos, componente primario de la intervención, edad media de la muestra incluida al inicio del estudio, diseño del estudio, entorno del tratamiento, proporción de mujeres, índice de masa corporal (IMC) medio al inicio del estudio, duración del tratamiento, duración de la enfermedad, duración total del seguimiento, proporción de personas con comorbilidades psiquiátricas individuales (es decir, trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por consumo de sustancias, trastornos de personalidad y antecedentes de conductas autolesivas). Además, se asignó a cada país un índice sociodemográfico (que tiene en cuenta la renta per cápita, el nivel educativo medio y las tasas de fertilidad)<sup>55</sup>, para explorar las diferencias regionales.

La calidad de los estudios observacionales se evaluó con la escala Newcastle-Ottawa<sup>56</sup>. Se evaluó el riesgo de sesgo de los ensayos mediante la herramienta de riesgo de sesgo (RoB) de Cochrane<sup>57</sup>.

## Análisis estadístico

Se realizaron metaanálisis de efectos aleatorios de la frecuencia de los resultados clínicos. Se utilizó el punto temporal más largo si había más de uno disponible. Se informó del porcentaje agrupado de individuos con el resultado de interés, así como de la duración media del seguimiento, en meses, dentro de cada TCA y agrupando todos los TCA. También se calculó la frecuencia de los resultados según la duración de seguimiento, considerando los siguientes puntos temporales: <2 meses, 2 a <4 años, 4 a <6 años, 6 a <8 años, 8 a <10 años y ≥10 años. Para la mortalidad, también se calcularon las muertes/1.000 personas-año teniendo en cuenta los estudios observacionales.

Se realizaron análisis de subgrupos para comprobar si la frecuencia de los resultados difería entre los TCA. También se realizaron análisis de subgrupos por década de recopilación de datos, ingrediente principal del tratamiento, grupo de edad, diseño del estudio, entorno del tratamiento y continente donde se realizó el estudio.

Se utilizó una metarregresión multivariable de efectos mixtos ajustada a la edad media, duración de la enfermedad y duración del seguimiento, probando los siguientes moderadores o mediadores potenciales: tamaño de la muestra, año de recogida de datos, porcentaje de mujeres, IMC medio, duración del tratamiento, proporción de pacientes con comorbilidades psiquiátricas individuales e índice sociodemográfico del país donde se realizó el estudio. El análisis de metarregresión con el tamaño de la muestra también sirvió para medir el sesgo de publicación<sup>58</sup>.

Se realizaron análisis de sensibilidad según el número de categorías de resultados informadas en los estudios elegibles, para investigar si un mayor detalle y especificidad de la descripción del resultado afectaba a la frecuencia del resultado.

A partir de los análisis de metarregresión se calculó beta, es decir, el cambio en el logaritmo de la proporción de individuos con el resultado de interés por cada unidad de cambio en el moderador. Los paquetes de R utilizados en estos análisis fueron los comandos `metaprop` y `metareg` del paquete `meta`<sup>59</sup>, en R 4.1.3.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda en bases de datos y características de los estudios incluidos

De los 7.929 resultados iniciales, finalmente se incluyeron 415 estudios, que proporcionaron datos sobre 88.372 personas con TCA. En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo PRISMA. Las listas de estudios incluidos y estudios excluidos tras la evaluación del texto completo, con las referencias y el motivo de la exclusión, están disponibles en la información complementaria.

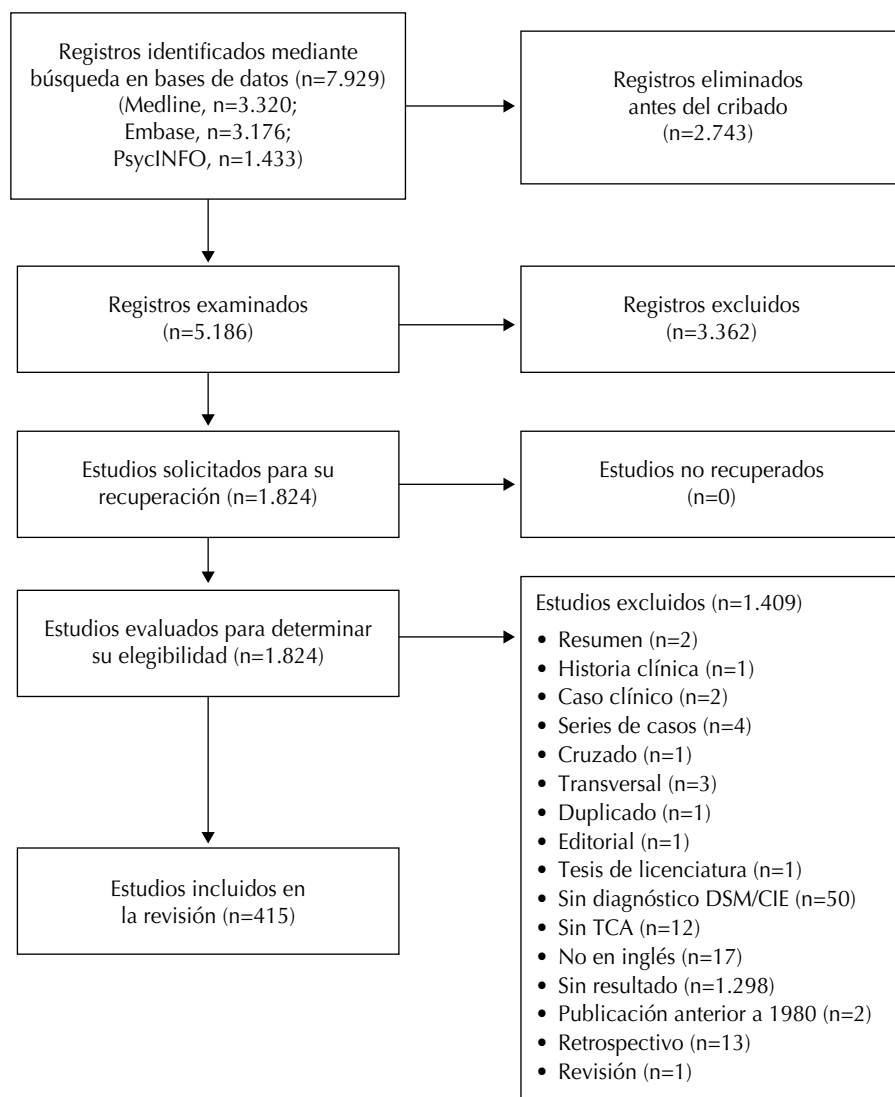
En general, el 55,4% de los estudios tenían un diseño observacional. Los pacientes tenían una edad media ponderada de 25,7±6,9 años, y el 72,4% eran mujeres. La duración media del seguimiento en todos los estudios fue de 38,3±76,5 meses. Los estudios se realizaron con mayor frecuencia en Europa (50,6%), seguida de Norteamérica (38,8%), Oceanía (5,5%), Asia (3,1%), Sudamérica (1,2%) y en varios continentes (0,7%).

A los pacientes se les diagnosticó con mayor frecuencia AN (41,7%; n=173; N=37.160; seguimiento medio: 64,1±102,8 meses); y progresivamente con menor frecuencia BN (35,4%; n=147; N=23.197; seguimiento medio: 30,4±72,9 meses); BED (17,1%; n=71; N=5.781; seguimiento medio: 8,8±16,0 meses); OSFED (5,3%; n=22; N=11.930; seguimiento medio: 98,6±205,2 meses); y TCA mixtos (14,7%; n=61; N=10.304; seguimiento medio: 31,1±46,9 meses).

Solo el 12% de los estudios observacionales eran de alta calidad, y el 24% de los ensayos controlados aleatorizados (ECA) tenían bajo riesgo de sesgo.

### Frecuencia de los resultados entre y dentro de los trastornos de la conducta alimentaria

Las frecuencias de los resultados generales primarios y adicionales en todos los TCA, y sus tasas en los diferentes momentos de seguimiento, se muestran en las Figuras 2 y 3.



**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA. TCA, trastorno de la conducta alimentaria.

Agrupando todos los TCA, la recuperación global se produjo en el 46% de los pacientes (IC 95%: 44-49; n=283; seguimiento medio: 44,9±62,8 meses), sin diferencias significativas entre TCA ( $p=0,17$ ). La tasa de recuperación fue del 42% a <2 años, del 43% de 2 a <4 años, del 54% de 4 a <6 años, del 59% de 6 a <8 años, del 64% de 8 a <10 años y del 67% a ≥10 años. Hubo un aumento de la tasa de recuperación durante el seguimiento en AN, BN y OSFED, mientras que la tasa disminuyó (del 57% en <2 años al 16% en 6 a <8 años) en BED (ver información complementaria).

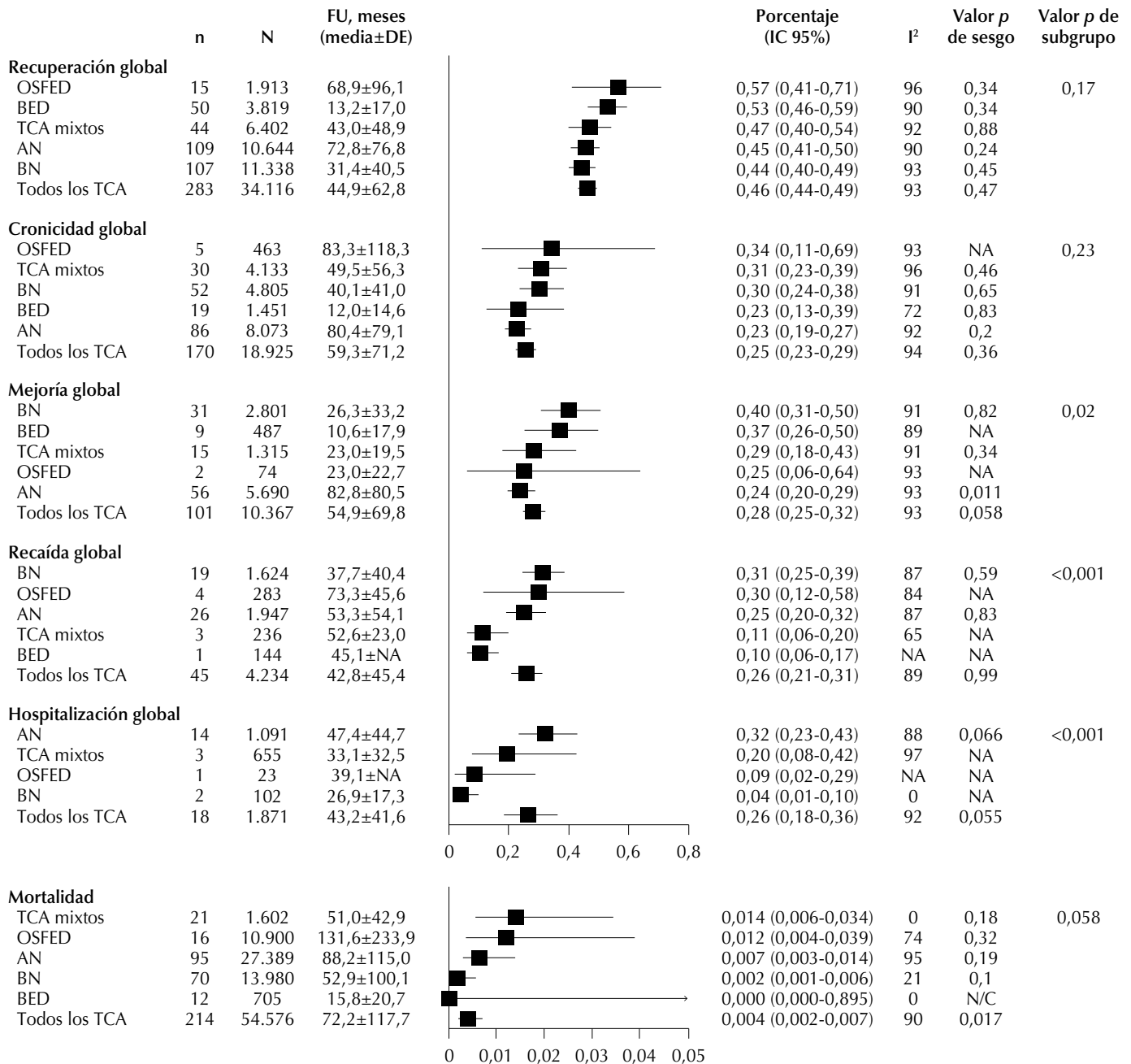
La cronicidad general se produjo en el 25% de los pacientes (IC 95%: 23-29; n=170; seguimiento medio: 59,3±71,2 meses), sin diferencias significativas entre TCA ( $p=0,23$ ). La tasa de cronicidad fue del 33% a <2 años, 40% de 2 a <4 años, 23% de 4 a <6 años, 25% de 6 a <8 años, 12% de 8 a <10 años, y 18% a ≥10 años. Hubo un descenso de la tasa de cronicidad durante el seguimiento en AN, BN y OSFED, mientras que la tasa aumentó (del 17% en <2 años al 72% en 4 a <6 años) en BED (ver información complementaria).

La mortalidad durante el seguimiento se produjo en el 0,4% de los pacientes (IC 95%: 0,2-0,7; n=214; seguimiento medio: 72,2±117,7 meses), sin una diferencia significativa entre TCA

( $p=0,058$ ), debido a los amplios intervalos de confianza. La mortalidad aumentó con una mayor duración del seguimiento entre todos y cada uno de los TCA (Figura 4). Cuando nos centramos en los estudios observacionales, la tasa de mortalidad fue de 5,2 muertes/1.000 personas-año (IC 95%: 4,4-6,1; n=167; seguimiento medio: 88,7±120,5 meses; diferencia significativa entre TCA:  $p<0,01$ ; rango: de 8,2 para TCA mixtos a 3,4 para BN) (ver también información complementaria).

La hospitalización se produjo en el 26% de los pacientes (IC 95%: 18-36; n=18; seguimiento medio: 43,2±41,6 meses), con una diferencia significativa entre TCA ( $p<0,001$ ). Fue mayor en AN (32%; IC 95%: 23-43; n=14; seguimiento medio: 47,4±44,7 meses) y menor en BN (4%; IC 95%: 1-10; n=2; seguimiento medio: 26,9±17,3 meses). La hospitalización relacionada con el TCA (notificada en 11 estudios, de los cuales 10 se centraban en la AN) se produjo en el 34% de pacientes con TCA (IC 95%: 24-47; N=896) y en el 35% de pacientes con AN (IC 95%: 24-49; N=777).

Entre los resultados adicionales, se produjo una mejoría en el 28% de los pacientes (IC 95%: 25-32; n=101; seguimiento medio: 54,9±69,8 meses), con una diferencia significativa entre TCA ( $p=0,02$ ). Fue mayor en la BN (40%; IC 95%: 31-50; n=31;



**Figura 2** Recuperación, mejoría, recaída, hospitalización, cronicidad y mortalidad globales en personas con trastornos de la conducta alimentaria (TCA). FU, seguimiento; AN, anorexia nerviosa; BN, bulimia nerviosa; BED, trastorno por atracón; OSFED, otros trastornos alimentarios y de la conducta alimentaria especificados; NA, no aplicable; N/C, no calculable.

seguimiento medio: 26,3±33,2 meses) y menor en la AN (24%; IC 95%: 20-29; n=56; seguimiento medio: 82,8±80,5 meses).

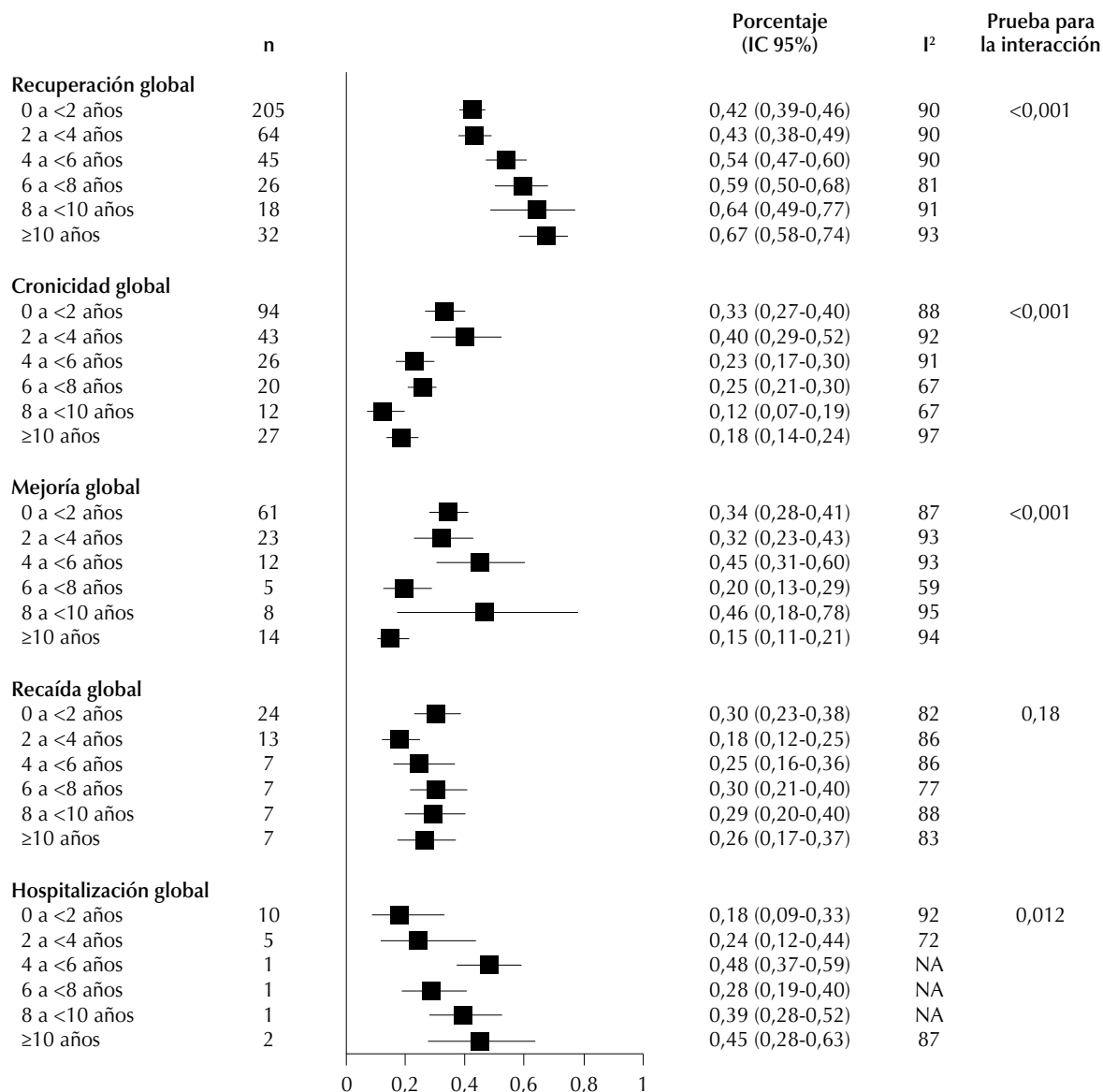
La recaída tras la recuperación se produjo en el 26% de los pacientes (IC 95%: 21-31; n=45; seguimiento medio: 42,8±45,4 meses), con una diferencia significativa entre TCA específicos ( $p<0,001$ ). Fue mayor en la BN (31%; IC 95%: 25-39; n=19; seguimiento medio: 37,7±40,4 meses) y menor en el BED (10%; IC 95%: 617; n=1; seguimiento: 45,1 meses).

Los resultados de los análisis de sensibilidad que tuvieron en cuenta la heterogeneidad de las definiciones y el detalle al definir las diferentes categorías de resultados fueron en gran medida

consistentes con los hallazgos principales (ver información complementaria).

### Frecuencia de los resultados de los síntomas específicos de los trastornos de la conducta alimentaria entre y dentro de los trastornos de la conducta alimentaria

Las frecuencias de los resultados de síntomas específicos de TCA se presentan en la Figura 5 y en la información complementaria.



**Figura 3** Recuperación, mejoría, recaída, hospitalización, cronicidad y mortalidad globales en personas con todos los trastornos alimentarios agrupados a lo largo de la duración del seguimiento. NA, no aplicable.

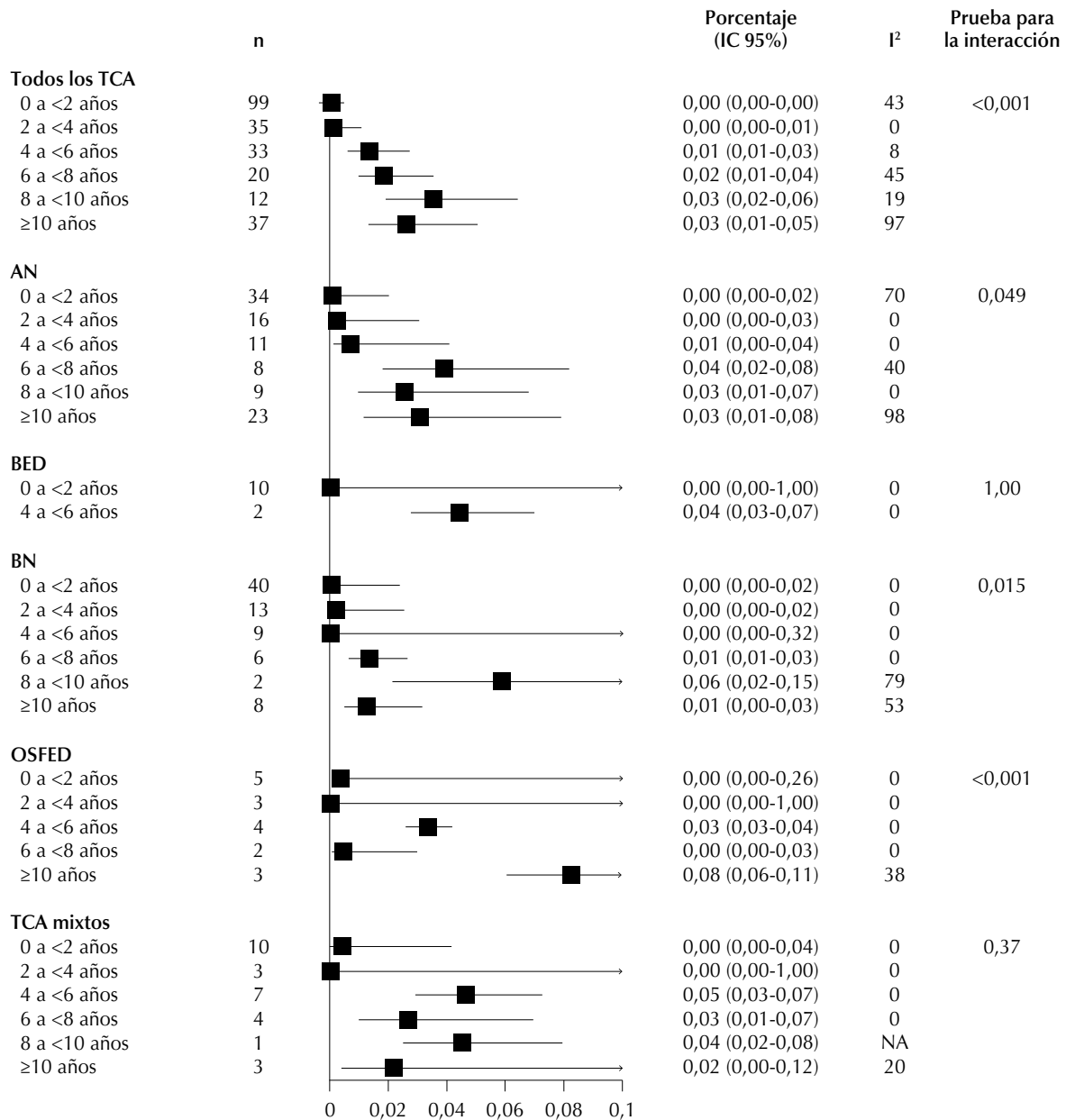
Agrupando todos los TCA, la tasa de recuperación fue del 43% para las purgas (IC 95%: 37-49, n=30, sin diferencias entre subgrupos de TCA). Fue del 43% para los atracones (IC 95%: 37-48, n=67), siendo mayor en OSFED (83%; IC 95%: 53-96, n=1) y menor en AN (31%; IC 95%: 23-41, n=3), con una diferencia significativa entre subgrupos ( $p=0,018$ ). La recuperación de peso se produjo en el 49% de los pacientes (IC 95%: 43-55, n=48), siendo mayor en OSFED (69%, IC 95%: 63-74, n=1) y menor en BED (17%, IC 95%: 12-24, n=1), con una diferencia significativa entre subgrupos de TCA ( $p<0,001$ ). Agrupando todos los TCA, la tasa de cronicidad fue del 23% para las purgas (IC 95%: 15-34, n=13, sin diferencia en subgrupos de TCA); y del 29% para los atracones (IC 95%: 22-37, n=22, sin diferencia en subgrupos de TCA). Fue del 23% para el peso anómalo (IC 95%: 16-31, n=28), siendo mayor en AN (31%; IC 95%: 22-41, n=20) y menor en BN (7%; IC 95%: 6-10, n=4), con una diferencia significativa entre subgrupos de TCA ( $p<0,001$ ).

### Migración diagnóstica entre trastornos de la conducta alimentaria

Las frecuencias de migración diagnóstica entre TCA se recogen en la Tabla 1. De AN, 8% de los pacientes migraron a BN y 16% a OSFED. De BN, 2% migró a AN, 5% a BED y 19% a OSFED. De BED, 9% migró a BN y 19% a OSFED. De OSFED, 7% migró a AN y 10% a BN.

### Moderadores y mediadores de resultados entre y dentro de los trastornos de la conducta alimentaria en análisis de subgrupos

En la Tabla 2 se ofrece una sinopsis de los moderadores y mediadores estadísticamente significativos de los resultados entre y dentro de los TCA en los análisis de subgrupos (ver en información complementaria un informe completo).

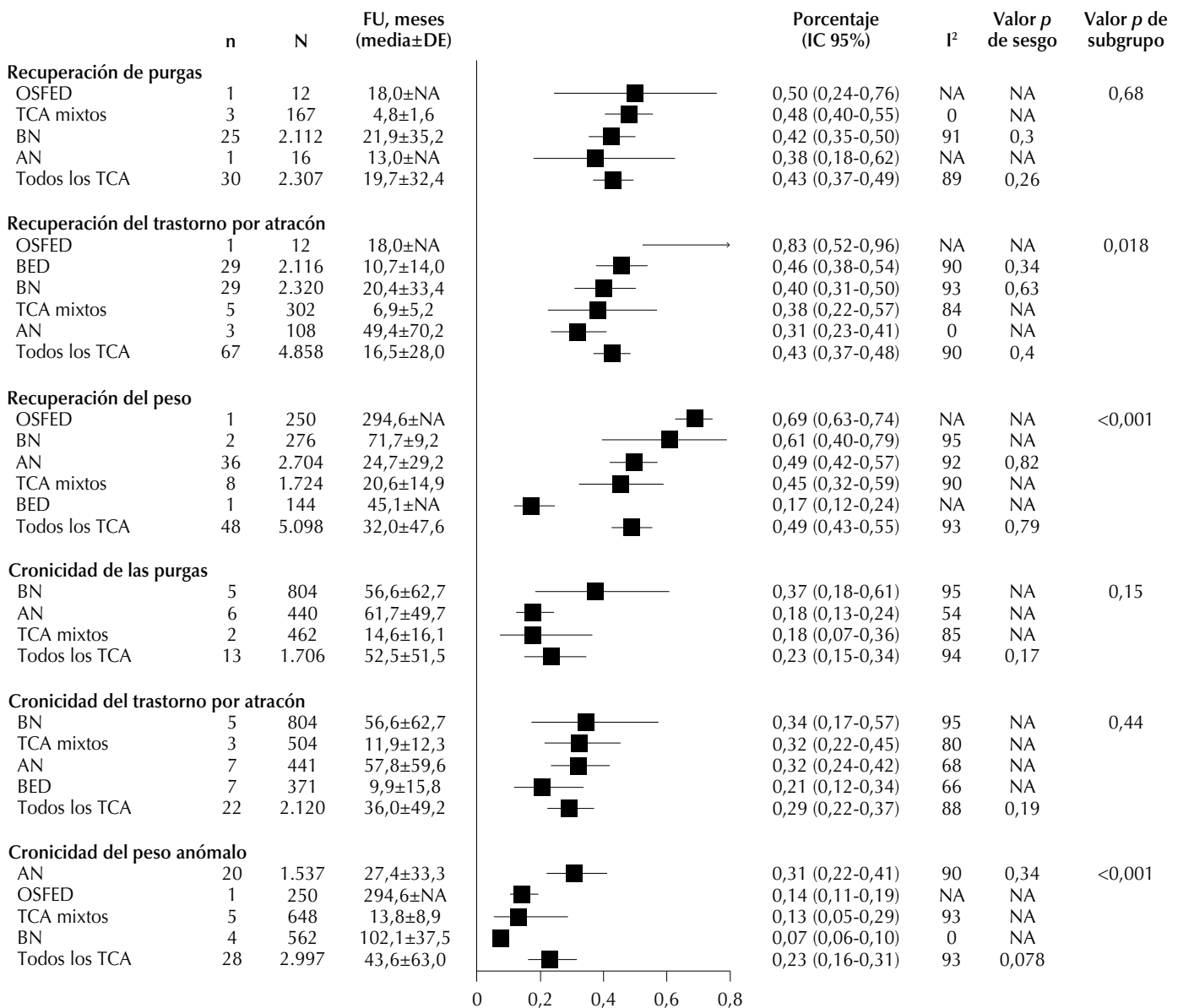


**Figura 4** Mortalidad en personas con trastornos de la conducta alimentaria (TCA) a lo largo del seguimiento. AN, anorexia nerviosa; BN, bulimia nerviosa; BED, trastorno por atracón; OSFED, otros trastornos alimentarios y de la conducta alimentaria especificados; NA, no aplicable

Los niños y adolescentes presentaron tasas de recuperación significativamente más altas que los adultos entre los TCA y dentro de cada uno; tasas de cronicidad más bajas en todos los TCA y en AN; y tasas de mortalidad más bajas en todos los TCA y dentro de AN y BN.

Al agrupar todos los TCA, la intervención nutricional fue el principal componente del tratamiento asociado con la mayor recuperación. La TCC fue la única intervención específica que tuvo tasas de recuperación del 26% o superiores en todos los TCA. En AN, los tratamientos específicos adicionales que se asociaron con mayores tasas de recuperación en ≥2 estudios fueron la terapia familiar, la terapia psicodinámica y el tratamiento específico multidisciplinar. En BN, fueron la autoayuda, la terapia psicodinámica, el tratamiento farmacológico, el tratamiento específico multidisciplinar y la TDC. En BED, el tratamiento farmacológico y la TDC. En OSFED, el tratamiento multidisciplinar específico y la terapia psicodinámica. En AN, el uso de farmacoterapia se asoció a bajas tasas de recuperación. La lista de espera se asoció con la mayor tasa de mortalidad tanto en TCA agrupados como en AN.

Solo se observaron diferencias significativas en las tasas de recuperación entre continentes en el caso de BN (la más alta en Asia y la más baja en Norteamérica) y OSFED (la más alta en Norteamérica y la más baja en Europa). Las diferencias entre continentes con respecto a la cronicidad solo aparecieron en el caso de los TCA agrupados (la cronicidad más baja en Asia, la más alta en Sudamérica) y la AN (la cronicidad más baja en Asia, la más alta en Oceanía). No se observaron diferencias entre continentes en cuanto a la mortalidad, ni dentro de los TCA ni entre ellos.



**Figura 5** Purgas, atracones, y recuperación del peso anómalo y cronicidad en personas con trastornos de la conducta alimentaria (TCA). FU, seguimiento; AN, anorexia nerviosa; BN, bulimia nerviosa; BED, trastorno por atracón; OSFED, otros trastornos alimentarios y de la conducta alimentaria especificados; NA, no aplicable.

### Moderadores de resultados entre y dentro de trastornos de la conducta alimentaria específicos en análisis de metarregresión

En todos los TCA, la recuperación aumentó con el IMC basal medio y el porcentaje de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, y disminuyó con la proporción de pacientes con conductas autolesivas. En AN, una mayor tasa de recuperación se asoció con mayor porcentaje de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo, una recogida de datos menos reciente y menor índice sociodemográfico del país. En BN, una mayor tasa de recuperación se asoció a mayor duración del tratamiento, mayor proporción de pacientes con trastorno depresivo mayor y mayor número de ingredientes del tratamiento. La menor tasa de cronicidad en AN se asoció a menor tamaño de la muestra y menor índice sociodemográfico del país (Tabla 3).

En cuanto a la mortalidad, en todos los TCA agrupados, las tasas disminuyeron con una recogida de datos más reciente y un IMC basal más elevado, lo que se confirmó en la AN, en que también mayor duración del tratamiento se asoció a menor mortalidad. En BN, una mayor proporción de mujeres se asoció con menores tasas de mortalidad, mientras que en OSFED la menor mortalidad se asoció con un mayor índice sociodemográfico (Tabla 3).

### DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática metaanalizó 415 estudios de todos los continentes, excepto África, que investigaron resultados clínicamente relevantes de TCA específicos—incluyendo recuperación, mejoría, recaída tras la recuperación, hospitalización, cronicidad y

**Tabla 1** Tasas de conversión entre los trastornos de la conducta alimentaria

	n	N	Prevalencia (IC 95%)	P
<b>De la anorexia nerviosa</b>				
A la bulimia nerviosa	35	5.758	0,08 (0,05-0,11)	96
A otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados	23	3.211	0,16 (0,11-0,21)	90
<b>De la bulimia nerviosa</b>				
A la anorexia nerviosa	12	3.121	0,02 (0,01-0,04)	76
Al trastorno por atracón	9	957	0,05 (0,02-0,13)	89
A otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados	13	1.561	0,19 (0,12-0,29)	88
<b>Del trastorno por atracón</b>				
A la bulimia nerviosa	4	225	0,09 (0,02-0,31)	89
A otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados	2	57	0,19 (0,11-0,32)	59
<b>De otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados</b>				
A la anorexia nerviosa	4	236	0,07 (0,02-0,21)	12
A la bulimia nerviosa	5	288	0,10 (0,05-0,18)	46

mortalidad— durante diferentes tiempos de seguimiento. Los objetivos adicionales incluían explorar la presencia de moderadores y mediadores de los principales resultados dentro y a través de los TCA, evaluar la proporción de pacientes que migran entre los diagnósticos de TCA y estimar la efectividad de las diferentes intervenciones en el mundo real.

Este es el primer metaanálisis que proporciona un atlas sistemático de los resultados clínicos de los TCA —incluyendo AN, BN, BED y OSFED— durante más de 10 años de seguimiento. Sus hallazgos pueden aportar información para el manejo clínico de personas con TCA, la agenda de investigación relevante, así como los servicios de salud apropiados y la reasignación de recursos con el objetivo de mejorar los resultados en personas con TCA.

Los resultados indican que las tasas de recuperación son similares entre diferentes TCA cuando se consideran los síntomas generales y las purgas, pero diferentes con respecto a los atracones (teniendo OSFED la tasa de recuperación más alta y AN la más baja) y al peso anómalo (teniendo OSFED la tasa de recuperación más alta y BED la más baja). El BED se asocia con frecuencia al sobrepeso o la obesidad, que pueden causar complicaciones físicas, como artritis, diabetes y afecciones cardiovasculares y respiratorias, que limitan la capacidad de hacer ejercicio, que pueden contribuir a un mayor aumento de peso y son obstáculos para la pérdida de peso<sup>60-62</sup>. Además, el BED se asocia a comorbilidades mentales, como el trastorno depresivo y bipolar, así como el trastorno límite de la personalidad<sup>60</sup>, que se asocian a niveles más bajos de actividad física, así como a un estado de salud física y mental deficiente, que constituyen barreras para un estado de peso saludable<sup>63-67</sup>. Es crucial la intervención precoz en BED, para evitar que la red de síntomas psicológicos, conductuales y físicos que sustentan la obesidad se agrupen y agreguen hasta el punto de volverse refractarios al tratamiento<sup>68-71</sup>.

La AN tuvo los resultados más graves entre los TCA, incluyendo la mayor recaída y cronicidad de la pérdida de peso, y las tasas más altas de hospitalización. Estos resultados son consistentes con las numerosas complicaciones de salud física que se asocian con el bajo peso y la desnutrición<sup>72-77</sup>, y con la importancia del aumento de peso temprano para una evolución positiva de la enfermedad<sup>78,79</sup>. La BN, en cambio, presentó las tasas más altas de mejoría global y recaída, lo que sugiere una evolución más episódica en comparación con otros TCA.

Más de la mitad de los pacientes con TCA no consiguen recuperarse. Además, en el conjunto de TCA, el 26% experimenta recaídas tras la recuperación y el 26% requiere hospitalización durante el seguimiento. El riesgo de mortalidad global en TCA es del 0,4% (rango: 0-1,4%), que es una tasa relativamente alta para individuos con una edad media de 25,7±6,9 años. Además, el periodo de seguimiento medio de 38,3±76,5 meses fue probablemente demasiado corto para captar el riesgo total de mortalidad, y la tasa de desgaste diferencial puede haber afectado al dato de mortalidad en los pacientes más enfermos, que pueden haber sido menos propensos a permanecer en el seguimiento a más largo plazo. Además, dado que los estudios con mayor duración informaron de mayor riesgo de mortalidad, los futuros estudios representativos que sigan a individuos con TCA durante periodos de tiempo suficientes probablemente informarán de mayores tasas de mortalidad a lo largo de la vida.

Las tasas de recuperación aumentaron y las tasas de cronicidad disminuyeron durante el seguimiento en todos los TCA, excepto en BED. El efecto significativo del tiempo indica que los ECA a corto plazo podrían ser propensos a errores de tipo I, con ensayos más cortos que sobreestiman la eficacia de las intervenciones experimentales vs. TAU, lo que podría no ser válido con un seguimiento más prolongado. En BED, se observó una tendencia opuesta de los resultados durante el seguimiento, con una disminución de la recuperación y un aumento de la cronicidad con el tiempo, lo que confirma que la remisión temprana es crucial, antes de que los síntomas de TCA, el sobrepeso o la obesidad, y las implicaciones para la salud física se agrupen estrechamente.

La migración diagnóstica más frecuente desde AN, BN y BED es hacia OSFED (16% a 19%), con tasas más bajas en dirección opuesta (7% a 10%), o entre otros TCA (2% a 9%). La migración diagnóstica de AN, BN o BED a OSFED implica que algunos síntomas de un TCA específico han mejorado, mientras que otros síntomas han persistido, de modo que no se cumplen todos los criterios diagnósticos. Los OSFED pueden evolucionar en tres direcciones diferentes: recaída de AN (7%) o BN (10%), curso crónico (34%) o transición a la recuperación (57%).

Dado que OSFED es un diagnóstico menos definido y más heterogéneo, puede suponer un reto para los clínicos a la hora de decidir el mejor tratamiento<sup>80</sup>. De hecho, puede considerarse implícitamente una categoría residual y un trastorno menos grave<sup>4</sup>. Sin embargo, los resultados de este metaanálisis indican que las tasas de recuperación y cronicidad no difieren de las de AN o BN, y que el riesgo de recidiva de OSFED aumenta en realidad con el tiempo de seguimiento, desde el 8% en un plazo de 2 años hasta el 52% después de más de 10 años.

Los niños y adolescentes presentaron la mayor tasa de recuperación en los TCA agrupados, y la menor tasa de cronicidad en AN. Estos resultados están en consonancia con el modelo de estadificación de TCA<sup>27</sup>, lo que sugiere que, a medida que la enfermedad progresa, se desarrollan factores neurobiológicos y psicosociales de mantenimiento que hacen que las personas que padecen TCA



**Tabla 2** Moderadores estadísticamente significativos de la recuperación, cronicidad y mortalidad entre trastornos de la conducta alimentaria (TCA) identificados mediante análisis de subgrupos

Moderador	AN	BN	BED	OSFED	Todos los TCA
Grupo de edad con una recuperación del 26-50%	Adultos	Adultos		Adultos	Adultos
Grupo de edad con una recuperación del 51-75%	Niños y adolescentes		Adultos		Niños y adolescentes
Grupo de edad con una recuperación del 76-100%		Niños y adolescentes	Niños y adolescentes	Niños y adolescentes	
Componente de tratamiento primario con una recuperación del 0-25%	Farmacológico				
Componente de tratamiento primario con una recuperación del 26-50%	Nutricional, FBT, TCC, psicodinámica, multidisciplinar (específica)	Autoayuda, TCC, psicodinámica, nutricional, farmacológica	TCC, farmacológica, DBT	TCC, multidisciplinar (específica), psicodinámica	FBT, autoayuda, TCC, psicodinámica, DBT, farmacológica, multidisciplinar (específica)
Componente de tratamiento primario con una recuperación del 51-75%		Multidisciplinar (específica), DBT			Nutricional
Componente de tratamiento primario con una recuperación del 76-100%			Nutricional		
Continentes con una recuperación del 26-50%		Europa, Norteamérica		Europa	
Continentes con una recuperación del 51-75%		Asia, Oceanía		Norteamérica, Asia, Oceanía	
Grupo de edad con 51-75% de cronicidad				Adultos	
Grupo de edad con 26-50% de cronicidad	Adultos			Niños y adolescentes	Adultos
Grupo de edad con 0-25% de cronicidad	Niños y adolescentes		Adultos		Niños y adolescentes
Continentes con 26-50% de cronicidad		Oceanía, Norteamérica, Sudamérica			Sudamérica, Norteamérica, Oceanía
Continentes con 0-25% de cronicidad	Asia, Europa				Asia, Europa
Grupo de edad con 1-5% de mortalidad	Adultos				
Grupo de edad con <1% de mortalidad	Niños y adolescentes	Adultos, niños y adolescentes			Niños y adolescentes, adultos
Componente de tratamiento primario con >5% de mortalidad	Lista de espera				Lista de espera
Componente de tratamiento primario con 1-5% de mortalidad	TCC, psicodinámica			TCC	TCC, psicodinámica, FBT
Componente de tratamiento primario con <1% de mortalidad	FBT, nutricional, multidisciplinar (específica)			Psicodinámica	Psicoeducación, nutricional, multidisciplinar (específica)

AN, anorexia nerviosa; BN, bulimia nerviosa; BED, trastorno por atracón; OSFED, otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados; TCC, terapia cognitivo-conductual; TDC, terapia dialéctico-conductual; FBT, terapia familiar. No se incluyen el tratamiento habitual ni las intervenciones probadas en un solo estudio. Los resultados de los análisis de subgrupos adicionales se presentan en la información complementaria.

sean más resistentes al tratamiento<sup>81</sup>. Estos datos indican además la importancia de proporcionar recursos suficientes para permitir un diagnóstico y tratamiento precoces, y de reducir las barreras y retrasos en el acceso al tratamiento en los jóvenes<sup>82,83</sup>. Para ello, los servicios y los responsables de políticas deberían considerar la educación de las familias y de los médicos de atención primaria<sup>31</sup>, y debería superarse la estricta división que aún existe en muchos entornos entre los servicios de salud mental infantil y de adultos<sup>34,84,85</sup>.

Entre las intervenciones para TCA incluidas en más de un estudio, los tratamientos con un componente nutricional primario se asociaron con las tasas más altas de recuperación general. La prescrip-

ción de un plan de alimentación saludable, la psicoeducación sobre las necesidades nutricionales fisiológicas y las comidas supervisadas en entornos intensivos o familiares son cruciales para normalizar el patrón alimentario e interrumpir algunos de los síntomas conductuales. Además, los síntomas psicopatológicos pueden beneficiarse indirectamente de la mejora de las conductas alimentarias.

Sin embargo, un tratamiento centrado exclusivamente en la nutrición no ofrece la perspectiva necesaria sobre el ciclo personalizado y la red de síntomas del TCA de cada persona, ni entrena habilidades de afrontamiento para abordar los desencadenantes ambientales (interpersonales), centrarse en el control corporal, abor-

**Tabla 3** Moderadores estadísticamente significativos de la recuperación, cronicidad y mortalidad en los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) identificados mediante análisis multivariados de metarregresión

Moderador	AN	BN	BED	OSFED	Todos los TCA
<b>Recuperación</b>					
Año de recogida de datos	Beta= -0,001 (-0,002 a 0,000), n=64, p=0,0081				
Duración del tratamiento		Beta= 0,019 (0,004-0,034), n=52, p=0,011			
Índice de masa corporal medio					Beta= 0,102 (0,042-0,162), n=91, p=0,00088
% trastorno obsesivo-compulsivo	Beta= 3,517 (1,452-5,581), n=11, p=0,00084				Beta= 3,576 (1,579-5,574), n=12, p<0,00045
% trastorno depresivo mayor		Beta= 3,928 (2,213-5,643), n=7, p<0,0001			
% de conductas autolesivas					Beta= -4,452 (-6,832 a -2,072), n=8, p=0,00025
Índice sociodemográfico del país	Beta= -6,473 (-11,503 a -1,443), n=63, p=0,012				
Número de componentes del tratamiento		Beta= 0,172 (0,011-0,332), n=52, p=0,036			
<b>Cronicidad</b>					
Tamaño de la muestra	Beta= 0,002 (0,001-0,003), n=49, p=0,00019				
Índice sociodemográfico del país	Beta= 6,430 (0,539-12,321), n=49, p=0,032				
<b>Mortalidad</b>					
Año de recolección de datos	Beta= -0,109 (-0,177 a -0,041), n=52, p=0,0016				Beta= -0,066 (-0,125 a -0,007), n=85, p=0,028
% mujeres		Beta= -3,401 (-6,001 a -0,801), n=31, p=0,01			
Índice de masa corporal medio	Beta= -0,799 (-1,264 a -0,335), n=34, p=0,00074				Beta= -0,290 (-0,496 a -0,083), n=57, p=0,0059
Duración del tratamiento	Beta= -0,054 (-0,104 a -0,005), n=52, p=0,031				
Índice sociodemográfico del país				Beta= -15,279 (-29,432 a -1,125), n=7, p=0,034	

Los valores beta se presentan con IC del 95%. Los análisis se ajustaron por edad media, duración de la enfermedad y duración del seguimiento. AN, anorexia nerviosa; BN, bulimia nerviosa; BED, trastorno por atracón; OSFED, otros trastornos de la alimentación y de la conducta alimentaria especificados. Todos los resultados están disponibles en la información complementaria.

dar las comorbilidades mentales y, en última instancia, facilitar la recuperación completa y prevenir las recaídas.

Nuestros hallazgos respaldan el papel de la terapia familiar y la TCC en la AN<sup>39</sup>. Todas las guías principales<sup>35</sup> indican la eficacia de las intervenciones familiares en adolescentes con AN. Además,

según una reciente revisión general<sup>39</sup>, también los jóvenes con AN pueden beneficiarse de estas intervenciones. La mayoría de las guías también sugieren la eficacia de la TCC, y dos de ellas señalan la TCC como la psicoterapia individual de primera línea para las personas con AN<sup>35</sup>.

Es importante destacar que la lista de espera se asoció con la mayor mortalidad en AN. Este hallazgo tiene crucial relevancia clínica, y debería animar a los servicios de urgencias que ofrecen tratamiento para la AN a evitar la lista de espera pasiva, y a ofrecer elementos psicoeducativos y monitorización activa a los que esperan el ingreso, para detectar tempranamente el empeoramiento de los síntomas conductuales y clínicos.

Nuestros datos sugieren que la autoayuda, la TCC y la TDC son efectivas en BN. La mayoría de las guías señalan la TCC como la psicoterapia de primera línea para este trastorno<sup>35</sup>, mientras que la guía del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y el Cuidado (NICE)<sup>86</sup> señalan la autoayuda guiada como tratamiento de primera línea, probablemente por consideraciones de rentabilidad. En comparación con las guías<sup>35</sup>, nuestro hallazgo relativo a la TDC es novedoso. La TDC es una de las psicoterapias de “tercera ola”, que incluye elementos de TCC (es decir, entrenamiento en habilidades, exposición, autocontrol), pero se centra más en el contexto y en el funcionamiento interpersonal, que son factores de mantenimiento de los TCA<sup>87,88</sup>. La TDC también puede abordar la comorbilidad de los TCA. La TDC también puede abordar los síntomas comórbidos de la personalidad límite, que tienen un impacto en los resultados de los TCA, especialmente en BN y AN de tipo atracón-purga.

En individuos con BED, la TCC y la farmacoterapia están respaldadas por los hallazgos actuales, que están en línea con las guías<sup>35</sup> que sugieren el uso de TCC, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anticonvulsivos (topiramato) y fármacos contra la obesidad (orlistat). La lisdexanfetamina solo se ha aprobado en algunos países, y no se ha demostrado la eficacia de los medicamentos a largo plazo<sup>89,90</sup>. La eficacia de los estimulantes o del topiramato en el BED podría estar parcialmente mediada por la supresión del apetito. La mejora en la cognición, así como en el control de los impulsos y de los síntomas de ansiedad y depresión comórbidos, también es probable que medie en la eficacia de las opciones farmacológicas para tratar el BED<sup>91</sup>.

Más allá del grupo de edad y de los componentes específicos del tratamiento, otros factores moderaron los resultados de los TCA en este metaanálisis. Por ejemplo, los trastornos o síntomas mentales comórbidos se asociaron con mejores o peores resultados en todos los TCA, y tuvieron los mayores tamaños de efecto entre los moderadores de resultados. Este hallazgo refleja el papel central de la psicopatología no relacionada con los TCA en el mantenimiento de los síntomas de los TCA, y la importancia de abordar los trastornos mentales comórbidos en el tratamiento de los TCA<sup>70,92</sup>. El TOC y el trastorno depresivo mayor moderaron las tasas más altas de recuperación en AN y BN, respectivamente, posiblemente porque estas condiciones son tratables farmacológicamente. Las conductas autolesivas se asociaron con menores tasas de recuperación en los TCA agrupados. Pueden considerarse un indicador de los rasgos del trastorno límite de la personalidad<sup>93</sup>, que no responden a la mayoría de tratamientos farmacológicos<sup>94</sup>, pero sí a la TDC<sup>95</sup>.

En BN, un mayor número de componentes de tratamiento y una mayor duración del mismo se asociaron a mayores tasas de recuperación. Estos resultados reflejan la naturaleza multidimensional de los síntomas en BN, la frecuente presencia de trastornos y síntomas mentales comórbidos y la necesidad de proporcionar una atención multidisciplinar que no esté demasiado limitada en el tiempo<sup>39,70,96,97</sup>.

Al agrupar todos los TCA, la mortalidad disminuyó en los estudios más recientes, aunque este hallazgo fue impulsado por

los estudios sobre AN. Si bien la educación y la formación sobre AN varían de un país a otro, y con frecuencia no son óptimas<sup>98,99</sup>, nuestros datos sugieren que la salud física de los sujetos con AN ha mejorado en el curso de las décadas, posiblemente como reflejo de la disminución del estigma<sup>100</sup> y de un mayor conocimiento y atención a las comorbilidades físicas<sup>101</sup>.

Sin embargo, como refleja la disminución de las tasas de recuperación de AN en las últimas décadas, no es suficiente con reducir la mortalidad. Los síntomas de AN pueden evolucionar hacia un estado de enfermedad grave y duradera, en que los pacientes describen su vida como impregnada por la enfermedad, que asume un papel identitario<sup>102</sup>. Por otro lado, las cogniciones residuales relacionadas con la alimentación pueden persistir durante la vida en un grupo considerable de pacientes, sin ser necesariamente incompatibles con un grado razonable de bienestar psicológico<sup>103</sup>. El tema de la recuperación personal, que implica un énfasis en las percepciones y valores de las personas afectadas, no se ha explorado lo suficiente en personas con TCA, lo que representa un importante enfoque potencial para futuras investigaciones.

Un mayor IMC se asoció a menor mortalidad en AN, lo que respalda la clasificación actual de gravedad en el DSM-5.

Una mayor proporción de hombres predijo mayor mortalidad en BN. La prevalencia de TCA en hombres está aumentando a un ritmo más rápido que en mujeres<sup>104</sup>. Aunque algunos datos apuntan a similitudes con las mujeres, se han detectado algunas diferencias cualitativas, como antecedentes más frecuentes de sobrepeso y deseo de adelgazamiento y musculatura, que pueden promover el uso de fármacos específicos (es decir, esteroides anabolizantes)<sup>105</sup>. La sensibilidad de los instrumentos más utilizados para cuantificar los síntomas de TCA puede ser subóptima en los hombres<sup>106</sup>, y los TCA pueden estar infradetectados en estos individuos<sup>106-108</sup>. Nuestros hallazgos requieren investigaciones adicionales que examinen el sexo y el género como moderadores de las diferentes características clínicas y resultados de los TCA<sup>105,109</sup>.

Un mayor índice sociodemográfico moderó una menor recuperación y una mayor cronicidad en la AN. Los países con un índice más alto podrían estar culturalmente más impregnados de la presión por la delgadez, mientras que otros sistemas socioculturales podrían estar menos centrados en la delgadez o la imagen corporal<sup>110,111</sup>.

Este metaanálisis reúne resultados cuantitativos de más del doble de estudios que las revisiones previas disponibles<sup>44,46,47</sup>, que se realizaron entre hace más de 20 y casi 15 años, y que no metaanalizaron los datos. Nuestro trabajo confirma hallazgos previos y añade resultados novedosos. Por ejemplo, en la AN, este trabajo confirma las tasas de cronicidad superiores al 20% y, al mismo tiempo, la necesidad de comunicar esperanza incluso a personas con cuadros clínicos graves, ya que las tasas de recuperación aumentaron y las tasas de cronicidad disminuyeron durante el tiempo de seguimiento de los pacientes. Sin embargo, los resultados de los TCA en general no han mejorado durante décadas, aparte de la menor mortalidad en AN.

Este metaanálisis añade evidencia de estudios observacionales e intervencionistas sobre el impacto de varias intervenciones en los resultados clínicos en los TCA, teniendo en cuenta un seguimiento más prolongado y probando cuantitativamente los moderadores y mediadores de los resultados en análisis de subgrupos y multivariantes, aportando así información para la atención clínica y la organización de los servicios. Los resultados de estos enfoques adicionales indican, por ejemplo, la necesidad de ofrecer intervenciones nutricionales y evitar la situación de lista de espera sin seguimiento.

Este estudio tiene varios puntos fuertes. En primer lugar, abarca más de 40 años de estudios observacionales e intervencionistas, proporcionando una visión global completa del conocimiento actual sobre los TCA. En segundo lugar, la inclusión de un gran número de estudios permitió la exploración e identificación de varios moderadores y mediadores, proporcionando conocimientos que pueden informar la investigación, la práctica clínica y la formulación de políticas. En tercer lugar, este trabajo es único en el sentido de que agrupa datos de estudios realizados en todos los continentes, excepto África, proporcionando una perspectiva global sobre los TCA. En cuarto lugar, la inclusión de estudios observacionales permitió la medición de resultados a largo plazo, permitiendo una evaluación más generalizable de la efectividad de diferentes intervenciones y la frecuencia de resultados relevantes en personas con TCA.

El metaanálisis también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, al no limitarnos a los ECA, no pudimos comparar tratamientos específicos ni clasificarlos. Estos metaanálisis ya existen<sup>37,38</sup>, pero generalmente tienen un marco temporal corto y no pueden captar todos los resultados clínicamente relevantes en los que se centró este trabajo. Además, en comparación con los ECA, la inclusión de estudios observacionales nos permitió captar y comentar una población que es más representativa de los pacientes del mundo real, lo que apoya la generalizabilidad de los hallazgos. En segundo lugar, la inclusión tanto de ECA como de estudios observacionales podría haber aumentado la heterogeneidad de las muestras hasta cierto punto. En tercer lugar, los criterios diagnósticos de los TCA en el DSM y CIE han cambiado con el tiempo, lo que puede haber influido en los resultados de este estudio.

En cuarto lugar, no realizamos un metaanálisis de la migración diagnóstica de los TCA a otros trastornos mentales, porque esto estaba fuera del alcance de este trabajo, y en futuras revisiones sistemáticas se deberían cuantificar las tasas de esta migración. En quinto lugar, los determinantes psicosociales de la salud (es decir, traumas en los primeros años de vida o la regulación de las emociones), que han surgido más recientemente como predictores de resultados<sup>12</sup>, no estaban ampliamente disponibles en los estudios metaanalizados, y por lo tanto no pudieron tenerse en cuenta. En sexto lugar, los hallazgos no incluyen los resultados de TCA en África, donde debería promoverse la investigación en este campo. En séptimo lugar, no se investigó el impacto de los subtipos de TCA, es decir, AN restrictiva vs. AN por atracón-purga, o AN atípica, ya que los datos eran demasiado limitados en relación con los resultados en los que se centró este metaanálisis. En octavo lugar, la definición de los resultados fue heterogénea en los estudios incluidos. Para tener en cuenta esta heterogeneidad por las definiciones y el detalle en la definición de diferentes categorías de resultados, hemos realizado varios análisis de sensibilidad por el número de categorías de resultados, cuyos resultados fueron en gran medida consistentes con los hallazgos principales. Por último, a pesar del gran número de estudios elegibles, algunos resultados se basaron en pocos estudios, y los resultados relativos deben considerarse preliminares.

En conclusión, esta revisión sistemática y metaanálisis contribuye a la comprensión de los TCA y proporciona información sobre su tratamiento y los resultados en el mundo real, tanto en general como en relación con TCA específicos. Los resultados ponen de manifiesto la grave evolución de los TCA, aunque se ha producido una disminución de las tasas de mortalidad con el tiempo. Es imperativo que los pacientes con TCA sean identificados precozmente y pasen de las listas de espera a la atención activa lo antes posible,

con especial atención a aquellos con un IMC bajo y conductas autolesivas comórbidas. La depresión y el TOC comórbidos son tratables y deben ser monitorizados y abordados.

También es importante identificar y tratar los TCA en niños y adolescentes lo antes posible, para mejorar los resultados y evitar retrasos en el tratamiento de los TCA en la edad adulta. Los planes de tratamiento deben incluir una intervención nutricional en todos los TCA. Para la AN, una intervención multicomponente debe incluir terapia familiar para niños/adolescentes y jóvenes, así como TCC. La autoayuda, la TCC y la TDC son intervenciones eficaces para la BN, mientras que la TCC y la farmacoterapia se recomiendan para el BED.

Se necesitan estudios observacionales a largo plazo para captar completamente los resultados de los individuos con TCA. Debe alcanzarse un consenso internacional en la definición de recuperación, mejoría, cronicidad y recaída en esta población. La cuestión de la recuperación personal en personas con TCA debe abordarse explícitamente en la investigación. Los estudios futuros también deberían tener como objetivo mejorar la detección de moderadores y mediadores que puedan ayudar a estratificar los subgrupos de pacientes, con el fin de permitir un enfoque de tratamiento más personalizado para las personas con TCA.

## AGRADECIMIENTOS

H.-C. Steinhausen y C.U. Correll son los últimos co-autores de este trabajo. La información complementaria sobre el estudio está disponible en <https://osf.io/j38hf>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Treasure J, Hübel C, Himmerich H. The evolving epidemiology and differential etiopathogenesis of eating disorders: implications for prevention and treatment. *World Psychiatry* 2022;21:147-8.
2. Mustelin L, Silén Y, Raevuori A et al. The DSM-5 diagnostic criteria for anorexia nervosa may change its population prevalence and prognostic value. *J Psychiatr Res* 2016;77:85-91.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
4. Uher R, Rutter M. Classification of feeding and eating disorders: review of evidence and proposals for ICD-11. *World Psychiatry* 2012;11:80-92.
5. World Health Organization. *International classification of diseases*, 11th ed. Geneva: World Health Organization, 2020.
6. Claudino AM, Pike KM, Hay P et al. The classification of feeding and eating disorders in the ICD-11: results of a field study comparing proposed ICD-11 guidelines with existing ICD-10 guidelines. *BMC Med* 2019;17:93.
7. Stewart AD, Klein S, Young J et al. Body image, shape, and volumetric assessments using 3D whole body laser scanning and 2D digital photography in females with a diagnosed eating disorder: preliminary novel findings. *Br J Psychol* 2012;103:183-202.
8. Grilo CM, Crosby RD, Machado PPP. Examining the distinctiveness of body image concerns in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2019;52:1229-36.
9. Mohr HM, Röder C, Zimmermann J et al. Body image distortions in bulimia nervosa: investigating body size overestimation and body size satisfaction by fMRI. *Neuroimage* 2011;56:1822-31.
10. Gailledrat L, Rousselet M, Venisse JL et al. Marked body shape concerns in female patients suffering from eating disorders: relevance of a clinical sub-group. *PLoS One* 2016;11:e0165232.
11. First MB, Gaebel W, Maj M et al. An organization-and category-level comparison of diagnostic requirements for mental disorders in ICD-11 and DSM-5. *World Psychiatry* 2021;20:34-51.
12. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. *J Eat Disord* 2015;3:19.

13. Castellini G, Lo Sauro C, Mannucci E et al. Diagnostic crossover and outcome predictors in eating disorders according to DSM-IV and DSM-V proposed criteria: a 6-year follow-up study. *Psychosom Med* 2011;73:270-9.
14. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:340-5.
15. Steinhausen HC, Villumsen MD, Hørder K et al. Comorbid mental disorders during long-term course in a nationwide cohort of patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2021;54:1608-18.
16. Steinhausen HC, Villumsen MD, Hørder K et al. Increased risk of somatic diseases following anorexia nervosa in a controlled nationwide cohort study. *Int J Eat Disord* 2022;55:754-62.
17. Auger N, Potter BJ, Ukah UV et al. Anorexia nervosa and the long-term risk of mortality in women. *World Psychiatry* 2021;20:448-9.
18. Winkler LAD, Christiansen E, Lichtenstein MB et al. Quality of life in eating disorders: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014;219:1-9.
19. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:406-14.
20. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet* 2020;395:899-911.
21. Steinhausen HC, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord* 2015;48:845-50.
22. 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.
23. Dahlgren CL, Stedal K, Wisting L. A systematic review of eating disorder prevalence in the Nordic countries: 1994-2016. *Nord Psychol* 2018;70:209-27.
24. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2017;174:850-8.
25. 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.
26. Solmi M, Radua J, Stubbs B et al. Risk factors for eating disorders: an umbrella review of published meta-analyses. *Braz J Psychiatry* 2021;43:314-23.
27. Treasure J, Willmott D, Ambwani S et al. Cognitive interpersonal model for anorexia nervosa revisited: the perpetuating factors that contribute to the development of the severe and enduring illness. *J Clin Med* 2020;9:630.
28. Glashouwer KA, Brockmeyer T, Cardi V et al. Time to make a change: a call for more experimental research on key mechanisms in anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev* 2020;28:361-7.
29. Solmi M, Hotopf M, Hatch SL et al. Eating disorders in a multi-ethnic inner-city UK sample: prevalence, comorbidity and service use. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:369-81.
30. Ali K, Farrer L, Fassnacht DB et al. Perceived barriers and facilitators towards help-seeking for eating disorders: a systematic review. *Int J Eat Disord* 2017;50:9-21.
31. Monteleone AM, Barone E, Cascino G et al. Pathways to eating disorder care: a European multicenter study. *Eur Psychiatry* 2023;66:e36.
32. Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. *Intern Med J* 2020;50:24-9.
33. Monteleone AM, Fernandez-Aranda F, Voderholzer U. Evidence and perspectives in eating disorders: a paradigm for a multidisciplinary approach. *World Psychiatry* 2019;18:369-70.
34. McGorry PD, Mei C, Chanan A et al. Designing and scaling up integrated youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.
35. Hilbert A, Hoek H, Schmidt R. Evidence-based clinical guidelines for eating disorders: international comparison. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:423-37.
36. 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.
37. Solmi M, Wade TD, Byrne S et al. Comparative efficacy and acceptability of psychological interventions for the treatment of adult outpatients with anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2021;8:215-24.
38. Zeeck A, Herpertz-Dahlmann B, Friederich HC et al. Psychotherapeutic treatment for anorexia nervosa: a systematic review and network meta-analysis. *Front Psychiatry* 2018;9:158.
39. Monteleone AM, Pellegrino F, Croatto G et al. Treatment of eating disorders: a systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;142:104857.
40. Linardon J. Rates of abstinence following psychological or behavioral treatments for binge-eating disorder: meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2018;51:785-97.
41. Slade E, Keeney E, Mavranzeouli I et al. Treatments for bulimia nervosa: a network meta-analysis. *Psychol Med* 2018;48:2629-36.
42. Zipfel S, Wild B, Groß G et al. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:127-37.
43. Eddy KT, Tabri N, Thomas JJ et al. Recovery from anorexia nervosa and bulimia nervosa at 22-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2017;78:184-9.
44. Steinhausen HC. Outcome of eating disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009;18:225-42.
45. Bardone-Cone A, Hunt R, Watson H. An overview of conceptualizations of eating disorder recovery, recent findings, and future directions. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:79.
46. Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284-93.
47. Steinhausen HC, Weber S. The outcome of bulimia nervosa: findings from one-quarter century of research. *Am J Psychiatry* 2009;166:1331-41.
48. Kraemer HC. Discovering, comparing, and combining moderators of treatment on outcome after randomized clinical trials: a parametric approach. *Stat Med* 2013;32:1964-73.
49. Kan C, Cardi V, Stahl D et al. Precision psychiatry –What it means for eating disorders? *Eur Eat Disord Rev* 2019;27:3-7.
50. Vall E, Wade TD. Predictors of treatment outcome in individuals with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord* 2015;48:946-71.
51. Jewell T, Blessitt E, Stewart C et al. Family therapy for child and adolescent eating disorders: a critical review. *Fam Process* 2016;55:577-94.
52. Hamadi L, Holliday J. Moderators and mediators of outcome in treatments for anorexia nervosa and bulimia nervosa in adolescents: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2020;53:3-19.
53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
54. Morgan HG, Hayward AE. Clinical assessment of anorexia nervosa. The Morgan-Russell outcome assessment schedule. *Br J Psychiatry* 1988;152:367-71.
55. 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;27:4172-80.
56. Wells G, Shea B, O'Connell D et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. [www.ohri.ca](http://www.ohri.ca).
57. 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.
58. Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med* 2001;20:641-54.
59. 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.
60. Welch E, Jangmo A, Thornton LM et al. Treatment-seeking patients with binge-eating disorder in the Swedish national registers: clinical course and psychiatric comorbidity. *BMC Psychiatry* 2016;16:163.
61. Thornton LM, Watson HJ, Jangmo A et al. Binge-eating disorder in the Swedish national registers: somatic comorbidity. *Int J Eat Disord* 2017;50:58-65.
62. Olguin P, Fuentes M, Gabler G et al. Medical comorbidity of binge eating disorder. *Eat Weight Disord* 2017;22:13-26.
63. De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D et al. Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry* 2009;8:15-22.
64. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
65. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
66. 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.
67. Dragioti E, Radua J, Solmi M 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.
68. Monteleone AM, Tzischinsky O, Cascino G et al. The connection between childhood maltreatment and eating disorder psychopathology: a network

- analysis study in people with bulimia nervosa and with binge eating disorder. *Eat Weight Disord* 2022;27:253-61.
69. Wang SB, Jones PJ, Dreier M et al. Core psychopathology of treatment-seeking patients with binge-eating disorder: a network analysis investigation. *Psychol Med* 2019;49:1923-8.
  70. Solmi M, Collantoni E, Meneguzzo P et al. Network analysis of specific psychopathology and psychiatric symptoms in patients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2018;51:680-92.
  71. de Vos JA, Radstaak M, Bohlmeijer ET et al. The psychometric network structure of mental health in eating disorder patients. *Eur Eat Disord Rev* 2021;29:559-74.
  72. Solmi M, Veronese N, Correll CU et al. Bone mineral density, osteoporosis, and fractures among people with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133:341-51.
  73. Park CS, Choi EK, Han KD et al. Increased cardiovascular events in young patients with mental disorders: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:1582-92.
  74. Farasat M, Watters A, Bendelow T et al. Long-term cardiac arrhythmia and chronotropic evaluation in patients with severe anorexia nervosa (LACE-AN): a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:432-9.
  75. Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM et al. Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. *Eat Weight Disord* 2019;24:199-207.
  76. Tseng MCM, Chien LN, Tu CY et al. Risk of dialysis and renal diseases in patients with anorexia nervosa in Taiwan. *Int J Eat Disord* 2023;56:991-1000.
  77. Riedlinger C, Schmidt G, Weiland A et al. Which symptoms, complaints and complications of the gastrointestinal tract occur in patients with eating disorders? A systematic review and quantitative analysis. *Front Psychiatry* 2020;11:195.
  78. Le Grange D, Accurso EC, Lock J et al. Early weight gain predicts outcome in two treatments for adolescent anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2014;47:124-9.
  79. Wade TD, Allen K, Crosby RD et al. Outpatient therapy for adult anorexia nervosa: early weight gain trajectories and outcome. *Eur Eat Disord Rev* 2021;29:472-81.
  80. Riesco N, Agüera Z, Granero R et al. Other specified feeding or eating disorders (OSFED): clinical heterogeneity and cognitive-behavioral therapy outcome. *Eur Psychiatry* 2018;54:109-16.
  81. Ambwani S, Cardi V, Albano G et al. A multicenter audit of outpatient care for adult anorexia nervosa: symptom trajectory, service use, and evidence in support of “early stage” versus “severe and enduring” classification. *Int J Eat Disord* 2020;53:1337-48.
  82. 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.
  83. Allen KL, Mountford VA, Elwyn R et al. A framework for conceptualising early intervention for eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2023;31:320-34.
  84. Cannon M, Power E, Cotter D et al. Youth psychiatry: time for a new sub-specialty within psychiatry. *World Psychiatry* 2022;21:2-3.
  85. Malla A, Boksa P, Joobar R. Meeting the challenges of the new frontier of youth mental health care. *World Psychiatry* 2022;21:78-9.
  86. National Guideline Alliance (UK). Eating disorders: recognition and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017.
  87. Hayes SC, Hofmann SG. “Third-wave” cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process-based approach to intervention in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
  88. Gratz KL, Tull MT. A clinically useful conceptualization of emotion regulation grounded in functional contextualism and evolutionary theory. *World Psychiatry* 2022;21:460-1.
  89. Himmerich H, Lewis YD, Conti C et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry* 2023; doi: 10.1080/15622975.2023.2179663.
  90. Fornaro M, Solmi M, Perna G et al. Lisdexamfetamine in the treatment of moderate-to-severe binge eating disorder in adults: systematic review and exploratory meta-analysis of publicly available placebo-controlled, randomized clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1827-36.
  91. Himmerich H, Kan C, Au K et al. Pharmacological treatment of eating disorders, comorbid mental health problems, malnutrition and physical health consequences. *Pharmacol Ther* 2021;217:107667.
  92. Jones EJ, Egan SJ, Howell JA et al. An examination of the transdiagnostic cognitive-behavioural model of eating disorders in adolescents. *Eat Behav* 2020;39:101445.
  93. Arnold S, Wiese A, Zaid S et al. Lifetime prevalence and clinical correlates of nonsuicidal self-injury in youth inpatients with eating disorders: a retrospective chart review. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2022;16:17.
  94. Lieslehto J, Tiihonen J, Lähteenvuo M et al. Association of pharmacological treatments and real-world outcomes in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2023;147:603-13.
  95. Stoffers-Winterling JM, Storebø OJ, Kongerslev MT et al. Psychotherapies for borderline personality disorder: a focused systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2022;221:538-52.
  96. O'Brien KM, Vincent NK. Psychiatric comorbidity in anorexia and bulimia nervosa: nature, prevalence, and causal relationships. *Clin Psychol Rev* 2003;23:57-74.
  97. Fornaro M, Daray FM, Hunter F et al. The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and viceversa: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;280:409-31.
  98. Ayton A, Ibrahim A. Does UK medical education provide doctors with sufficient skills and knowledge to manage patients with eating disorders safely? *Postgrad Med J* 2018;94:374-80.
  99. McNicholas F, O'Connor C, O'Hara L et al. Stigma and treatment of eating disorders in Ireland: healthcare professionals' knowledge and attitudes. *Ir J Psychol Med* 2016;33:21-31.
  100. Guy J, Bould H, Lewis G et al. Stigmatising views towards individuals with eating disorders: trends and associations from 1998 to 2008 using a repeated cross-sectional design. *Br J Psychiatry* 2022;220:272-8.
  101. Bullivant B, Rhydderch S, Griffiths S et al. Eating disorders “mental health literacy”: a scoping review. *J Ment Health* 2020;29:336-49.
  102. Broomfield C, Rhodes P, Touyz S. How and why does the disease progress? A qualitative investigation of the transition into long-standing anorexia nervosa. *J Eat Disord* 2021;9:103.
  103. Mitchison D, Hay P, Slewa-Young S et al. The changing demographic profile of eating disorder behaviors in the community. *BMC Public Health* 2014;14:943.
  104. Gorrell S, Murray SB. Eating disorders in males. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2019;28:641-51.
  105. de Vos JA, LaMarre A, Radstaak M et al. Identifying fundamental criteria for eating disorder recovery: a systematic review and qualitative meta-analysis. *J Eat Disord* 2017;5:34.
  106. Murray SB, Nagata JM, Griffiths S et al. The enigma of male eating disorders: a critical review and synthesis. *Clin Psychol Rev* 2017;57:1-11.
  107. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
  108. van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry* 2021;34:515-24.
  109. Meneguzzo P, Collantoni E, Gallicchio D et al. Eating disorders symptoms in sexual minority women: a systematic review. *Eur Eat Disord Rev* 2018;26:275-92.
  110. Sonnevile KR, Lipson SK. Disparities in eating disorder diagnosis and treatment according to weight status, race/ethnicity, socioeconomic background, and sex among college students. *Int J Eat Disord* 2018;51:518-26.
  111. Becker AE, Franko DL, Speck A et al. Ethnicity and differential access to care for eating disorder symptoms. *Int J Eat Disord* 2003;33:205-12.
  112. Gorrell S, Hail L, Reilly EE. Predictors of treatment outcome in eating disorders: a roadmap to inform future research efforts. *Curr Psychiatry Rep* 2023;25:213-22.

DOI:10.1002/wps.21182

# Evidencia actual sobre la eficacia de las aplicaciones de salud mental para teléfonos inteligentes sobre los síntomas de depresión y ansiedad. Un metaanálisis de 176 ensayos controlados aleatorizados

Jake Linardon<sup>1,2</sup>, John Torous<sup>3</sup>, Joseph Firth<sup>4,5</sup>, Pim Cuijpers<sup>6,7</sup>, Mariel Messer<sup>1</sup>, Matthew Fuller-Tyszkiewicz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Psychology, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; <sup>2</sup>Center for Social and Early Emotional Development, Deakin University, Burwood, VIC, Australia; <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; <sup>4</sup>Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>5</sup>Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; <sup>6</sup>Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; <sup>7</sup>International Institute for Psychotherapy, Babeş-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

*La atención de salud mental disponible para la depresión y la ansiedad ha experimentado recientemente una importante revolución tecnológica, con un creciente interés hacia el potencial de las apps para teléfonos inteligentes como herramienta escalable para tratar estas afecciones. Desde que el último metaanálisis exhaustivo de 2019 estableciera efectos positivos aunque variables de las apps sobre los síntomas depresivos y de ansiedad, se han llevado a cabo más de 100 nuevos ensayos controlados aleatorizados (ECA). Se realizó un metaanálisis actualizado con los objetivos de proporcionar estimaciones más precisas de los efectos, cuantificar la capacidad de generalización a partir de esta base de evidencia y comprender si las principales características de las apps y los ensayos moderan las magnitudes de efecto. Se incluyeron 176 ECA cuyo objetivo era tratar los síntomas depresivos o de ansiedad. En general, las aplicaciones tuvieron efectos significativos aunque pequeños sobre los síntomas de depresión (N=33.567; g=0,28; p<0,001; número necesario a tratar, NNT=11,5) y ansiedad generalizada (N=22.394; g=0,26; p<0,001; NNT=12,4) en comparación con los grupos de control. Estos efectos fueron sólidos en diferentes seguimientos y después de eliminar ensayos con muestras pequeñas y con mayor riesgo de sesgo. Hubo menos variabilidad en las puntuaciones de los resultados en la prueba posterior en la aplicación en comparación con las condiciones de control (razón de varianza, RoV=-0,14; IC 95%: -0,24 a -0,05 para los síntomas depresivos; RoV=-0,21; IC 95%: -0,31 a -0,12 para los síntomas de ansiedad generalizada). Las magnitudes de efecto para la depresión fueron significativamente mayores cuando las aplicaciones incorporaban funciones de terapia cognitivo-conductual (TCC) o incluían tecnología chatbot. Las magnitudes de efecto para la ansiedad fueron significativamente mayores cuando los ensayos tenían la ansiedad generalizada como objetivo principal y administraban una aplicación de TCC o una aplicación con funciones de seguimiento del estado de ánimo. Se encontró evidencia de efectos moderados de las aplicaciones sobre los síntomas de ansiedad social (g=0,52) y obsesivo-compulsivos (g=0,51), un efecto pequeño sobre los síntomas de estrés postraumático (g=0,12), un efecto grande sobre los síntomas de acrofobia (g=0,90) y un efecto negativo no significativo sobre los síntomas de pánico (g=-0,12); aunque estos resultados deben considerarse con precaución, porque la mayoría de los ensayos tenían un alto riesgo de sesgo y se basaron en muestras de pequeño tamaño. Concluimos que las aplicaciones tienen efectos generales pequeños pero significativos sobre los síntomas de depresión y ansiedad generalizada, y que las características específicas de las aplicaciones, como la TCC o las funciones de seguimiento del estado de ánimo y la tecnología chatbot, se asocian con magnitudes de efecto mayores.*

**Palabras clave:** Aplicaciones (apps) para teléfonos inteligentes, depresión, ansiedad generalizada, ansiedad social, estrés postraumático, pánico, terapia cognitivo conductual, seguimiento del estado de ánimo, tecnología chatbot.

(Linardon J, Torous J, Firth J, Cuijpers P, Messer M, Fuller-Tyszkiewicz M. Current evidence on the efficacy of mental health smartphone apps for symptoms of depression and anxiety. A meta-analysis of 176 randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2024;23:139-149)

Los trastornos depresivos y de ansiedad son afecciones de salud mental frecuentes asociadas a una importante carga de morbilidad, considerables costes económicos, mortalidad prematura y graves deterioros de la calidad de vida de las personas afectadas y sus familiares<sup>1,2</sup>. Se necesitan tratamientos ampliamente accesibles para reducir estos impactos. Tanto las psicoterapias como las farmacoterapias pueden tratar eficazmente los síntomas de depresión y ansiedad<sup>3-7</sup>. Sin embargo, existen muchas barreras que impiden que las personas accedan a estas formas tradicionales de tratamiento, como la disponibilidad limitada de psiquiatras y psicólogos formados, el elevado coste del tratamiento, el estigma asociado a la búsqueda de ayuda y los escasos conocimientos sobre salud mental<sup>8,9</sup>.

En las dos últimas décadas, la atención de salud mental disponible para la depresión y la ansiedad ha experimentado una importante revolución tecnológica. Los componentes empíricamente validados de las intervenciones psicológicas que antes se proporcionaban únicamente en persona se han trasladado ahora a herramientas digitales de bajo coste, privadas y escalables<sup>10,11</sup>.

Las aplicaciones para teléfonos inteligentes (“apps”) son una forma de prestación de tratamiento digital que está recibiendo considerable atención. Los teléfonos inteligentes son una de las

innovaciones tecnológicas más rápidamente adoptadas en la historia reciente. Más de 6.500 millones de personas poseen un teléfono inteligente, que suelen consultar varias veces al día y tener siempre al alcance de la mano<sup>12</sup>. De este modo, se puede acceder en cualquier momento y lugar a los contenidos terapéuticos ofrecidos a través de una aplicación, lo que permite a los usuarios poner en práctica las habilidades terapéuticas críticas necesarias para prevenir la aparición o agravamiento de síntomas en momentos de necesidad<sup>8</sup>. Los sistemas de monitorización digital y los complejos algoritmos de aprendizaje automático también permiten actualizar periódicamente el contenido del tratamiento y personalizarlo según las necesidades del usuario a partir de los datos recopilados de forma pasiva (p. ej., coordenadas del sistema de posicionamiento global para inferir determinantes sociales de la salud) y activa (p. ej., seguimiento de síntomas)<sup>13,14</sup>.

El potencial de las apps para tratar los síntomas de depresión y ansiedad despierta un interés creciente entre pacientes, clínicos, empresas tecnológicas y reguladores sanitarios. Sin embargo, existen riesgos asociados a las apps para la depresión y la ansiedad, como la violación de la privacidad; el posible fácil acceso a contenidos ineficaces, inexactos o potencialmente dañinos<sup>15,16</sup>; las bajas

tasas de compromiso<sup>17,18</sup>, y la exclusión del potencial ingrediente terapéutico que representa la relación personal entre un profesional clínico y un paciente. Todo ello, unido al hecho de que las apps de salud mental para la depresión y ansiedad son algunas de las categorías de apps de salud más ofrecidas y descargadas públicamente<sup>19,20</sup>, genera el deber de proporcionar al público información actualizada sobre la base de evidencia que respalda su uso<sup>21</sup>.

En un metaanálisis de 2019, Linardon et al<sup>13</sup> hallaron que las apps superaban a las condiciones de control en la reducción de los síntomas de depresión ( $g=0,28$ ) y ansiedad generalizada ( $g=0,30$ ) basándose en 41 y 28 ensayos, respectivamente. Este metaanálisis también mostró evidencia temprana de la eficacia de las apps en los síntomas de ansiedad social, pero no en los de estrés post-traumático o pánico ( $\leq 6$  ensayos). Se observó heterogeneidad en la eficacia, aunque se identificaron pocos modificadores sólidos del efecto, lo que quizás refleja el número relativamente bajo de ensayos disponibles<sup>22</sup> y el enfoque en los efectos moderadores univariantes en lugar de modelos moderadores multivariantes más complejos.

La investigación para evaluar apps de salud mental sobre síntomas depresivos y de ansiedad está creciendo exponencialmente, lo que ofrece una mayor oportunidad para explorar si las recientes innovaciones en salud digital han promovido una mayor eficacia, y para examinar los efectos individuales y combinados de los moderadores sobre la eficacia del tratamiento. Desde 2019, se han publicado más de 100 ensayos controlados aleatorizados (ECA), algunos de los cuales incluyen muestras de gran tamaño, utilizan condiciones de comparación creíbles y tienen un menor riesgo de sesgo. Cada uno de estos elementos se había planteado como características críticas ausentes en este campo según las conclusiones extraídas por los autores de metaanálisis anteriores<sup>13,21,23</sup>. Además, el gran número de ensayos disponibles permite ahora un análisis más preciso, complejo y con la potencia adecuada de aquellas características de la aplicación y del ensayo que puedan estar asociadas con las magnitudes del efecto.

A la luz de las limitaciones de revisiones anteriores, y con cada vez mayor interés por la investigación sobre apps de salud mental, se llevó a cabo un metaanálisis actualizado de los efectos de las apps de salud mental sobre los síntomas de depresión y ansiedad. Además de la agrupación típica de diferencias de medias entre las condiciones de intervención y control, también se exploraron las diferencias grupales en la variabilidad de los resultados, como medio para medir la potencial generalización de los efectos de estas apps. Como se ha argumentado recientemente<sup>24,25</sup>, si una intervención tiene un efecto variable en los participantes, puede observarse una mayor variabilidad en torno a la media posterior a la prueba para el grupo de intervención en relación con el grupo de control. Por último, a la luz de la evidente heterogeneidad de las magnitudes de efecto de revisiones anteriores<sup>13,21</sup>, se intentó identificar moderadores (específicamente, características principales de la aplicación, población de estudio y diseño del ensayo) que pueden explicar magnitudes de efecto mayores o menores que el promedio agrupado.

Además, este metaanálisis pretendía ir más allá del examen de los moderadores individuales, para evaluar también -por primera vez- las posibles combinaciones e interacciones entre las variables moderadoras preseleccionadas<sup>26</sup>. Esto ayudará a arrojar nueva luz sobre los contextos en que los componentes específicos de la intervención pueden ser más eficaces, y caracterizar mejor los subgrupos de individuos que responden particularmente bien a las apps de salud mental.

## MÉTODOS

### Identificación y selección de ensayos

Esta revisión se llevó a cabo de acuerdo con las pautas de Elementos de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA)<sup>27</sup>, y se adhirió a un protocolo prerregistrado (CRD42023437664). Se realizaron búsquedas (última actualización en junio de 2023) en las bases de datos online de Medline, PsycINFO, Web of Science y ProQuest Database for Dissertations combinando términos clave relacionados con teléfonos inteligentes, ECA y ansiedad o depresión (ver la estrategia de búsqueda completa en la información complementaria). También se realizaron búsquedas manuales en revisiones relevantes<sup>13,14,21</sup> y en las listas de referencias de los estudios incluidos para identificar cualquier ensayo potencialmente elegible no incluido en la búsqueda primaria.

Se incluyeron los ECA que evaluaron los efectos de una aplicación de salud mental independiente basada en teléfonos inteligentes frente a una condición de control (p. ej., lista de espera, placebo, recursos de información) o una comparación activa (p. ej., tratamiento presencial) para los síntomas de depresión o ansiedad. Los ensayos en los que se realizó una sesión psicoeducativa o informativa antes de la entrega del programa de la aplicación fueron elegibles para su inclusión. Se excluyeron los programas combinados basados en la web y en apps, así como las apps no centradas -única o parcialmente- en la salud mental (p. ej., apps para bajar de peso o hacer dieta). Se excluyeron las intervenciones basadas únicamente en mensajes de texto. También se excluyeron los tratamientos complementarios, como cuando las apps se incorporaban a un programa de psicoterapia presencial más amplio. Sin embargo, se incluyeron brazos del ensayo compuestos por una aplicación de salud mental más la atención habitual, siempre que el componente de atención habitual no consistiera en un programa de tratamiento psicológico estructurado (p. ej., se permitieron ensayos de pacientes con una afección médica que continuaban con su atención habitual). Fueron elegibles para su inclusión tanto ensayos publicados como no publicados. Si un estudio no incluía datos para el cálculo de la magnitud de efecto, se contactó con los autores y se excluyó el estudio si no proporcionaban los datos.

### Evaluación de calidad y extracción de datos

Se utilizaron los criterios de la herramienta Riesgo de Sesgo de la Colaboración Cochrane<sup>28</sup> para evaluar el riesgo de sesgo. Estos criterios incluyen generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de los participantes o del personal, cegamiento de la evaluación de resultados e integridad de los datos de los resultados. Cada dominio se calificó como de alto riesgo, bajo riesgo o poco claro. El sesgo de selección se calificó como de bajo riesgo si había un componente aleatorio en la generación de la secuencia de asignación. La ocultación de la asignación se calificó como de bajo riesgo cuando se indicaba explícitamente un método claro que impedía prever la asignación al grupo antes o durante la inscripción. El cegamiento de los participantes se calificó como de bajo riesgo cuando el ensayo incorporaba una condición de comparación que impedía a los participantes saber si estaban asignados a la condición experimental o a la de control (p. ej., una aplicación placebo o una intervención que pretende ser terapéutica). El cegamiento de los evaluadores de resultados se



calificó como de bajo riesgo si se tomaron las medidas adecuadas para ocultar la pertenencia de los participantes al grupo, o si las medidas de resultado fueron autoinformadas, lo que no implica contacto directo con el investigador. La integridad de los datos de resultados se consideró de bajo riesgo si los autores del ensayo incluían a todos los participantes aleatorizados en sus análisis (es decir, si respetaban el principio de intención de tratar).

También se extrajeron varias características relativas al estudio (año, autor, tamaño de la muestra), participantes (grupo objetivo, criterios de selección), intervención de la aplicación (orientación, objetivo principal, características clave, prescripción de guía humana), comparación (tipo de condición de control) y evaluación de resultados (herramienta utilizada, duración evaluada, primaria vs. secundaria). Dos investigadores realizaron la extracción de datos y cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso.

## Metaanálisis

Los análisis se llevaron a cabo utilizando Comprehensive Meta-Analysis Version 3.029 para las estimaciones de la magnitud de efecto de diferencias de medias entre grupos y análisis de subgrupos univariantes, y R para comparar la variabilidad entre los grupos de intervención y de control y para sondear las interacciones entre moderadores. Para cada comparación de medias entre la intervención de la aplicación y la condición de control, la magnitud de efecto se calculó dividiendo la diferencia entre las medias de ambos grupos en la prueba posterior por la desviación estándar agrupada. Se utilizó la *g* de Hedges en lugar de la *d* de Cohen para corregir el sesgo de muestras pequeñas<sup>30</sup>. Si no se informaron las medias y las desviaciones estándar, las magnitudes de efecto se calcularon utilizando las puntuaciones de cambio u otras estadísticas informadas (valores de *t* o *p* para las comparaciones de grupos). Para calcular la magnitud de efecto agrupada, la magnitud de efecto de cada estudio se ponderó por su varianza inversa. Si se utilizaron múltiples medidas de una determinada variable de resultado, se calculó la media de las magnitudes de efecto para cada medida dentro del estudio, antes de agrupar las magnitudes de efecto<sup>29</sup>. Una *g* positiva indica que la condición de la aplicación logró una mayor reducción de los síntomas que la condición de comparación. Las magnitudes de efecto de 0,8 se interpretaron como grandes, las de 0,5 como moderadas y las de 0,2 como pequeñas<sup>31</sup>. En el protocolo habíamos establecido que realizaríamos metaanálisis sobre las tasas de remisión, recuperación y cambio fiable. Sin embargo, debido a que estos resultados fueron raramente informados (<10% de los ensayos elegibles) y de manera inconsistente, no pudimos realizar estos análisis.

Se llevó a cabo un metaanálisis de las diferencias en la variabilidad en la prueba posterior para los grupos de la aplicación y control, ya que indica si los efectos de la intervención son razonablemente uniformes. Si las estimaciones de variabilidad para el grupo de la aplicación son comparables o menores que las encontradas para el grupo de control, se sugiere que la intervención puede tener un buen potencial de generalización. Por el contrario, una mayor variabilidad para el grupo de la aplicación sugiere que los efectos pueden estar limitados a un subconjunto de participantes<sup>24</sup>. Realizamos esta comparación de las estimaciones de variabilidad derivando una estimación transformada logarítmicamente de la relación entre la varianza del grupo de la aplicación y la varianza del grupo de control en los resultados posteriores a la prueba<sup>24</sup>. Se probaron formas alternativas de cuantificar las diferencias en la variabilidad<sup>24</sup> para comprobar la solidez de nuestros resultados ini-

ciales. La importancia y la dirección de las diferencias de varianza entre grupos siguieron siendo las mismas independientemente de la operacionalización utilizada.

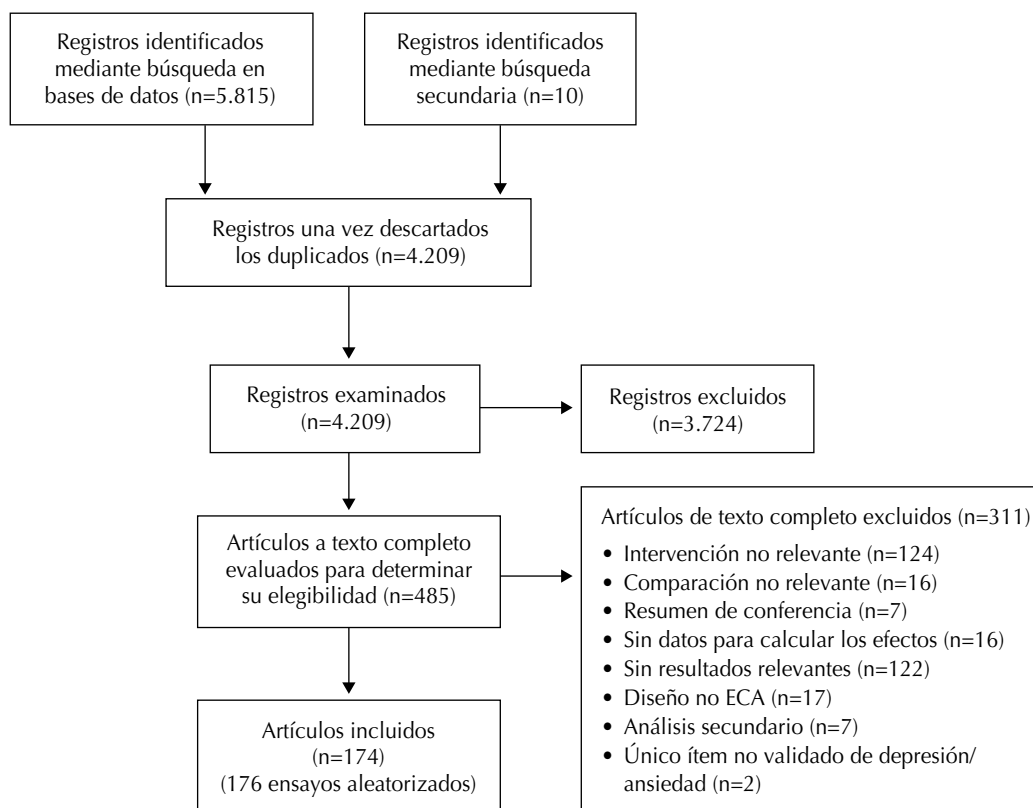
También se realizaron otros análisis de sensibilidad para evaluar si los anteriores criterios de valoración principales eran sólidos. Se volvieron a calcular los efectos agrupados al restringir los análisis a: a) ensayos con menor riesgo de sesgo (definidos como aquellos que cumplían 4 o 5 criterios de calidad); b) ensayos con muestras más grandes (definidos como 75 o más participantes aleatorizados por condición); c) ensayos que entregaban una app que estaba explícitamente diseñada para abordar los síntomas de depresión o ansiedad, o cuando la depresión o la ansiedad se declaraban como resultado primario; d) el efecto más pequeño y más grande en cada estudio, si se utilizaban múltiples condiciones (para mantener la independencia estadística); y e) diferentes duraciones posteriores a la prueba (1-4 semanas, 5-12 semanas, o 13 o más semanas). También se agruparon los efectos excluyendo los valores atípicos mediante el enfoque de intervalos de confianza (IC) no solapados, en el que un estudio se define como atípico cuando el IC 95% de la magnitud de efecto no se solapa con el IC 95% de la magnitud de efecto agrupada<sup>32</sup>. El sesgo de los estudios pequeños también se examinó mediante el método de recorte y relleno<sup>33</sup>.

Las estimaciones de la magnitud de efecto entre grupos se complementaron con estimaciones del número necesario a tratar (NNT), para transmitir el impacto práctico de la media ponderada de los efectos de la intervención. NNT indica el número de participantes adicionales del grupo de intervención que sería necesario tratar para observar un participante que muestre un cambio positivo de los síntomas en relación con el grupo de control<sup>34</sup>.

También se calculó la tasa media ponderada de abandono de las condiciones de la aplicación de los ensayos incluidos. Se definió como la proporción de participantes asignados a la condición de la aplicación que no completaron la evaluación posterior a la prueba, dividida entre el número total de participantes aleatorizados a esa condición. Las tasas de eventos calculadas mediante Comprehensive Meta-Analysis se convirtieron en porcentajes para facilitar la lectura.

Dado que se esperaba una heterogeneidad considerable entre los estudios, se emplearon modelos de efectos aleatorios para todos los análisis<sup>29</sup>. La heterogeneidad se examinó calculando el estadístico  $I^2$ , que cuantifica la heterogeneidad revelada por el estadístico  $Q$  e informa de cuánta varianza general (0-100%) se atribuye a la varianza entre estudios<sup>35</sup>. Se realizó una serie de análisis de subgrupos univariantes, examinando los efectos de la intervención según características principales de los participantes, características de la aplicación y ensayos (ver también información complementaria). Los análisis de subgrupos se realizaron según un modelo de efectos mixtos<sup>29</sup>.

Por último, reconociendo que los determinantes de la magnitud de efecto pueden interactuar de formas complejas que no se captan adecuadamente mediante técnicas de análisis de subgrupos univariantes, evaluamos los efectos interactivos de los moderadores sobre las estimaciones del efecto mediante el método meta-CART<sup>26</sup>. Este toma una lista de moderadores potenciales y busca dividir las puntuaciones en una variable de resultado clave (en este caso, tamaño del efecto de cada ensayo) de acuerdo con las combinaciones de estos moderadores que maximizan las diferencias entre grupos en el resultado al tiempo que minimizan la varianza dentro del grupo. Este proceso de partición continúa hasta que el conjunto de tamaños de efecto no puede mejorarse significativamente mediante una nueva división en subgrupos. Se utilizó la



**Figura 1** Diagrama de flujo PRISMA. ECA, ensayo controlado aleatorizado.

validación cruzada 10 veces y modelos de efectos aleatorios, dadas las expectativas de múltiples fuentes de variabilidad por tamaño del efecto en el análisis. Investigaciones anteriores<sup>36</sup> sugieren que el enfoque meta-CART tiene buena potencia para detectar la interacción entre moderadores potenciales en los casos en que hay al menos 80 estimaciones en la muestra, una condición que se cumple en la presente revisión.

## RESULTADOS

### Características del estudio

La Figura 1 presenta un diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. Un total de 176 ECA de 174 artículos cumplieron todos los criterios de inclusión (ver características de cada estudio en la información complementaria). Más de dos tercios de los ensayos elegibles (67%) se realizaron entre 2020 y 2023. Muchos ensayos (43%) reclutaron una muestra de conveniencia no seleccionada, mientras que un número más pequeño reclutó personas con depresión o ansiedad generalizada, ya sea que cumplieran con los criterios diagnósticos (6%) o que obtuvieran una puntuación por encima de un punto de corte en una medida validada (26%). Unos pocos ensayos reclutaron participantes con estrés postraumático, ansiedad social, síntomas obsesivo-compulsivos o de pánico (10%).

Casi la mitad de las apps suministradas (48%) se basaban en principios de terapia cognitivo-conductual (TCC); el número de apps basadas en atención plena (mindfulness) (21%) o entrenamiento cognitivo (10%) era menor. Un tercio de las apps (34%) tenía funciones de control del estado de ánimo, mientras que solo

el 5% incorporaba tecnología chatbot. El 14% de las apps ofrecían orientación humana.

La mayoría de los ensayos proporcionaron un control inactivo (60%), compuesto por una lista de espera, solo evaluación o recursos de información. Menos ensayos (23%) proporcionaron un control con placebo (p. ej., aplicación no terapéutica, evaluaciones ecológicas momentáneas) que intentó controlar el tiempo, la atención o las expectativas de los participantes. La atención habitual se administró en el 11% de los ensayos. Solo 10 ensayos utilizaron una comparación psicológica activa, como sesiones de tratamiento presenciales o un programa basado en la web. La mayoría de los ensayos realizaron un seguimiento a corto plazo de 1-4 (56%) o 5-12 (40%) semanas.

El riesgo de sesgo también varió. Todos los ensayos utilizaron una medida de autoinforme de la depresión o ansiedad; el 70% cumplió los criterios de generación adecuada de secuencias; el 25% cumplió los criterios de ocultación adecuada de la asignación; el 26% cumplió los criterios de cegamiento suficiente de los participantes a las condiciones del estudio, y el 62% informó del uso de análisis por intención de tratar. Pocos ensayos (6%) cumplieron los 5 criterios, el 21% cumplió 4 criterios, el 32% cumplió 3 criterios, el 31% cumplió 2 criterios y el 8% solo cumplió un criterio.

### Efectos sobre los síntomas depresivos

#### *Apps vs. condiciones de control*

La magnitud del efecto combinado para las 181 comparaciones entre apps (N=16.569) y condiciones de control (N=17.007) sobre

**Tabla 1** Metaanálisis sobre los efectos de las apps en los síntomas de depresión y ansiedad generalizada.

Análisis	Síntomas depresivos					Síntomas de ansiedad generalizada				
	n	g (IC 95%)	p	I <sup>2</sup>	NNT	n	g (IC 95%)	p	I <sup>2</sup>	NNT
Apps vs. condiciones de control	181	0,28 (0,23-0,33)	<0,001	72%	11,5	150	0,26 (0,21-0,31)	<0,001	64%	12,4
Solo ensayos con menor riesgo de sesgo	48	0,32 (0,23-0,40)	<0,001	80%	9,9	35	0,25 (0,18-0,33)	<0,001	49%	12,9
Eliminados los ensayos con muestras pequeñas	60	0,22 (0,15-0,28)	<0,001	79%	14,9	47	0,22 (0,16-0,28)	<0,001	67%	14,9
Objetivo o resultado primario de la intervención	60	0,38 (0,28-0,48)	<0,001	84%	8,1	45	0,20 (0,13-0,28)	<0,001	53%	16,5
Valores atípicos eliminados	147	0,25 (0,21-0,28)	<0,001	24%	12,9	131	0,23 (0,20-0,27)	<0,001	16%	14,2
Un efecto por estudio (el más pequeño)	145	0,27 (0,22-0,32)	<0,001	73%	11,9	121	0,25 (0,20-0,31)	<0,001	69%	12,9
Un efecto por estudio (el mayor)	146	0,31 (0,25-0,35)	<0,001	75%	10,2	121	0,29 (0,24-0,35)	<0,001	68%	11,0
Procedimiento de recorte y relleno	177	0,29 (0,24-0,33)	–	75%	11,0	148	0,26 (0,21-0,31)	–	64%	12,4
Duración del seguimiento										
1-4 semanas	102	0,23 (0,17-0,29)	<0,001	65%	14,2	95	0,21 (0,16-0,26)	<0,001	53%	15,6
5-12 semanas	76	0,35 (0,27-0,43)	<0,001	70%	8,9	54	0,34 (0,24-0,44)	<0,001	74%	9,2
≥13 semanas	3	0,29 (-0,17 a 0,76)	0,214	87%	11,0	1	0,29 (-0,13 a 0,73)	0,180	0%	11,0
Apps vs. comparaciones activas	8	-0,08 (-0,25 a 0,08)	0,340	0%	–	6	0,11 (-0,24 a 0,47)	0,537	64%	31,0
Solo comparador presencial	5	-0,12 (-0,35 a 0,09)	0,257	0%	–	5	0,16 (-0,25 a 0,59)	0,441	65%	20,9
Solo comparador basado en la web	3	-0,01 (-0,31 a 0,29)	0,962	16%	–	1	-0,11 (-0,52 a 0,29)	0,575	0%	–

n, número de comparaciones; NNT, número necesario a tratar.

los síntomas de depresión fue  $g=0,28$  (IC 95%: 0,23-0,33;  $p<0,001$ ;  $I^2=72\%$ ; IC 95%: 67-75), correspondiente a un NNT de 11,5 (Tabla 1). La estimación agrupada para los análisis de la razón de varianza (RoV) fue de -0,14 (IC 95%: -0,24 a -0,05), lo que indica una menor varianza en las puntuaciones de los resultados posteriores a la prueba para el grupo de intervención con la aplicación en relación con el grupo de control. Sin embargo, la heterogeneidad fue alta para las diferencias en la varianza ( $I^2=78\%$ ), lo que sugiere efectos variables de las intervenciones con apps.

Los análisis de sensibilidad apoyaron los principales hallazgos (Tabla 1). La magnitud del efecto combinado fue similar cuando se restringieron los análisis a los ensayos con menor riesgo de sesgo y muestras más grandes; cuando se ajustó el sesgo de estudios pequeños según el procedimiento de recortar y rellenar; cuando se limitó a los ensayos en los que la depresión era el objetivo o resultado primario de la intervención; y con diferentes duraciones de seguimiento. Al excluir los valores atípicos, la magnitud del efecto combinada también fue similar y la heterogeneidad disminuyó sustancialmente. En los análisis de sensibilidad, la heterogeneidad fue alta para las diferencias en la varianza, lo que sugiere además efectos variables de las intervenciones de apps (ver información complementaria).

La Tabla 2 presenta los resultados de los análisis de subgrupos univariantes. Las magnitudes de efecto para la depresión fueron significativamente mayores cuando los ensayos utilizaron un grupo de control inactivo (en relación con el placebo o la atención habitual), estudiaron una muestra preseleccionada (en relación con una muestra no seleccionada), administraron una aplicación de TCC (en relación con una aplicación sin TCC) y entregaron una aplicación que contenía tecnología chatbot (en relación con ninguna tecnología chatbot).

Se volvieron a calcular los análisis de subgrupos univariantes solo entre los ensayos en los que la depresión era el objetivo o resultado principal de la intervención (Tabla 3). En estos análisis

exploratorios, surgieron los mismos efectos de subgrupo, con una excepción: los ensayos que incluyeron una aplicación de mindfulness produjeron magnitudes de efecto significativamente menores que los que no incluyeron una aplicación de mindfulness.

Los análisis con meta-CART identificaron cinco características clave de los ensayos (muestra preseleccionada, tamaño de la muestra, grupo de control, diagnóstico psiquiátrico y entrega de una aplicación de entrenamiento cognitivo) que caracterizaban a los subgrupos con estimaciones del efecto más altas o más bajas para las diferencias medias que para la muestra en general. La muestra de estimaciones de la magnitud de efecto para la depresión se dividió primero en función de si la muestra había sido preseleccionada. Las estimaciones del efecto de las muestras que no fueron preseleccionadas ( $g=0,22$ ; IC 95%: 0,18-0,27;  $n=136$ ) no pudieron dividirse en más subgrupos. Las magnitudes de efecto de los ensayos que incluían muestras preseleccionadas se dividieron además en subgrupos que reflejaban: a) ensayos con muestras más grandes ( $\geq 75$  por condición) más grupos de control con placebo ( $g=0,06$ ; IC 95%: -0,14 a 0,25;  $n=6$ ); b) ensayos con muestras más grandes más grupos de control inactivos ( $g=0,54$ ; IC 95%: 0,35-0,74;  $n=6$ ); c) ensayos con muestras más pequeñas más muestras con diagnóstico psiquiátrico ( $g=0,14$ ; IC 95%: -0,19 a 0,47;  $n=4$ ); d) ensayos con muestras más pequeñas más muestras sin diagnóstico psiquiátrico además de apps no centradas en el entrenamiento cognitivo ( $g=0,59$ ; IC 95%: -0,46 a 0,72;  $n=26$ ); y e) ensayos con muestras más pequeñas más muestras sin diagnóstico psiquiátrico más app de entrenamiento cognitivo ( $g=1,16$ ; IC 95%: 0,73-1,60;  $n=3$ ) (ver también información complementaria).

### Apps vs. intervenciones activas

El tamaño del efecto combinado para las 8 comparaciones entre apps e intervenciones activas fue  $g=-0,08$  (IC 95%: -0,25 a 0,08;

**Tabla 2** Análisis de subgrupo de todos los ensayos disponibles.

Análisis	Síntomas depresivos					Síntomas de ansiedad generalizada				
	n	g (IC 95%)	I <sup>2</sup>	NNT	p	n	g (IC 95%)	I <sup>2</sup>	NNT	p
Grupo de control					0,003					0,216
Inactivo	112	0,33 (0,27-0,39)	68%	9,5		96	0,28 (0,23-0,33)	48%	11,4	
Placebo	49	0,19 (0,11-0,27)	70%	17,4		38	0,19 (0,11-0,28)	55%	17,4	
Cuidado habitual	20	0,18 (0,07-0,27)	49%	18,4		16	0,32 (0,09-0,54)	88%	9,2	
Muestra					<0,001					0,080
Preseleccionada	45	0,52 (0,38-0,65)	88%	5,2		32	0,35 (0,23-0,46)	62%	8,9	
No seleccionada	136	0,21 (0,17-0,26)	56%	15,6		118	0,24 (0,18-0,29)	64%	13,5	
Diagnóstico psiquiátrico					0,669					0,068
Sí	14	0,23 (0,05-0,40)	60%	14,2		10	0,41 (0,24-0,58)	35%	7,5	
No	167	0,28 (0,23-0,33)	73%	11,4		140	0,25 (0,20-0,30)	65%	12,9	
Aplicación de TCC					0,003					0,147
Sí	86	0,35 (0,28-0,42)	79%	8,9		59	0,30 (0,24-0,36)	46%	10,6	
No	95	0,21 (0,15-0,27)	59%	15,6		91	0,23 (0,16-0,30)	69%	14,2	
Aplicación mindfulness					0,549					0,258
Sí	43	0,26 (0,19-0,33)	45%	12,4		45	0,23 (0,15-0,30)	46%	14,2	
No	138	0,29 (0,23-0,34)	75%	11,0		105	0,28 (0,22-0,35)	68%	11,4	
Aplicación de entrenamiento cognitivo					0,238					0,370
Sí	21	0,18 (0,02-0,35)	66%	18,4		18	0,20 (0,07-0,33)	39%	16,5	
No	160	0,29 (0,24-0,34)	73%	11,0		132	0,26 (0,21-0,31)	65%	12,4	
Funciones de seguimiento del estado de ánimo					0,257					0,369
Sí	65	0,24 (0,19-0,30)	44%	13,5		51	0,23 (0,17-0,29)	33%	14,2	
No/No informado	116	0,29 (0,23-0,36)	78%	11,0		99	0,27 (0,20-0,34)	71%	11,9	
Función chatbot					0,009					0,258
Sí	12	0,53 (0,33-0,74)	61%	5,6		10	0,18 (0,06-0,31)	0%	18,4	
No/No informado	169	0,26 (0,21-0,31)	72%	12,4		140	0,26 (0,21-0,32)	66%	12,4	
Ofrece orientación humana					0,936					0,477
Sí	27	0,29 (0,13-0,46)	65%	11,0		18	0,37 (0,03-0,71)	88%	8,4	
No/No informado	154	0,28 (0,23-0,32)	73%	11,4		132	0,24 (0,20-0,29)	52%	13,5	

n, número de comparaciones; NNT, número necesario a tratar, TCC - terapia cognitivo-conductual.

$p=0,340$ ). La magnitud del efecto fue  $g=-0,12$  (IC 95%:  $-0,35$  a  $0,09$ ;  $p=0,257$ ) cuando se restringieron los análisis a comparaciones con tratamientos presenciales y  $g=-0,01$  (IC 95%:  $-0,31$  a  $0,29$ ;  $p=0,962$ ) cuando se restringieron los análisis a comparaciones con intervenciones basadas en la web, aunque el número de estudios en estos análisis fue bajo (Tabla 1).

## Efectos sobre los síntomas de ansiedad generalizada

### *Apps vs. condiciones de control*

El tamaño del efecto combinado para las 150 comparaciones entre apps ( $N=10.972$ ) y condiciones de control ( $N=11.422$ ) sobre los síntomas de ansiedad generalizada fue  $g=0,26$  (IC 95%:  $0,21-0,31$ ;  $p<0,001$ ;  $I^2=64%$ ; IC 95%: 57-69), correspondiente a un NNT

de 12,4 (Tabla 1). La estimación del RoV agrupado fue de  $-0,21$  (IC 95%:  $-0,31$  a  $-0,12$ ), lo que indica una menor varianza en las puntuaciones de los resultados posteriores a la prueba para el grupo de la aplicación en relación con el grupo de control. Sin embargo, la heterogeneidad fue alta para las diferencias en la varianza ( $I^2=75%$ ), sugiriendo una eficacia variable de las intervenciones con apps. Los efectos fueron similares en los amplios análisis de sensibilidad informados en la Tabla 1.

En los análisis de subgrupos univariantes de todos los ensayos disponibles que informaron la ansiedad generalizada como resultado, no se encontraron efectos de moderación significativos (Tabla 2). Sin embargo, al restringir estos análisis a los ensayos en los que la ansiedad generalizada era el objetivo principal, surgieron varios efectos de moderación univariantes: los ensayos que utilizaron un control inactivo (en relación con el placebo o la atención habitual), preseleccionaron a los participantes para los

**Tabla 3** Análisis *post-hoc* de subgrupo en ensayos en los que la depresión o la ansiedad generalizada fueron el objetivo o resultado primario de la intervención.

Análisis	Síntomas depresivos					Síntomas de ansiedad generalizada				
	n	g (IC 95%)	I <sup>2</sup>	NNT	p	n	g (IC 95%)	I <sup>2</sup>	NNT	p
Grupo de control					0,005					0,050
Inactivo	29	0,56 (0,37-0,74)	82%	5,2		25	0,30 (0,18-0,41)	47%	10,6	
Placebo	21	0,30 (0,16-0,44)	82%	10,6		15	0,12 (0,02-0,21)	32%	28,3	
Cuidado habitual	10	0,16 (0,01-0,31)	67%	20,9		5 0,11	(-0,10 to 0,33)	72%	31,0	
Muestra					<0,001					<0,001
Preseleccionada	40	0,55 (0,40-0,70)	88%	5,4		24	0,34 (0,22-0,47)	61%	9,2	
No seleccionada	20	0,12 (0,04-0,21)	35%	28,3		21	0,09 (0,03-0,15)	0%	38,2	
Diagnóstico psiquiátrico					0,364					0,071
Sí	4	0,18 (-0,26 to 0,63)	67%	18,4		7	0,40 (0,16-0,64)	46%	7,7	
No	56	0,40 (0,29-0,50)	85%	7,7		38	0,17 (0,09-0,24)	46%	19,6	
Aplicación de TCC					0,041					0,029
Sí	40	0,46 (0,32-0,58)	87%	6,6		22	0,28 (0,18-0,38)	41%	11,4	
No	20	0,24 (0,09-0,40)	78%	13,5		23	0,12 (0,01-0,23)	52%	28,3	
Aplicación mindfulness					0,024					0,036
Sí	9	0,21 (0,07-0,35)	31%	15,6		9	0,07 (-0,06 a 0,21)	24%	49,5	
No	51	0,42 (0,31-0,53)	85%	7,3		36	0,24 (0,15-0,33)	56%	13,5	
Aplicación de entrenamiento cognitivo					0,218					0,016
Sí	4	0,85 (0,07-1,63)	83%	3,3		7 0,03	(-0,10 a 0,17)	52%	117,5	
No	56	0,35 (0,26-0,45)	83%	8,9		38	0,23 (0,15-0,31)	19%	14,2	
Funciones de seguimiento del estado de ánimo					0,327					0,033
Sí	26	0,33 (0,21-0,45)	65%	9,5		25	0,28 (0,18-0,37)	44%	11,4	
No/No informado	34	0,42 (0,27-0,57)	88%	7,3		20	0,12 (0,01-0,22)	52%	28,3	
Función chatbot					0,005					0,493
Sí	5	0,80 (0,50-1,10)	47%	3,5		5	0,21 (0,13-0,29)	0%	15,6	
No/No informado	55	0,34 (0,25-0,44)	84%	9,2		40	0,14 (-0,04 a 0,33)	56%	24,1	
Ofrece orientación humana					0,503					0,358
Sí	8	0,52 (0,11-0,92)	80%	5,7		3 0,45	(-0,10 a 1,01)	84%	6,7	
No/No informado	52	0,37 (0,27-0,47)	85%	8,4		42	0,19 (0,11-0,26)	47%	17,4	

n, número de comparaciones; NNT, número necesario a tratar; TCC, terapia cognitivo-conductual.

síntomas de ansiedad generalizada (en relación con una muestra no seleccionada), administraron una aplicación de TCC (en relación con una aplicación sin TCC) y proporcionaron una aplicación con funciones de monitorización del estado de ánimo que produjo magnitudes de efecto significativamente mayores en los síntomas de ansiedad generalizada. Por el contrario, los ensayos en los que se administró una aplicación de mindfulness o de entrenamiento cognitivo produjeron magnitudes de efecto significativamente menores en los síntomas de ansiedad generalizada (Tabla 3).

Los análisis de meta-CART identificaron tres moderadores clave (preselección, si la ansiedad generalizada era el objetivo/resultado principal y apps con funciones de monitorización del estado de ánimo) que caracterizaron a los subgrupos con estimaciones del efecto más altas o más bajas de las diferencias medias que para la muestra en general. La muestra de estimaciones de la

magnitud de efecto se dividió en primer lugar en función de si la muestra había sido preseleccionada. Para muestras preseleccionadas, las estimaciones del efecto se dividieron además en función de si la aplicación incluía funciones de control del estado de ánimo ( $g=0,54$ ; IC 95%: 0,36-0,27;  $n=12$ ) o no ( $g=0,26$ ; IC 95%: 0,13,-0,39;  $n=20$ ). Para las muestras que no fueron preseleccionadas, las estimaciones del efecto se dividieron en función de si la ansiedad era el objetivo/resultado principal ( $g=0,08$ ; IC 95%: -0,05 a 0,19;  $n=21$ ) o no ( $g=0,28$ ; IC 95%: 0,22-0,34;  $n=97$ ) (ver también información complementaria).

### Apps vs. intervenciones activas

El tamaño del efecto combinado para las 6 comparaciones entre apps e intervenciones activas fue  $g=0,11$  (IC 95%: -0,24 a 0,47;

**Tabla 4** Metaanálisis sobre los efectos de las apps en síntomas específicos de ansiedad.

Resultado	Análisis	n	g (IC 95%)	p	I <sup>2</sup>	NNT
<b>Síntomas de estrés postraumático</b>						
	Apps vs. condiciones de control	17	0,12 (0,03-0,21)	0,007	24%	28,3
	Sólo ensayos con menor riesgo de sesgo	3	0,34 (0,11-0,57)	0,004	22%	9,2
	Eliminados los ensayos con muestras pequeñas	5	0,11 (-0,04 to 0,25)	0,150	59%	31,0
	Un efecto por estudio (el más pequeño)	15	0,13 (0,03-0,23)	0,008	29%	26,0
	Un efecto por estudio (el mayor)	15	0,14 (0,04-0,24)	0,005	30%	24,1
	Procedimiento de recorte y relleno	14	0,13 (0,02-0,24)	–	–	26,0
	Estrés postraumático como objetivo/resultado primario	12	0,12 (0,01-0,24)	0,039	44%	28,3
	Preseleccionados por síntomas de estrés postraumático	10	0,14 (0,04-0,25)	0,006	29%	24,1
	Sólo apps de TCC	12	0,15 (0,02-0,29)	0,019	35%	22,4
<b>Síntomas de ansiedad social</b>						
	Apps vs. condiciones de control	10	0,52 (0,22-0,82)	0,001	75%	5,7
	Sólo ensayos con menor riesgo de sesgo	1	0,10 (-0,16 to 0,37)	0,446	0%	34,3
	Eliminados los ensayos con muestras pequeñas	1	0,10 (-0,16 to 0,37)	0,446	0%	34,3
	Un efecto por estudio (el más pequeño)	9	0,53 (0,19-0,86)	0,002	77%	5,6
	Un efecto por estudio (el mayor)	9	0,61 (0,28-0,93)	<0,001	71%	4,8
	Procedimiento de recorte y relleno	6	0,24 (-0,06 to 0,55)	–	–	13,5
	Ansiedad social como objetivo/resultado primario	6	0,74 (0,24-1,24)	0,003	83%	3,9
	Preseleccionados por síntomas de ansiedad social	5	0,75 (0,16-1,32)	0,011	86%	3,8
	Sólo apps de TCC	4	0,73 (0,01-1,45)	0,044	82%	3,9
<b>Síntomas obsesivo-compulsivos</b>						
	Apps vs. condiciones de control	5	0,51 (0,18-0,84)	0,002	42%	5,8
<b>Síntomas de pánico</b>						
	Apps vs. condiciones de control	2	-0,12 (-0,50 to 0,25)	0,515	0%	–
<b>Síntomas de acrofobia</b>						
	Apps vs. condiciones de control	2	0,90 (0,38-1,42)	0,001	0%	3,0

n, número de comparaciones; NNT, número necesario a tratar; TCC, terapia cognitivo-conductual.

$p=0,537$ ). La magnitud de efecto fue  $g=0,16$  (IC 95%: -0,25 a 0,59;  $p=0,441$ ) cuando se restringieron los análisis a comparaciones con tratamientos presenciales, y  $g=-0,11$  (IC 95%: -0,52 a 0,29;  $p=0,575$ ) cuando se restringieron los análisis a la única comparación con una intervención basada en la web (Tabla 1).

### Efectos sobre síntomas específicos de ansiedad

En la Tabla 4 se presentan los efectos de las apps en comparación con las condiciones de control sobre síntomas específicos de ansiedad. No se realizaron análisis de subgrupos ni análisis que compararan las apps con intervenciones activas en estos resultados debido al número limitado de ensayos disponibles.

El tamaño del efecto combinado para las 17 comparaciones entre las apps (N=1.371) y las condiciones de control (N=1.385) sobre los síntomas de estrés postraumático fue  $g=0,12$  (IC 95%: 0,03-0,21;  $p=0,007$ ), correspondiente a un NNT de 28,3. La heterogeneidad fue baja ( $I^2=24%$ ). Se observaron efectos pequeños significativos en todos los análisis de sensibilidad, excepto cuando se eliminaron los ensayos con muestras más pequeñas.

El tamaño del efecto combinado para las 10 comparaciones entre las apps (N=576) y las condiciones de control (N=447) sobre los síntomas de ansiedad social fue  $g=0,52$  (IC 95%: 0,22-0,82;  $p=0,001$ ), correspondiente a un NNT de 5,7. La heterogeneidad fue alta ( $I^2=75%$ ). Los efectos se mantuvieron estables y de magnitud similar al restringir los análisis a los ensayos que preseleccionaron a los participantes para los síntomas de ansiedad social, administraron una app de TCC y en los que la ansiedad social fue el objetivo o resultado primario. Se observaron efectos no significativos al restringir los análisis a los ensayos con una calificación de riesgo de sesgo más baja y una muestra más grande. Sin embargo, solo un ensayo fue calificado como de bajo riesgo y con una muestra más grande<sup>37</sup>.

Se observaron magnitudes de efecto agrupadas significativas para las 5 comparaciones entre las apps y las condiciones de control sobre los síntomas obsesivo-compulsivos ( $g=0,51$ ; IC 95%: 0,18-0,84;  $p=0,002$ ; NNT=5,8) y para las 2 comparaciones sobre los síntomas de acrofobia ( $g=0,90$ ; IC 95%: 0,38-1,42;  $p=0,001$ ; NNT=3,0). Se observó un tamaño de efecto negativo no significativo para las 2 comparaciones entre apps y condiciones de control sobre los síntomas de pánico ( $g=-0,12$ ; IC 95%: -0,50 a 0,25;  $p=0,515$ ) (Tabla 4).

## Tasas de abandono

De 182 afecciones con datos disponibles, la tasa de abandono ponderada se estimó en 23,6% (IC 95%: 21,3-26,1;  $I^2=93%$ ). Al descartar los estudios con muestras pequeñas, la tasa de abandonos fue del 29,9% (IC 95%: 26,0-34,0;  $I^2=96%$ ) de 67 afecciones. Al restringir los análisis a los estudios con menor riesgo de sesgo, la tasa de abandonos fue del 26,6% (IC 95%: 22,7-31,0;  $I^2=94%$ ) de 50 afecciones. Para las muestras de participantes con depresión, la tasa de deserción fue del 28,7% (IC 95%: 23,6-34,3;  $I^2=93%$ ) de 42 afecciones. Para las muestras de participantes con ansiedad, la tasa de deserción fue del 25,4% (IC 95%: 20,6-31,0;  $I^2=92%$ ) de 39 afecciones. En el caso de las apps de TCC, la tasa de deserción fue del 23,3% (IC 95%: 19,8-27,2;  $I^2=94%$ ) de 89 afecciones.

## DISCUSIÓN

Sigue creciendo el interés en las apps de salud mental como herramienta escalable para tratar los síntomas de depresión y ansiedad. Desde el último metaanálisis completo publicado en 2019<sup>13</sup>, se han realizado más de 100 ECA. Para garantizar que los clínicos, los responsables políticos y el público tengan acceso a la información más reciente sobre la base de evidencia de estas apps, realizamos un metaanálisis actualizado de 176 ensayos de investigación. Se prestó especial atención a la identificación de las características que pueden explicar la evidente y considerable heterogeneidad en la eficacia de un estudio a otro. Este es el primer metaanálisis de apps de salud mental en el que se realiza un análisis exhaustivo de cómo pueden interactuar las combinaciones de factores putativos, con el fin de proporcionar nuevos conocimientos sobre las circunstancias y subgrupos de individuos para los que determinadas características de la aplicación pueden conferir mayores efectos.

En general, los resultados mostraron que las apps de salud mental tienen efectos globalmente pequeños pero significativos sobre los síntomas de depresión ( $N=33.576$ ;  $g=0,28$ ) y ansiedad generalizada ( $N=22.394$ ;  $g=0,26$ ), correspondientes a un NNT de 11,5 y 12,4, respectivamente. La heterogeneidad fue alta en los análisis principales, pero sustancialmente menor al eliminar los valores atípicos. Los efectos fueron sólidos en los análisis de sensibilidad extensos, y su magnitud fue similar en diferentes duraciones del seguimiento y tras eliminar los ensayos con muestras pequeñas y mayor riesgo de sesgo. Se encontraron efectos mayores para la depresión cuando era el objetivo principal de la aplicación ( $g=0,38$ ), mientras que no fue el caso para la ansiedad generalizada ( $g=0,20$ ). El abandono fue evidente, ya que uno de cada cuatro participantes abandonó prematuramente el programa de aplicación asignado. Se observaron pequeños efectos no significativos para la depresión y la ansiedad generalizada al evaluar las apps frente a las intervenciones web y presenciales, aunque el número de estudios fue bajo y los intervalos de confianza amplios.

Hubo menos variabilidad en las puntuaciones de resultados en la prueba posterior en la aplicación en comparación con las condiciones de control ( $RoV=-0,14$  para síntomas depresivos y  $RoV=-0,21$  para síntomas de ansiedad generalizada). Sin embargo, la heterogeneidad fue alta para las diferencias en la varianza ( $I^2=78%$  para síntomas depresivos e  $I^2=75%$  para síntomas de ansiedad generalizada), lo que sugiere una eficacia variable de las intervenciones con apps.

La creciente bibliografía nos permite actualmente evaluar los efectos de las apps de salud mental sobre síntomas específicos

de ansiedad y destaca el potencial de enfoques más especializados. Nuestras anteriores estimaciones metaanalíticas de las apps sobre síntomas de ansiedad social, pánico y estrés postraumático se basaban únicamente en tres a seis comparaciones, y hallaron evidencia limitada de eficacia<sup>13</sup>. Ahora la bibliografía ha evolucionado, y el número de ensayos dirigidos a determinados síntomas ha aumentado más del triple (p. ej., estrés postraumático), mientras que han surgido ensayos más recientes que permiten calcular efectos agrupados preliminares para otros síntomas (p. ej., síntomas obsesivo-compulsivos, acrofobia). Se encontraron evidencias de efectos moderados de las apps sobre los síntomas de ansiedad social ( $n=10$ ;  $g=0,52$ ) y obsesivo-compulsivos ( $n=5$ ;  $g=0,51$ ), un efecto pequeño sobre los síntomas de estrés postraumático ( $n=17$ ;  $g=0,12$ ), un efecto grande sobre los síntomas de acrofobia ( $n=2$ ;  $g=0,90$ ) y un efecto negativo no significativo sobre los síntomas de pánico ( $n=2$ ;  $g=-0,12$ ). Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela, ya que la mayoría de los ensayos que contribuyeron a estos análisis tenían un riesgo de sesgo considerable y se basaban en muestras de pequeño tamaño.

Nuestros resultados también ponen de manifiesto que los avances en la metodología de los ensayos ayudarán a evaluar mejor la eficacia de las apps existentes y a diseñar otras nuevas. A nivel univariante, el tipo de condición de control surgió como moderador, ya que los controles inactivos generaron mayores efectos sobre la depresión y la ansiedad generalizada (identificadas como objetivo primario) que los controles con placebo o la atención habitual. Se trata de un hallazgo bien replicado y observado en todas las modalidades de tratamiento psicológico<sup>38-41</sup>, y confirma que algunos de los beneficios de las apps se explican por el efecto “placebo digital”<sup>742</sup>. Ahora que este efecto placebo está bien establecido, surge la necesidad imperiosa de garantizar que tanto los clínicos que evalúan la eficacia o “prescriben” determinadas apps como los reguladores que certifican sus afirmaciones tengan en cuenta sus implicaciones en el mundo real. Además, los efectos fueron mayores entre las muestras preseleccionadas de participantes con síntomas de nivel umbral de depresión y ansiedad generalizada (identificados como objetivo primario). Este hallazgo concuerda con las evidencias metaanalíticas previas de que una mayor gravedad inicial se asocia con mejores resultados de las intervenciones digitales<sup>43,44</sup>, lo que indica que las personas con depresión o ansiedad de moderada a grave al inicio del tratamiento se benefician más de la atención mejorada con estas apps<sup>45</sup>.

Las características de la aplicación también se asociaron con la magnitud de efecto a nivel univariante. Las apps basadas en la TCC produjeron efectos mayores que otras apps, como las basadas en mindfulness. Este hallazgo no es sorprendente, dado que la base de evidencia para todas las formas de TCC en depresión y ansiedad es sustancialmente mayor que para otros enfoques<sup>46</sup>. Quizás una mejor comprensión de los “ingredientes activos” de la TCC para estas afecciones (en comparación con otros enfoques) ha facilitado el desarrollo de apps que priorizan estos componentes efectivos sobre otros menos efectivos o potencialmente perjudiciales.

Además, encontramos alguna evidencia de que los efectos eran mayores cuando las apps diseñadas específicamente para la depresión incorporaban tecnología chatbot, y cuando las apps diseñadas específicamente para la ansiedad incorporaban funciones de seguimiento del estado de ánimo. Es posible que estas características tecnológicas innovadoras ofrezcan un mayor grado de personalización, sean más atractivas, fomenten la autoconciencia emocional y responsabilicen más a los usuarios de sus progresos<sup>47,48</sup>, lo que potencialmente podría generar un mayor beneficio. Sin embargo,



estos resultados proceden de análisis post hoc y deben considerarse con cautela, porque el número de estudios en estos subgrupos fue relativamente pequeño. Se necesitan experimentos aleatorizados que evalúen los efectos añadidos del chatbot y de la tecnología de seguimiento del estado de ánimo como mecanismos de acción e impulsores de compromiso.

A nivel multivariante, las combinaciones de variables moderadoras propuestas ayudaron a identificar mejor los subgrupos en los que las apps eran más o menos eficaces. En el caso de la depresión, los estudios con estimaciones de eficacia más altas tendían a caracterizarse por muestras preseleccionadas de menor tamaño y sin diagnóstico psiquiátrico formal. Las apps de entrenamiento cognitivo fueron más eficaces para la depresión cuando se combinaron con estas características del ensayo ( $g=1,16$ ), pero insistimos en la necesidad de interpretar este efecto con cautela, dada la escasez de estudios en este grupo ( $n=3$ ). En el caso de la ansiedad generalizada, las apps con seguimiento del estado de ánimo fueron particularmente eficaces en los estudios con muestras preseleccionadas, mientras que los beneficios positivos de este seguimiento no aparecieron en muestras más universales.

Este metaanálisis tiene algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, los análisis se limitaron al periodo posterior a la intervención, debido a la falta de consistencia en los informes y duración de las evaluaciones de seguimiento, así como a la variabilidad en el tratamiento de los abandonos. Por lo tanto, sigue siendo una cuestión abierta si los beneficios de las apps observados a corto plazo se extienden a periodos más largos. En segundo lugar, solo se pudieron realizar análisis sobre el cambio de los síntomas y no sobre otros resultados clínicamente significativos como la remisión, la recuperación o el deterioro<sup>49</sup>. A pesar de que un número suficiente de ensayos tomaron muestras de individuos con depresión o ansiedad, muy pocos informaron de estos resultados o, si lo hicieron, los definieron de forma inconsistente. En tercer lugar, la heterogeneidad fue elevada en muchos de los análisis principales. Aunque intentamos explicar esto mediante análisis de subgrupos, no pudimos explicar todo, y muchos de los subgrupos seguían presentando una heterogeneidad elevada. Sin embargo, quizá sea inevitable que siempre persista cierta heterogeneidad al agregar datos de ensayos de apps esencialmente diferentes, independientemente de lo bien que se clasifiquen los componentes individuales y las características de los ensayos.

En conclusión, presentamos el metaanálisis más completo de los efectos de las apps de salud mental sobre los síntomas de depresión y ansiedad, que incluye 176 ensayos. Concluimos que las apps tienen efectos pequeños pero significativos sobre los síntomas de depresión y ansiedad generalizada. Se observan efectos mayores en los ensayos en los que la depresión es el objetivo o el resultado principal de la intervención, sugiriendo que las apps podrían ser un primer paso adecuado en el tratamiento de aquellos receptivos a este enfoque o aquellos que no pueden acceder a las formas tradicionales de atención. Ciertas características de las apps, como el seguimiento del estado de ánimo y la tecnología chatbot, se asociaron con mayores magnitudes de efecto, aunque esto debe confirmarse en futuras investigaciones experimentales. La evidencia que respalda la eficacia de las apps para síntomas específicos de ansiedad es incierta, en gran parte debido a ensayos con un riesgo considerable de sesgo y tamaños de muestra pequeños. Dado que la capacidad de respuesta a las apps de salud mental varía, la investigación futura se beneficiaría de la recopilación y agrupación de grandes conjuntos de datos (con datos pasivos y autoinformados) para generar modelos predictivos capaces de detectar con precisión

aquellos para los que una aplicación es suficiente de aquellos que requieren diferentes formas de tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS

J. Linardon es titular de una beca del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud (APP1196948); J. Torous cuenta con el apoyo de la Fundación Argosy; J. Firth recibe apoyo de una Beca de Investigación e Innovación del Reino Unido para Futuros Líderes (MR/T021780/1). Hay disponible información complementaria sobre este estudio en <https://osf.io/ufb2w/>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Santomauro DF, Herrera AMM, Shadid J et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12.
2. Liu Q, He H, Yang J et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res* 2020;126:134-40.
3. Cuijpers P, Donker T, Weissman MM et al. Interpersonal psychotherapy for mental health problems: a comprehensive meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173:680-7.
4. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. 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;22:105-15.
5. Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cogn Behav Ther* 2020;49:1-21.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357-66.
7. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013;12:137-48.
8. 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.
9. Torous J, Myrick KJ, Rauseo-Ricupero N et al. Digital mental health and COVID-19: using technology today to accelerate the curve on access and quality tomorrow. *JMIR Mental Health* 2020;7:e18848.
10. Andersson G. Internet-delivered psychological treatments. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:157-79.
11. Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärman F et al. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2023;22:305-14.
12. Poushter J. Smartphone ownership and internet usage continues to climb in emerging economies. *Pew Research Center* 2016;22:1-44.
13. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
14. Goldberg SB, Lam SU, Simonsson O et al. Mobile phone-based interventions for mental health: a systematic meta-review of 14 meta-analyses of randomized controlled trials. *PLoS Digit Health* 2022;1:e0000002.
15. Baumel A, Torous J, Edan S et al. There is a non-evidence-based app for that: a systematic review and mixed methods analysis of depression-and anxiety-related apps that incorporate unrecognized techniques. *J Affect Disord* 2020;273:410-21.
16. Larsen ME, Huckvale K, Nicholas J et al. Using science to sell apps: evaluation of mental health app store quality claims. *NPJ Digit Med* 2019;2:18.
17. 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.
18. Linardon J, Fuller-Tyszkiewicz M. Attrition and adherence in smartphone-delivered interventions for mental health problems: a systematic and meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:1-13.
19. Krebs P, Duncan DT. Health app use among US mobile phone owners: a national survey. *JMIR mHealth uHealth* 2015;3:e4924.



20. Camacho E, Cohen A, Torous J. Assessment of mental health services available through smartphone apps. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2248784.
21. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. The efficacy of smartphone-based mental health interventions for depressive symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2017;16:287-98.
22. Cuijpers P, Griffin JW, Furukawa TA. The lack of statistical power of subgroup analyses in meta-analyses: a cautionary note. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2021;30:e78.
23. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;218:15-22.
24. Mills HL, Higgins JPT, Morris RW et al. Detecting heterogeneity of intervention effects using analysis and meta-analysis of differences in variance between trial arms. *Epidemiology* 2021;32:846-54.
25. Usui T, Macleod MR, McCann SK et al. Meta-analysis of variation suggests that embracing variability improves both replicability and generalizability in preclinical research. *PLoS Biology* 2021;19:e3001009.
26. Li X, Dusseldorp E, Meulman JJ. Meta-CART: a tool to identify interactions between moderators in meta-analysis. *Br J Math Stat* 2017;70:118-36.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
28. Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley, 2011.
29. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP et al. *Introduction to meta-analysis*. Chichester: Wiley, 2009.
30. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. San Diego: Academic Press, 1985.
31. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155-9.
32. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA et al. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide*. New York: Chapman and Hall/CRC, 2021.
33. 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.
34. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;310:452-4.
35. Higgins J, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
36. Li X, Dusseldorp E, Meulman JJ. A flexible approach to identify interaction effects between moderators in meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019;10:134-52.
37. Bruehlman-Senecal E, Hook CJ, Pfeifer JH et al. Smartphone app to address loneliness among college students: pilot randomized controlled trial. *JMIR Ment Health* 2020;7:e21496.
38. Linardon J. Can acceptance, mindfulness, and self-compassion be learnt by smartphone apps? A systematic and meta-analytic review of randomized controlled trials. *Behav Ther* 2020;51:646-58.
39. Michopoulos I, Furukawa TA, Noma H et al. Different control conditions can produce different effect estimates in psychotherapy trials for depression. *J Clin Epidemiol* 2021;132:59-70.
40. Christ C, Schouten MJ, Blankers M et al. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in adolescents and young adults: systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res* 2020;22:e17831.
41. Linardon J, Shatte A, Messer M et al. E-mental health interventions for the treatment and prevention of eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:994-1007.
42. Torous J, Firth J. The digital placebo effect: mobile mental health meets clinical psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2016;3:100-2.
43. Bower P, Kontopantelis E, Sutton A et al. Influence of initial severity of depression on effectiveness of low intensity interventions: meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2013;346:f540.
44. Scholten W, Seldenrijk A, Hoogendoorn A et al. Baseline severity as a moderator of the waiting list-controlled association of cognitive behavioral therapy with symptom change in social anxiety disorder: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2023;80:822-31.
45. van Straten A, Hill J, Richards D et al. Stepped care treatment delivery for depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:231-46.
46. David D, Cristea I, Hofmann SG. Why cognitive behavioral therapy is the current gold standard of psychotherapy. *Front Psychiatry* 2018;9:4.
47. Torous J, Lipschitz J, Ng M et al. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;263:413-9.
48. He Y, Yang L, Qian C et al. Conversational agent interventions for mental health problems: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Internet Res* 2023;25:e43862.
49. 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.

DOI:10.1002/wps.21183

## Trastornos del sueño y del ritmo circadiano: ¿posibles vías hacia trastornos mentales importantes?

El Área Prioritaria de Salud Mental de Wellcome Trust ha afirmado recientemente que los trastornos del sueño y del ritmo circadiano (SCRD) son un nexo plausible para vincular aspectos de la biología, fenomenología, curso y tratamiento de los principales trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y trastornos psicóticos<sup>1</sup>. Este énfasis encaja bien con la tendencia actualmente extendida de desarrollar formas más efectivas y escalables de prevención indicada, intervención precoz y prevención secundaria (tanto de la progresión de la enfermedad primaria como de la enfermedad física).

Este enfoque en los SCRD también concuerda con estudios más amplios sobre por qué algunos periodos específicos de la vida (p. ej., adolescencia, periodo postnatal, menopausia, vejez), acompañados de grandes cambios en los patrones de 24 horas del ciclo sueño-vigilia, también se asocian con un riesgo elevado de trastornos del estado de ánimo graves<sup>2</sup>. En la misma línea, varios grupos de investigación han dado prioridad a la comprensión de la cronobiología para avanzar en el tratamiento de todas las fases de los principales trastornos del estado de ánimo (p. ej., el Grupo de Trabajo sobre Cronobiología de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares)<sup>3</sup>.

Los avances en este ámbito se han visto favorecidos en gran medida por el mayor conocimiento de la biología básica del sistema circadiano homeostático, reconocido con el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 2017. Cabe destacar la delimitación de la arquitectura molecular del núcleo del reloj circadiano, junto con la revelación de que la estabilidad del sistema circadiano está regulada fundamentalmente por factores ambientales comunes, como el momento, la intensidad y el espectro de exposición a la luz<sup>4</sup>. Al parecer, en los mamíferos existen circuitos cerebrales específicos por los que la luz regula el estado de ánimo, el aprendizaje y la actividad, que no dependen totalmente de la mediación del cronomerador circadiano maestro (el núcleo supraquiasmático), incluyendo una región recientemente identificada en el núcleo perihabenuar.

El descubrimiento de nuevos circuitos cerebrales sensibles a la luz es de sumo interés para la psiquiatría clínica y la epidemiología psiquiátrica. Un hallazgo fascinante de más de 80.000 adultos del Biobanco del Reino Unido fue que una mayor exposición a la luz artificial por la noche se asociaba no solo con mayores tasas de depresión mayor, sino también con una mayor incidencia de otros trastornos mentales, como el trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático, así como con mayores tasas de conductas autolesivas y experiencias similares a la psicosis<sup>4</sup>. Como se predijo basándose en la evidencia de que la exposición a la luz durante el día es el principal sincronizador del reloj circadiano en los mamíferos, así como el éxito de la terapia de luz brillante en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, una mayor exposición a la luz durante el día también se asoció con menores tasas de trastornos mentales<sup>4</sup>. La triangulación de evidencia a partir de modelos animales, estudios experimentales en humanos, y la epidemiología ha proporcionado evidencia sólida del importante papel de la exposición diaria a la luz para una buena salud mental.

Centrarse en un posible papel causal de los SCRD en la etiología y fisiopatología de al menos algunos de los principales trastornos del estado de ánimo puede sorprender a quienes piensan que

estas alteraciones son epifenómenos que acompañan a la mayoría de los trastornos mentales. Sin embargo, recientes descubrimientos relativos a la regulación de muchos parámetros fisiológicos y conductuales por el sistema circadiano<sup>2,3</sup>, junto con importantes avances en epidemiología psiquiátrica longitudinal<sup>5</sup>, han puesto en tela de juicio esa suposición. De hecho, los estudios clínicos, de laboratorio y de campo han demostrado que los trastornos del estado de ánimo, como el trastorno bipolar, están relacionados con características relevantes de los SCRD, incluyendo perfiles estables similares a rasgos de la fase retrasada del sueño, el tiempo de sueño prolongado y la preferencia por actividades nocturnas<sup>2,3</sup>; el retraso de los ritmos de melatonina y la temperatura corporal central; y las relaciones temporales anormales entre marcadores de la fase circadiana y ciclo de sueño-vigilia de 24 horas<sup>6</sup>.

La evidencia acumulada sugiere que es probable que la desregulación circadiana sea un diagnóstico cruzado más que un trastorno específico<sup>3</sup>, y que esté especialmente relacionada con fenotipos clave del estado de ánimo (p. ej., inestabilidad afectiva), conductuales (p. ej., impulsividad), cognitivos (p. ej., desinhibición) y metabólico-inmunitarios (p. ej., resistencia a la insulina, niveles elevados de proteína C reactiva en sangre)<sup>2</sup>.

Los avances empíricos relativos a la importancia predictiva de los SCRD previos para el primer episodio importante han sido más evidentes en el ámbito de los trastornos del estado de ánimo. Los factores relacionados con los SCRD, como la preferencia por la noche y la desregulación de los ritmos sociales, se observan en grupos de riesgo (p. ej., hijos de padres con trastorno bipolar), así como en jóvenes con trastorno bipolar precoz, y la evidencia metaanalítica de estudios prospectivos sugiere que un SCRD preexistente se asocia con un 40% más de riesgo de aparición del trastorno bipolar<sup>7</sup>. Un estudio de más de 2.000 adolescentes y jóvenes que buscaban ayuda en clínicas de intervención temprana mostró que una alteración circadiana previa predecía la transición de un estadio clínico temprano a uno más tardío de trastornos graves del estado de ánimo, de ansiedad o psicóticos<sup>8</sup>.

Estudios centrados en la medición longitudinal intensiva de la dinámica diaria y entre días del estado de ánimo, el sueño y la motricidad en adultos con trastornos del estado de ánimo –que parecen estar más desregulados y con más reacciones cruzadas que las poblaciones control– han puesto de relieve la necesidad de investigar las interfases biológicas que vinculan estos sistemas, de las que el sistema circadiano homeostático es un candidato plausible<sup>3</sup>.

El sistema circadiano parece ser un objetivo potencialmente importante para un tratamiento más personalizado de al menos un subgrupo importante de personas con trastornos del estado de ánimo. El descubrimiento de que tratamientos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden aumentar la sensibilidad a la luz y, por tanto, desestabilizar el sistema circadiano en individuos de riesgo, es motivo de gran preocupación<sup>9</sup>. Este hallazgo requiere una replicación urgente y su extensión a un examen de los posibles impactos positivos o negativos de la exposición a otras intervenciones comunes, como la activación conductual, restricción del sueño, estabilizadores del estado de ánimo, agentes antipsicóticos y otros antidepresivos. Algunos

agentes nuevos (p. ej., antagonistas de la orexina, antidepresivos a base de melatonina) y fármacos más antiguos (p. ej., litio) parecen mejorar la estabilización de estos sistemas en varios modelos animales, así como en pequeños estudios de pacientes con trastornos del estado de ánimo<sup>3</sup>. Está muy justificada la realización de pruebas adicionales sobre los efectos circadianos de estos medicamentos y la posibilidad de subtificación relevante para el tratamiento<sup>2,9</sup>.

Existen importantes obstáculos para la aplicación generalizada de estos nuevos conocimientos. La detección precisa, repetida y en tiempo real de la sincronización real del reloj circadiano interno y su alineación con el ciclo externo de luz y oscuridad sigue siendo un objetivo importante. Las medidas actuales se limitan en gran medida a métodos intensivos y costosos en laboratorio, o a inferencias indirectas a partir de grabaciones portátiles de los patrones de actividad motora y sueño durante 24 horas. Por lo tanto, un claro enfoque de investigación es el desarrollo de nuevos métodos basados en patrones de 24 horas de la expresión genética, actividad metabólica y marcadores en sangre periférica u orina. También se necesitan técnicas de modelado más sofisticadas, basadas en el seguimiento de grupos de síntomas y marcadores objetivos en fases tempranas de la enfermedad, y posteriormente de forma longitudinal, para desentrañar la dirección de causalidad entre estos fenómenos.

Resulta oportuna una inversión global mayor y coordinada en este ámbito de investigación, lo que podría conducir a nuevos conocimientos terapéuticos genuinos.

#### Ian B. Hickie, Jacob J. Crouse

Youth Mental Health and Technology Team, Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia

1. Wolpert M, Bilisland L, Boyce N et al. *World Psychiatry* 2023;22:234-5.
2. Carpenter JS, Crouse JJ, Scott EM et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126:79-101.
3. McCarthy MJ, Gottlieb JF, Gonzalez R et al. *Bipolar Disord* 2022;24:232-63.
4. Angus CB, Daniel PW, Martin KR et al. *Nat Mental Health* 2023; doi: 10.1038/s44220-023-00135-8.
5. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
6. Robillard R, Carpenter JS, Rogers NL et al. *Transl Psychiatry* 2018;8:213.
7. Scott J, Etain B, Miklowitz D et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;135:104585.
8. Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS et al. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1167-75.
9. McGlashan EM, Nandam LS, Vidafar P et al. *Psychopharmacology* 2018;235:3201-9.

DOI:10.1002/wps.21154

*(Hickie IB, Crouse JJ. Sleep and circadian rhythm disturbances: plausible pathways to major mental disorders? World Psychiatry 2024;23:150–151)*

## Es necesario tener en cuenta las diferencias de género al tratar a mujeres con fármacos psicotrópicos

En una época en la que siguen luchando por la igualdad de oportunidades en diversos campos, las mujeres todavía tienen que esforzarse por conseguir un tratamiento farmacológico que tenga en cuenta las diferencias de género. Durante mucho tiempo, la práctica médica ha estado implícitamente guiada por la noción de que solo los órganos reproductores difieren entre los sexos. Sin embargo, se han documentado claramente diferencias de género significativas en sangre, sistema inmunitario, hígado, riñones, estómago, intestino, corazón y cerebro<sup>1</sup>. Estas diferencias pueden influir en los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos<sup>2</sup>.

Por ejemplo, las mujeres tienen un estómago menos ácido<sup>3</sup>, lo que aumenta la absorción de ácidos débiles, pero disminuye la de bases débiles. El vaciado gástrico y colónico es más lento, lo que proporciona más tiempo para la absorción de fármacos. Los niveles de glicoproteína p transportadora de proteínas son dos veces más bajos en mujeres en edad fértil que en hombres: como este transportador bombea sustancias fuera de la célula, una menor actividad aumenta la absorción en cuerpo y cerebro, al tiempo que disminuye la excreción renal<sup>3</sup>. El volumen sanguíneo y la fracción de proteínas sanguíneas son menores en mujeres, lo que disminuye la capacidad de dilución y de unión en comparación con los hombres. Las mujeres, en promedio, tienen más tejido adiposo, lo que puede facilitar la acumulación de fármacos lipofílicos. En intestino e hígado, muchas enzimas del citocromo P450 (CYP) se ven influidas por los estrógenos, lo que puede dar lugar a una actividad metabólica mayor (para CYP3A4, y en menor grado para CYP2D6) o menor (para CYP1A2 y CYP2C19) en mujeres en edad reproductiva. El flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción son menores en mujeres. Estas diferencias entre géneros no solo son numerosas, sino también considerables –un 10-50% de diferencia entre géneros por mecanismo– y pueden afectar significativamente a la eficacia y tolerabilidad de la farmacoterapia.

En 1977, la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. recomendó que las mujeres en edad fértil quedaran excluidas de los ensayos clínicos de fase 1 y principios de fase 2. Esta directiva, que pretendía proteger a las mujeres, hizo todo lo contrario: frenó la comprensión de la farmacoterapia en el organismo femenino y amplió la brecha de conocimiento sobre la salud de la mujer. En 1993, la política de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. estableció con carácter obligatorio la inclusión de mujeres y minorías en los ensayos, pero los fármacos ya registrados en ese momento nunca volvieron a probarse en grandes poblaciones de estudio de mujeres. En la actualidad, solo unos cuantos fármacos (como alosetrón, desmopresina y zolpidem) tienen recomendaciones de dosificación diferentes en mujeres, mientras que hay más de 100 fármacos de prescripción habitual con una farmacocinética desigual entre hombres y mujeres<sup>2</sup>. Esto sugiere que las mujeres corren un alto riesgo de sufrir sobredosis o infradosis de muchos fármacos en todas las especialidades médicas.

En el caso de los fármacos psicotrópicos, las diferencias de género en la farmacodinámica contribuyen aún más a las desigualdades en eficacia y tolerabilidad. La regulación de la liberación de dopamina y la eliminación sináptica están influidas por las hormonas sexuales y difieren significativamente entre hombres y mujeres<sup>4</sup>. Aunque menos estudiadas, estas diferencias de género en el tráfico de neurotransmisores también se describen en los circuitos serotoninérgicos, GABAérgicos y glutamatérgicos<sup>5</sup>.

Muchos de los mecanismos anteriores –como el aumento o reducción de la actividad de las enzimas del sistema CYP o de la glicoproteína p, la producción de ácido gástrico, el vaciado gástrico y colónico, y el tráfico dopaminérgico y serotoninérgico– son estrógenos dependientes<sup>3,5</sup>. Esto significa que se producen cambios en la farmacocinética y farmacodinámica durante las fases del ciclo menstrual, lo que afecta a la eficacia y tolerabilidad de los psicofármacos. Cuando los cambios hormonales son importantes, como durante el embarazo y la menopausia, se producen cambios

importantes en la eficacia y seguridad. Con la menopausia, tanto los mecanismos farmacocinéticos como farmacodinámicos pueden reducir la biodisponibilidad de los fármacos, induciendo una drástica reducción de su eficacia. Recientemente hemos demostrado un aumento masivo de rehospitalizaciones tras la menopausia en mujeres con trastornos del espectro de la esquizofrenia que utilizan antipsicóticos prescritos habitualmente<sup>6</sup>.

La olanzapina se absorbe más fácilmente en el tracto gastrointestinal en mujeres, mientras que el aclaramiento renal es menor. Dado que este antipsicótico se metaboliza predominantemente por la CYP1A2, que es inhibida por los estrógenos, los niveles sanguíneos pueden ser aproximadamente el doble en mujeres premenopáusicas que en hombres a dosis iguales<sup>7</sup>. Además, el cerebro femenino premenopáusico es más sensible al tratamiento con olanzapina, ya que las mujeres alcanzan tasas de ocupación del receptor similares con una dosis un 50% inferior a la de los hombres<sup>3</sup>. Tras la menopausia, la acidez y el vaciado gástricos se igualan a los de los hombres, y la CYP1A2 deja de ser inhibida por los estrógenos, por lo que los niveles sanguíneos del fármaco disminuyen. Al mismo tiempo, la disminución de los niveles de estrógenos reduce la sensibilidad del cerebro a la olanzapina<sup>3</sup>, lo que conduce a una ocupación del receptor y una eficacia mucho menores en mujeres posmenopáusicas.

La quetiapina es metabolizada principalmente por la CYP3A4, cuya actividad es inducida por los estrógenos, mientras que la excreción en mujeres es menor que en hombres. En mujeres premenopáusicas, estos mecanismos actúan en direcciones opuestas, dando lugar a niveles sanguíneos aproximadamente similares en hombres y mujeres con la misma dosis del fármaco<sup>7</sup>. Después de la menopausia, el metabolismo de la quetiapina se ralentiza y los niveles en sangre aumentan, lo que puede provocar un rápido incremento de los efectos secundarios<sup>7</sup>.

La imipramina se absorbe mejor en mujeres que en hombres. Su principal enzima metabolizadora, CYP2C19, es inhibida por los estrógenos y, a igualdad de dosis, los niveles sanguíneos en mujeres pueden ser mucho más elevados. En la práctica, los niveles séricos tóxicos suelen corregirse, ya que la monitorización terapéutica del fármaco es la norma de tratamiento para la imipramina. Tras la menopausia, la inhibición de la CYP2C19 cesa y, con la misma dosis, la biodisponibilidad de la imipramina disminuye significativamente, lo que aumenta el riesgo de recaída de la depresión.

La fluoxetina es transportada por glicoproteínas p y metabolizada por varias enzimas del sistema CYP, incluida la CYP2C19. En mujeres premenopáusicas, los niveles séricos son mucho más altos que en hombres que reciben la misma dosis. Como la monitorización terapéutica del fármaco no es la norma para este medicamento, es de esperar que muchas pacientes jóvenes sufran sobredosis.

El zolpidem produce una exposición aproximadamente un 30% superior en mujeres, especialmente después de la menopausia<sup>8</sup>. El riesgo de somnolencia matutina llevó a la FDA a solicitar recomendaciones de dosis específicas en función del género. Los laboratorios productores recomiendan ahora prescribir a las mujeres la mitad de la dosis masculina, sin tener en cuenta el estado menopáusico<sup>8</sup>.

No basta con tratar a las mujeres con la mitad de la dosis masculina de un psicofármaco, como recomiendan los fabricantes de zolpidem, ya que las diferencias entre géneros pueden ser hormono-dependientes y específicas de cada fármaco. Para proporcionar a las mujeres una dosis que se ajuste a su cuerpo y estado hormonal, habría que examinar cada psicofármaco en función de sus mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos específicos para género y hormonas. Debería ampliarse rápidamente el conocimiento detallado de la dosificación específica de todos los psicofármacos para cada género, con el fin de poner fin al tratamiento excesivo o insuficiente de las pacientes femeninas, como ocurre actualmente con muchos de estos fármacos<sup>2</sup>.

Las pacientes femeninas son un grupo heterogéneo. Dado que muchos mecanismos son estrógeno-dependientes, es necesario tener en cuenta el estado hormonal, especialmente durante embarazo y menopausia. Actualmente no podemos supervisar todos los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos dependientes del género y de las hormonas para cada psicofármaco, ya que se trata de una cuestión bastante complicada. Por lo tanto, se recomienda la monitorización terapéutica de fármacos –cuando esté disponible– para las pacientes femeninas, especialmente durante el embarazo y la transición menopáusica.

Hay factores –como edad, índice de masa corporal, porcentaje de tejido adiposo y polimorfismo genético de las enzimas del sistema CYP– cuya importancia al determinar la dosis correcta de psicofármacos está ampliamente reconocida. Sin embargo, el género y el estado hormonal también tienen una gran repercusión en la eficacia y tolerabilidad de muchos fármacos psicotrópicos. Ha llegado el momento de tenerlos en cuenta.

**Iris E. Sommer<sup>1</sup>, Bodyl A. Brand<sup>1</sup>, Clementine C.M. Stuijt<sup>2</sup>, Daan J. Touw<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>2</sup>Department of Neurology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>3</sup>Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Analysis, Groningen Research Institute of Pharmacy, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

1. Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S et al. *Science* 2020;369:eaba3066.
2. Zucker I, Prendergast BJ. *Biol Sex Differ* 2020;11:32.
3. Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA et al. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;175:113804.
4. Zachry JE, Nolan SO, Brady LJ et al. *Neuropsychopharmacology* 2020;46:491-9.
5. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018;160:105-71.
6. Sommer IE, Brand BA, Gangadin S et al. *Schizophr Bull* 2023;49:136-43.
7. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F et al. *Psychol Med* 2022;52:649-63.
8. Yoon S, Jeong S, Jung E et al. *Sci Rep* 2021;11:19150.

DOI:10.1002/wps.21155

*(Sommer IE, Brand BA, Stuijt CCM, Touw DJ. Sex differences need to be considered when treating women with psychotropic drugs. World Psychiatry 2024;23:151–152)*

## La necesidad de centrarse en el perfeccionismo en la evaluación, tratamiento y prevención del suicidio

Los perfeccionistas son personas que no solo quieren ser perfectas; también necesitan parecerlo. Varias décadas de investigación global sobre el perfeccionismo ha identificado una serie de reali-

dades preocupantes. En primer lugar, la evidencia metaanalítica indica que el perfeccionismo está aumentando entre los jóvenes<sup>1</sup>. En segundo lugar, el perfeccionismo se asocia con problemas de

salud mental, pero también con problemas de salud física y mortalidad prematura<sup>2</sup>. En tercer lugar, el perfeccionismo se asocia a un mayor riesgo de suicidio<sup>3</sup>, como ilustran los resultados de un exhaustivo metaanálisis<sup>3</sup>.

La persona perfeccionista que experimenta dolor psicológico tiene un mayor riesgo de suicidio debido a una confluencia de atributos y tendencias correlacionados<sup>4</sup>. Estos incluyen una propensión a ocultar el dolor psíquico tras una fachada perfecta al tiempo que se experimenta una elevada desesperanza<sup>5</sup>; una tendencia a opiniones de todo o nada y a la rumiación cognitiva; una falta de voluntad o incapacidad para buscar ayuda; y un grado de planificación que puede convertir los impulsos y planes suicidas en suicidios consumados. En este caso, la voraz búsqueda de información de los perfeccionistas puede extenderse al acceso a información en internet que les permita perfeccionar sus planes suicidas. El riesgo es especialmente alto para el perfeccionista que ha intentado suicidarse y sigue siendo suicida mientras lidia con la humillación de haber participado en un intento fallido.

El papel del perfeccionismo en el suicidio está, hasta cierto punto, en la conciencia pública. Todos conocemos las muertes de personalidades muy perfeccionistas como V. Woolf, S. Plath y E. Hemingway. La conciencia pública aumentó aún más cuando S. Blatt publicó su artículo fundamental sobre la destructividad del perfeccionismo, en el que detallaba las vidas y muertes de tres conocidos perfeccionistas muy autocríticos<sup>6</sup>. Podemos añadir la reciente atención prestada a los suicidios de personajes famosos como el director T. Scott en 2012 y la diseñadora de moda L'Wren Scott en 2014, así como las muy publicitadas indagaciones públicas que investigan los suicidios de perfeccionistas como N. Worrall y C. Dragun. Por desgracia, los ejemplos de casos clínicos de perfeccionistas fallecidos siguen aumentando, incluidas las muertes de personas como K. Spade, M. Evans y L. Breen (el médico de urgencias que murió cuando aumentaba el estrés durante la pandemia de COVID-19). Lamentablemente, tampoco faltan las muertes por suicidio entre adolescentes perfeccionistas<sup>7</sup>.

Las constantes adiciones a la lista anterior son desconcertantes, pero igual de preocupante es la falta de evidencia de que el conocimiento de la investigación y la conciencia pública sobre el papel del perfeccionismo en el suicidio se esté reflejando en la práctica. En nuestra encuesta informal a organizaciones clave que proporcionan listas de factores de riesgo de suicidio reconocidos (p. ej., los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU.) apenas se mencionó el papel de los factores de personalidad en general, y del perfeccionismo en particular. Es necesario seguir avanzando de inmediato, porque no es una hipérbole afirmar que muchas vidas están en juego. Se necesita con urgencia educación, formación y mayor concienciación.

En consecuencia, hacemos un llamamiento a un enfoque más proactivo e integral sobre el perfeccionismo y sus diversos elementos en cuanto a su posible papel en el suicidio y las tendencias suicidas. El perfeccionismo y sus diversas facetas merecen una amplia consideración y actuación en materia de evaluación, tratamiento y prevención de la conducta suicida.

Debería considerarse como una señal de advertencia cuando alguien que se sabe que sufre dolor psicológico también es un perfeccionista. Del mismo modo, cuando un perfeccionista con experiencias estresantes que deberían provocar dolor psicológico parece estar funcionando excepcionalmente bien en la superficie, esto también es una señal de advertencia. En muchos de estos casos, puede ser apropiado sondear la ideación e intención suicida, junto con una evaluación del perfeccionismo utilizando medidas que

se han relacionado empíricamente con una ideación y un riesgo elevados de suicidio. En adultos, estas medidas incluyen la Escala Multidimensional de Perfeccionismo de Hewitt-Flett, la Escala Multidimensional de Perfeccionismo de Frost (FMPS) y la Escala de Autopresentación Perfeccionista (PSPS), que cuentan con amplia evidencia de fiabilidad y validez. En personas más jóvenes, las dimensiones del perfeccionismo pueden evaluarse con la Escala de Perfeccionismo del Niño-Adolescente y la versión junior de la PSPS<sup>7</sup>. Además, la persona perfeccionista con un intento de suicidio reciente debe ser vigilada de cerca y evaluada con frecuencia. Es especialmente necesaria una evaluación estrecha de la persona perfeccionista llevada a un servicio de urgencias por tener tendencias suicidas, pero cuyos síntomas parecen desaparecer casi por arte de magia en el hospital.

Todo lo anterior se aplica a perfeccionistas de todo tipo, pero especialmente a personas propensas al agotamiento en trabajos excepcionalmente exigentes (p. ej., médicos, abogados). En general, las personas que desempeñan funciones que pueden proporcionar experiencia en ocultar los síntomas tras una fachada deberían ser objeto de estrecha vigilancia, de acuerdo con nuestra conclusión de que los perfeccionistas están sobrerrepresentados entre las personas que cometen un suicidio que parece tener lugar sin previo aviso. La asociación entre perfeccionismo y suicidio debe examinarse desde una perspectiva que incluya una cuidadosa consideración de los factores estresantes y las transiciones vitales. Por ejemplo, el perfeccionista obsesionado por el trabajo que está inquieto y se siente obligado a jubilarse también puede tener mayor riesgo.

Nuestra frustración por la falta de aplicación de los conocimientos y su puesta en práctica se equilibra con un mínimo de esperanza. ¿A qué se debe esta esperanza? En primer lugar, en general, los investigadores del perfeccionismo se dedican a hacer del mundo un lugar mejor, y esto incluye el compromiso de compartir información vital con el público, incluido este tema. En segundo lugar, cada vez hay más evidencia empírica de la efectividad de tratamientos matizados que abordan las complejidades inherentes al constructo del perfeccionismo. Un reciente metaanálisis de 15 ensayos controlados aleatorizados concluyó que la terapia cognitivo-conductual centrada en el perfeccionismo es eficaz para reducir la depresión, la ansiedad y los síntomas de los trastornos de la conducta alimentaria<sup>8</sup>. Sin embargo, puede ser preferible un enfoque interpersonal dinámico del tratamiento, especialmente en el caso de los perfeccionistas que se sienten presionados para cumplir las expectativas extremas impuestas por otros (es decir, perfeccionismo socialmente prescrito) y de aquellos con una necesidad excesiva de parecer perfectos que se oculta tras una fachada perfecta (es decir, autopresentación perfeccionista)<sup>9</sup>.

Existen argumentos de peso a favor de la prevención, dado que muchos perfeccionistas que experimentan dolor psicológico tienden a sufrir en silencio y nunca entran en contacto con potenciales proveedores de tratamiento<sup>7</sup>. Los temas específicos que deben destacarse en los esfuerzos preventivos incluyen la promoción de la autocompasión para combatir la autocrítica; verse a uno mismo como alguien que aprende y crece en lugar de como alguien fijo y defectuoso; limitar la excesiva autosuficiencia; entrenarse en la resolución de problemas y la reestructuración cognitiva; y respuestas de juego de roles a errores y fracasos.

Los esfuerzos de prevención deben ser amplios y estar diseñados para aumentar la conciencia no solo entre los profesionales de la salud mental, sino también entre padres y educadores. Los esfuerzos también deben incluir un enfoque específico sobre personas que desempeñan roles, o capacitación para roles, en los que

la presión por ser perfecto y nunca cometer errores puede parecer insoportable (p. ej., deportistas de élite, personal médico, abogados, arquitectos). La prevención también es necesaria para contrarrestar el impacto de los entornos que promueven una presión irreal e implacable para ser perfecto (p. ej., escuelas y comunidades donde se prescribe un alto rendimiento y parece normativo).

El tratamiento y la prevención ofrecen esperanza y promesas para los perfeccionistas en general, incluidas las personas con tendencias suicidas que pueden o no expresarse abiertamente.

**Gordon L. Flett<sup>1</sup>, Paul L. Hewitt<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychology, York University, Toronto, ON, Canada; <sup>2</sup>Department of Psychology, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

## ¿Puede una estrategia práctica orientada al proceso prevenir la ideación y comportamiento suicidas?

Durante varias décadas, los esfuerzos basados en la investigación han buscado métodos de prevención del suicidio de amplia aplicación. Una reciente revisión general de metaanálisis o revisiones sistemáticas de prevención primaria reveló algunas evidencias limitadas para programas multicomponentes adaptados a poblaciones específicas, y el posible valor de restringir el acceso a medios letales como armas o pesticidas, pero concluyó que “no hay evidencias suficientes para recomendar una aplicación generalizada de la prevención primaria del suicidio en la población general”<sup>1</sup>.

Un progreso tan lento resulta paradójico, dado que se puede obtener una reducción de la ideación y comportamiento suicidas con métodos específicos de psicoterapia basados en la evidencia para trastornos psiquiátricos comúnmente asociados con el suicidio. Al parecer se necesitan nuevas estrategias de investigación para posibles enfoques de prevención. Una estrategia práctica orientada al proceso podría proporcionar un posible camino a seguir, implementando métodos que satisfagan una amplia gama de otras necesidades específicas al tiempo que alteran los procesos de cambio que se sabe que están vinculados con los pensamientos y comportamiento suicidas. La literatura sobre la terapia de aceptación y compromiso (o “entrenamiento de aceptación y compromiso” fuera de la psicoterapia; “ACT” en cualquier caso) proporciona un ejemplo.

Con casi 1.050 ensayos controlados aleatorizados en prácticamente todas las áreas de la salud mental y conductual, rendimiento y bienestar social<sup>2</sup>, la ACT es una de las intervenciones psicológicas basadas en la evidencia más ampliamente estudiada. Se trata de un enfoque transdiagnóstico dentro de la tradición de la terapia conductual y cognitiva que utiliza métodos de aceptación, atención plena, compromiso y cambio de comportamiento para aumentar la flexibilidad psicológica<sup>3</sup>.

La flexibilidad psicológica es una colección integrada de seis procesos clave de cambio que implican apertura emocional, flexibilidad cognitiva, atención flexible al ahora, un sentido de uno mismo que toma perspectiva, valores elegidos y acción comprometida basada en valores. Se considera que los cuatro primeros representan procesos de atención plena dentro del modelo ACT, y se argumenta que los seis se apoyan mutuamente de forma interactiva. La inflexibilidad psicológica, por el contrario, implica evitación experiencial y apego emocional; fusión y enredo cognitivos; preocupación, rumiación u otros problemas de atención; apego defensivo a un yo conceptualizado; ausencia de claridad de valores; e impulsividad conductual, procrastinación o persistencia evitativa<sup>3</sup>.

1. Curran T, Hill AP. *Psychol Bull* 2019;145:410-29.
2. Fry PS, Debat DL. *J Health Psychol* 2009;14:513-24.
3. Smith M, Sherry SB, Chen S et al. *J Pers* 2018;86:522-42.
4. Flett GL, Hewitt PL, Heisel MJ. *Rev Gen Psychol* 2014;18:156-72.
5. Flett GL, Hewitt PL, Nepon T et al. *Clin Psychol Rev* 2022;93:102130.
6. Blatt S. *Am Psychol* 1995;50:1003-20.
7. Flett GL, Hewitt PL. *Perfectionism in childhood and adolescence: a developmental approach*. Washington: American Psychological Association, 2022.
8. Galloway R, Watson H, Greene D et al. *Cogn Behav Ther* 2022;51:170-84.
9. Hewitt PL, Flett GL, Mikail SF. *Perfectionism: a relational approach to conceptualization, assessment, and treatment*. New York: Guilford, 2017.

DOI:10.1002/wps.21157

(Flett GL, Hewitt PL. *The need to focus on perfectionism in suicide assessment, treatment and prevention*. *World Psychiatry* 2024;23:152-154)

La flexibilidad/inflexibilidad psicológica y sus componentes, en combinación con procesos estrechamente relacionados como la autocompasión o la activación conductual, representan más de la mitad de todos los hallazgos mediacionales significativos en los procesos de cambio que producen mejoras en los resultados de salud mental en ensayos controlados aleatorizados de intervenciones psicosociales de todo tipo<sup>4</sup>.

En áreas como la depresión, existen ensayos aleatorizados que documentan tanto los efectos directos de la ACT sobre la ideación y el comportamiento suicidas, como el vínculo entre los cambios en la flexibilidad/inflexibilidad psicológica y estos resultados<sup>5</sup>. Estos hallazgos, sin embargo, no evalúan si la ideación y el comportamiento suicidas pueden prevenirse utilizando la ACT.

Los datos sobre los procesos de cambio de la ACT son sugerentes. Estudios transversales y longitudinales han mostrado que la flexibilidad/inflexibilidad psicológica predice directamente la ideación y el comportamiento suicidas, controlando predictores relevantes como la angustia y los niveles basales de tendencia suicida<sup>6</sup>. Los seis procesos parecen relevantes en esta cuestión. Por ejemplo, una mayor flexibilidad cognitiva y habilidades de defusión podrían ayudar a reducir el enredo auto-amplificador con pensamientos suicidas; una mayor aceptación y habilidades de apertura emocional podrían ayudar a los individuos a sentir y aprender de las pérdidas y traiciones sin que el suicidio sea una estrategia de evitación atractiva, utilizando en su lugar dolores del pasado para motivar un comportamiento saludable basado en valores. Como predice el modelo, estos efectos parecen ser empíricamente combinatorios. Por ejemplo, la angustia psicológica, la fusión cognitiva y la ausencia de un comportamiento basado en valores tienen la asociación más fuerte con la ideación suicida entre aquellos individuos que tienen un alto grado de inflexibilidad psicológica en general<sup>6</sup>.

Este mismo patrón básico se había mostrado en respuesta a estresores vitales significativos como la enfermedad física, las rupturas de relaciones y el estigma promulgado. Por ejemplo, durante el punto álgido del brote de COVID-19, los factores estresantes relacionados con la pandemia, como la escasez de recursos y la muerte de seres queridos, provocaron un mayor deseo de morir en individuos que se percibían a sí mismos como una carga para los demás debido a sus problemas, pero solo para aquellos con altos niveles de inflexibilidad psicológica<sup>7</sup>.

Los amplios datos de mediación sobre la flexibilidad psicológica demuestran que puede enseñarse mediante ACT y algunos

otros métodos de intervención<sup>4</sup>, pero los escasos datos sobre la prevención universal sugieren que las habilidades preventivas relevantes se aprenderán y retendrán mejor cuando hacerlo sea personal y prácticamente relevante. Sin embargo, dado que la ACT es un enfoque de aplicación tan amplia, se puede perseguir una estrategia de prevención orientada a procesos específicos mediante el desarrollo de la flexibilidad psicológica en el contexto de la atención espiritual, atención médica sistemática, autoayuda o programas de bienestar social. Del mismo modo que se utilizan vectores en la terapia génica para insertar genes necesarios en las células, estos programas pueden considerarse como vectores psiquiátricos para procesos de cambio saludables que más tarde podrían desviar la tendencia suicida, si surge en el individuo. Es importante destacar que, dado el nivel extremo de escasez de proveedores de salud mental, la ACT puede implementarse con éxito para una amplia variedad de problemas de salud conductual y bienestar social por profesionales no especializados en salud mental.

Un buen ejemplo de este enfoque es la decisión de los capellanes militares estadounidenses de establecer un programa de formación en tres formas específicas de intervención psicosocial consideradas especialmente fáciles de integrar en la atención espiritual: la entrevista motivacional, la terapia de resolución de problemas y la ACT. Formar a los capellanes en estos métodos basados en la evidencia tiene sentido desde el punto de vista práctico, ya que el personal militar suele evitar la atención psiquiátrica debido a su posible impacto en la carrera, pero puede acceder libremente a la atención espiritual sin esas dificultades. Los capellanes que completaron su formación en estos métodos los utilizaron y los encontraron útiles como parte de la atención espiritual cuando el personal militar luchaba contra el suicidio. Los métodos de ACT fueron particularmente populares, utilizándose entre un 14 y un 56% más frecuentemente que otros métodos con los destinatarios de atención que estaban en riesgo de suicidio o tenían tendencias suicidas agudas<sup>8</sup>.

En otro ejemplo, existe una gran cantidad de trabajos sobre la adición de métodos de ACT a la atención médica de rutina, a menudo por parte de personal médico general, para problemas como la atención posquirúrgica, cáncer avanzado, diabetes, dolor crónico, lesión cerebral traumática, lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, ictus y enfermedad de Parkinson. Por lo general, estos métodos producen cambios positivos en la flexibilidad/inflexibilidad psicológica a la vez que repercuten en los resultados de salud y la angustia psicológica. Es importante destacar que, a medida que cambian los procesos de flexibilidad/inflexibilidad psicológica, también lo hace la ideación suicida, como en un estudio

reciente con ACT para la adherencia al tratamiento y la angustia psicológica en pacientes con tuberculosis multirresistente<sup>9</sup>.

Hay otros “vectores” disponibles. La autoayuda mediante ACT se ha disparado, con cientos de títulos y millones de copias impresas que abordan una infinidad de problemas en los principales idiomas, pero siempre dirigidos al mismo pequeño conjunto de procesos de flexibilidad/inflexibilidad psicológica. De hecho, la Organización Mundial de la Salud ahora implementa la autoayuda mediante ACT de forma gratuita en todo el mundo en más de 20 idiomas diferentes, porque estudios bien elaborados demostraron que trataba y prevenía los problemas de salud mental y conductual de las víctimas de la guerra, afirmando que su programa es “para cualquiera que experimente estrés, dondequiera que viva y cualesquiera que sean sus circunstancias” (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240003927>). Los programas de deporte, negocios y diversidad ofrecen otros posibles vectores con un creciente conjunto de datos.

No existe una solución “llave en mano” para la prevención del suicidio, pero el grado de necesidad social y clínica exige que se exploren nuevas estrategias. Parece que vale la pena probar un enfoque práctico orientado al proceso. El uso de ACT y otras intervenciones dirigidas a una gama más amplia de procesos prácticos que también modifican la flexibilidad/inflexibilidad psicológica deberían probarse como un posible vector psiquiátrico para crear resiliencia contra el enredo con ideación y comportamiento suicidas.

#### **Steven C. Hayes<sup>1</sup>, Jaqueline Pistorello<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA; <sup>2</sup>Counseling Services, University of Nevada, Reno, NV, USA

1. Altavini CS, Asciti APR, Solis ACO et al. *J Affect Dis* 2022;297:641-56.
2. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
3. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: the process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
4. Hayes SC, Ciarrochi J, Hofmann SG et al. *Behav Res Ther* 2022;156:104155.
5. Walsler RD, Garvert DW, Karlin BE et al. *Behav Res Ther* 2015;74:25-31.
6. Krafft J, Hick ET, Mack SA et al. *Suicide Life Threat Behav* 2022;49:1488-96.
7. Crasta D, Daks JS, Rogge RD. *J Context Behav Sci* 2020;18:117-27.
8. Arnold T, Haubrick KK, Klasko-Foster LB et al. *J Context Behav Sci* 2022;24:185-96.
9. As'hab PP, Keliat BA, Wardani IY. *J Public Health Res* 2022;11:2737.

DOI:10.1002/wps.21158

*(Hayes SC, Pistorello J. Can a practical process-oriented strategy prevent suicidal ideation and behavior? World Psychiatry 2024;23:154-155)*

## Tasa de remisión acumulada tras tratamientos secuenciales en la depresión: reevaluación de los datos del ensayo STAR\*D

El estudio STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression –Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión–) fue un ensayo clínico fundamental sobre 4.041 pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor (TDM), en el que se examinó la eficacia de los pasos secuenciales del tratamiento<sup>1</sup>. Una de las principales conclusiones del estudio fue que la tasa teórica de remisión acumulada hasta cuatro pasos de tratamiento era del 67% en los que iniciaron el tratamiento antidepresivo<sup>1</sup>.

Aunque este hallazgo ha tenido un impacto significativo en la investigación clínica y en la formulación de políticas<sup>2</sup>, esta tasa estimada está sujeta a dos limitaciones significativas. En primer lugar, la estimación supone que no hubo abandonos durante el estudio (y que los que abandonaron el estudio habrían tenido las mismas tasas de remisión que los que permanecieron en el protocolo)<sup>1</sup>. De hecho, solo 995 sujetos (24,6%) tenían datos completos; 2.487 (61,5%) tenían patrones de datos faltantes por abandono; y 559 (13,8%) tenían datos faltantes intermitentes sin abandono incluso dentro de las 12 semanas en el paso 1 del tratamiento<sup>3</sup>. En segundo lugar, nuestro reciente re-análisis de datos individuales de los pacientes del ensayo reveló que 1.108 participantes (27,4%) habían tomado al menos un medicamento antidepresivo durante el episodio índice anterior a la entrada en el estudio. Dado que los que necesitaron más pasos de tratamiento tenían menos probabilidades de lograr una remisión posterior<sup>1</sup>, es probable que las tasas de remisión acumulada difieran entre los participantes que no habían tomado fármacos y los que habían sido tratados previamente.

Por lo tanto, estimamos la tasa de remisión acumulada del ensayo STAR\*D utilizando el método de Kaplan-Meier de probabilidad inversa de censura ponderada (IPCW). Además, investigamos las tasas de remisión acumulada en individuos con y sin antecedentes de tratamiento antidepresivo previo durante el episodio en curso.

Se extrajeron los factores sociodemográficos al inicio del estudio y las puntuaciones en el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva de 16 ítems, autoinforme (QIDS-SR<sub>16</sub>) y la Clasificación Global de la Carga de Efectos Secundarios (GRSEB) en las semanas 0, 2, 4, 6, 9, 12 y 14 en los tratamientos en el Paso 1-4 del conjunto de datos STAR\*D. La remisión se definió como una puntuación  $\leq 5$  en el QIDS-SR<sub>16</sub> en cualquier momento durante los tratamientos. El método IPCW puede incorporar posibles factores influyentes en los abandonos en la estimación de las curvas de supervivencia<sup>4,5</sup>. Se utilizaron las ponderaciones estabilizadas estimadas mediante una regresión de Cox<sup>4,6</sup> que incluía tanto covariables dependientes del tiempo (puntuaciones del QIDS-SR<sub>16</sub> y GRSEB en mediciones sucesivas) como covariables independientes del tiempo (edad, género, historial educativo, puntuación total de la Escala de Hamilton para la Evaluación de la Depresión al inicio del estudio, antecedentes familiares y antecedentes de toma de cualquier medicamento antidepresivo). Los datos faltantes se trataron mediante imputaciones múltiples por ecuaciones encadenadas con 100 conjuntos de datos imputados<sup>7</sup>.

Se calcularon las tasas de remisión acumulada a los 90, 180 y 360 días junto con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%. Se aplicaron los mismos métodos por separado a

quienes habían recibido al menos un medicamento antidepresivo durante el episodio índice previo al ingreso en el estudio y a quienes no lo habían hecho, y se compararon las tasas de remisión acumulada entre los dos grupos mediante la prueba de rango logarítmico ponderado.

Se estimó que las tasas de remisión acumuladas entre todas las muestras fueron del 53,8% (IC 95%: 51,6-55,9) a los 90 días; 74,5% (IC 95%: 72,1-76,9) a los 180 días y 87,5% (IC 95%: 82,4-92,6) a los 360 días. El tiempo medio hasta la remisión fue de 84 días (ver también información complementaria). Las tasas estimadas de remisión acumulada entre los que no habían recibido ningún antidepresivo antes de entrar en el estudio fueron del 55,4% (IC 95%: 53,0-57,9) a los 90 días, 76,3% (IC 95%: 73,7-78,9) a los 180 días y 89,1% (IC 95%: 85,0-93,2) a los 360 días. Estas tasas fueron mayores (hazard ratio: 1,28; IC 95%: 1,16-1,41;  $p < 0,001$ ) que entre los que habían tenido exposición a antidepresivos: 49,3% (IC 95%: 45,5-53,2) a los 90 días, 70,1% (IC 95%: 65,6-74,6) a los 180 días, y 82,1% (IC 95%: 71,8-92,3) a los 360 días. El tiempo medio hasta la remisión en estos dos grupos fue de 80 y 91 días, respectivamente (ver también información complementaria).

Así pues, nuestro re-análisis de los datos del STAR\*D muestra una tasa de remisión acumulada aproximadamente un 20% superior a la del artículo original<sup>1</sup>. En ese artículo no se tuvo en cuenta a quienes abandonaron o interrumpieron el estudio, mientras que nosotros aplicamos un análisis de supervivencia teniendo en cuenta las características de los pacientes independientes y dependientes del tiempo, como síntomas longitudinales y efectos secundarios.

Investigaciones anteriores generalmente han asumido que los desertores tenían los mismos resultados que los no desertores (análisis más completo) o que no habrían alcanzado la remisión en el análisis por intención de tratar (análisis del peor escenario posible). Sin embargo, en un ensayo clínico a simple ciego de 9 semanas con sertralina y mirtazapina en TDM, 147 participantes que habían abandonado la intervención, pero fueron evaluados posteriormente, tenían puntuaciones depresivas más bajas y mejores resultados del tratamiento en comparación con 1.499 participantes que completaron la intervención y la evaluación en el estudio<sup>8</sup>. De los que abandonaron, 32 participantes con los que era difícil contactar tenían puntuaciones depresivas aún más bajas que 82 participantes con los que era fácil contactar<sup>8</sup>. Estos hallazgos sugieren que una mayor tendencia a la deserción puede estar asociada a mejores resultados del tratamiento.

Los hallazgos actuales concuerdan con informes previos de altas tasas de remisión acumulada en individuos con depresión que iniciaron tratamiento antidepresivo por primera vez. En concreto, en un estudio prospectivo de seguimiento de 90 pacientes con diagnóstico de TDM que no habían recibido tratamiento farmacológico, el 85% de los sujetos alcanzaron un estado asintomático o mínimamente sintomático a los 12 meses<sup>9</sup>.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el ensayo STAR\*D solo incluyó pacientes ambulatorios con TDM no psicótico que recibieron citalopram en centros de atención primaria o secundaria de EE.UU., lo que limita la generalización de los hallazgos a otras poblaciones en diferentes entornos de trata-



miento. En segundo lugar, la remisión se definió solo en base a las puntuaciones del QIDS-SR<sub>16</sub>, sin tener en cuenta los resultados funcionales. En tercer lugar, la remisión en la fase aguda del tratamiento no significa necesariamente una remisión estable, ya que 40-71% de las personas que alcanzaron la remisión experimentaron una recaída en el plazo de un año<sup>1</sup>.

En conclusión, nuestro re-análisis mediante el método IPCW de Kaplan-Meier muestra una tasa de remisión acumulada mucho mayor (es decir, 87,5% en el lapso de un año tras el inicio del tratamiento) que el 67% notificado en el estudio original STAR\*D. Este prometedor hallazgo ofrece la oportunidad de revisar el potencial terapéutico de las opciones de tratamiento disponibles actualmente para el TDM, y subraya la relevancia de emplear tratamientos secuenciales hasta lograr la remisión.

**Hitoshi Sakurai<sup>1</sup>, Hisashi Noma<sup>2</sup>, Koichiro Watanabe<sup>1</sup>, Hiroyuki Uchida<sup>3</sup>, Toshi A. Furukawa<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Kyorin University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, Japan; <sup>3</sup>Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Department of Health Promotion and Human Behaviour, Kyoto University Graduate School of Medicine and School of Public Health, Kyoto, Japan

## ¿Cómo debe proceder la psicoterapia cuando se combina con psicodélicos?

En los últimos años, se ha disparado la investigación y el interés público por los agentes psicodélicos –como la psilocibina y la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)– con fines de salud mental. El enfoque terapéutico del uso de estos agentes implica tres componentes: preparación, administración del fármaco e integración. Este tratamiento combinado se ha denominado terapia asistida con psicodélicos (TAP). Sin embargo, los supuestos y métodos básicos de la TAP no han cambiado desde la década de 1950, a pesar de los notables avances en el tratamiento de los trastornos mentales.

La fase de preparación implica establecer una buena relación entre paciente y terapeuta(s), proporcionar educación sobre la experiencia psicodélica y establecer una intención terapéutica (es decir, una serie de objetivos) para la sesión con el fármaco. Se cree que estas prácticas facilitan una respuesta positiva al fármaco y reducen la probabilidad de efectos adversos (p. ej., un “mal viaje”). En la literatura empírica, la preparación se ha descrito con prácticas sistemáticas, pero con duraciones muy variadas, de dos a ocho horas en una a tres sesiones<sup>1</sup>.

La sesión de administración del fármaco ha sido la práctica más consistente en los estudios empíricos. El participante es controlado por dos clínicos sin apenas interrupciones durante 6-8 horas. Durante este intervalo, los pacientes se tumban en un sofá con antifaces, escuchan a través de auriculares una lista de reproducción predeterminada de música clásica y se les anima a ser lo más introspectivos posible. Estas sesiones suelen implicar una participación mínima de los terapeutas, salvo para proporcionar apoyo emocional, supervisión de la seguridad y, cuando procede, contacto terapéutico.

Lo más variable dentro de la TAP ha sido la fase de integración, que abarca desde una llamada telefónica individual hasta nueve sesiones de psicoterapia<sup>1</sup>. Las sesiones de integración han consistido tradicionalmente en diversas formas de apoyo psicosocial no directivo y no estructurado. La base teórica de este enfoque es que la droga psicodélica ayuda a los pacientes a identificar lo que nece-

Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron del Archivo de Datos del Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU. El estudio contó con el apoyo de la Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia KAKENHI, la Fundación Japonesa de Investigación en Farmacología Clínica, la Fundación Científica Takeda, el Programa de Proyectos de Investigación de Próxima Generación Keio y la Fundación de Investigación Médica SENS-HIN. La información complementaria sobre el estudio está disponible en [http://psy.keiomed.jp/pdf/news\\_20230511.pdf](http://psy.keiomed.jp/pdf/news_20230511.pdf).

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
2. Ramanuj P, Ferenchick EK, Pincus HA. *BMJ* 2019;365:1835.
3. Muthén B, Asparouhov T, Hunter AM et al. *Psychol Methods* 2011;16:17-33.
4. Willems S, Schat A, van Noorden MS et al. *Stat Methods Med Res* 2018;27:323-35.
5. Hernán MA, Brumback B, Robins JM. *Epidemiol Camb Mass* 2000;11:561-70.
6. van der Wal WM, Geskus RB. *J Stat Softw* 2011;43:1-23.
7. White IR, Royston P, Wood AM. *Stat Med* 2011;30:377-99.
8. Furukawa TA, Kato T, Akechi T et al. *Psychother Psychosom* 2018;87:380-2.
9. Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. *Br J Psychiatry* 2000;177:331-5.

DOI:10.1002/wps.21169

*(Sakurai H, Noma H, Watanabe K, Uchida H, Furukawa TA. Cumulative remission rate after sequential treatments in depression: reappraisal of the STAR\*D trial data. World Psychiatry 2024;23:156–157)*

sitan para curarse. Las sesiones de integración se han seleccionado de diversas tradiciones, como el psicoanálisis clásico, la terapia rogeriana centrada en la persona, la teoría de la autorrealización de Maslow y la inteligencia de sanación interior<sup>2</sup>.

Quedan muchos interrogantes sobre cómo los componentes psicoterapéuticos de la TAP producen beneficios significativos más allá de la droga en sí. Algunos expertos afirman que las prácticas de integración actuales aportan poco valor (si es que aportan alguno) más allá de los beneficios psiquiátricos inmediatos de la droga, mientras que otros afirman que es la terapia potenciada por la droga la que conduce al cambio psiquiátrico<sup>1,3</sup>. Mientras que las drogas psicodélicas han recibido la mayor parte de la atención, no se han estudiado los componentes del tratamiento psicosocial de la TAP para medir sus beneficios relativos en cuanto a mejoras sintomáticas y funcionales.

Para seguir avanzando en este campo, es importante que se actualice y optimice la psicoterapia coadyuvante desde sus orígenes en la década de 1950 mediante pruebas científicas rigurosas. Recomendamos probar la eficacia de los tratamientos psicosociales coadyuvantes con una sólida base de evidencia para la indicación psiquiátrica de interés. Las terapias cognitivo-conductuales (TCC) tienen bases empíricas sólidas en los principales trastornos emocionales que se abordan con psicodélicos (es decir, trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y relacionados con el estrés). Las TCC son más notables por sus efectos duraderos en términos de mejora de los síntomas y prevención de recaídas<sup>4</sup>. Es importante destacar que estos tratamientos están manualizados, lo que reduce la variabilidad en la administración del tratamiento y posibilita comprobar la fidelidad del tratamiento. Además, la TCC puede ser difundida de forma segura y eficaz por los profesionales clínicos de la comunidad, como demuestra el programa de Mejora del Acceso a Terapias Psicológicas (IAPT) en el Reino Unido<sup>5</sup>.

Examinar las contribuciones comparativas de la droga y la psicoterapia que la acompaña también es fundamental para comprender los mecanismos del tratamiento psicodélico. Los principales

trastornos emocionales tienen etiologías y procesos psicológicos compartidos, incluida una mala regulación de las emociones que conduce a la evitación emocional y conductual de estímulos negativos. Los psicodélicos tienen una serie de efectos agudos sobre la conciencia, incluyendo experiencias sensoriales y físicas; el sentido del yo, tiempo y espacio; y las emociones y cogniciones<sup>6</sup>. Los cambios en las emociones y la cognición de un individuo ayudan a fomentar una mayor conexión social y autoestima y pueden aclarar prioridades y valores. Además, los psicodélicos parecen reducir la sensibilidad emocional y la rigidez cognitiva de los pacientes en reacción a estímulos cargados de emociones, permitiéndoles acercarse a contenidos emocionales y cognitivos que de otro modo evitarían. Por ejemplo, un paciente puede sentirse más capaz de someterse a la exposición imaginativa de un trauma previamente evitado. Esto también puede verse facilitado por los efectos de la droga sobre la percepción individual de tiempo y espacio, a través de lo que puede sentirse como un movimiento real a través de un viaje. Así pues, los psicodélicos pueden ayudar a los pacientes a regular su sensibilidad emocional, valorar y abordar situaciones estresantes con más flexibilidad y conectar con su entorno social.

Las psicoterapias estructuradas de base empírica tratan de modificar estos mismos mecanismos psicológicos de regulación emocional, flexibilidad cognitiva y compromiso prosocial. Los cambios en la cognición y el comportamiento también pueden probarse como mediadores del impacto de las TCC en los resultados sintomáticos o funcionales. Cuando se combinan con psicodélicos, esperamos que los tratamientos psicosociales trabajen sinérgicamente con la droga para catalizar cambios inmediatos y a largo plazo en el pensamiento, sentimientos y comportamiento<sup>7</sup>.

La duración de la respuesta al tratamiento con TAP ha sido variable, oscilando en la depresión mayor desde tan solo unas semanas hasta un año<sup>8,9</sup>. Ayudar a los pacientes a dar sentido a los cambios cognitivos, afectivos y fisiológicos producidos por el fármaco a través de TCC puede infundir beneficios más duraderos. Además, trabajar con los pacientes para aplicar de forma concreta estos conocimientos a cambios cognitivos y conductuales del mundo real parece fundamental para producir una mejoría profunda y duradera. Por ejemplo, los efectos de los psicodélicos en los sentimientos de conexión social pueden servir como catalizadores de cambios en los pensamientos y comportamientos que fomentan el compromiso social. Aunque la droga puede motivar el cambio inicialmente, trabajar con el paciente para crear planes de activación conductual, responsabilizarle de la realización de estos cambios y resolver los problemas que surjan en la aplicación de estos planes puede prolongar la duración de los beneficios de los fármacos.

Para examinar los efectos de la psicoterapia estructurada sobre los psicodélicos (y viceversa), será importante variar las dosis de la terapia en las fases de preparación e integración. ¿Cuál es el número mínimo de sesiones de preparación necesarias para administrar un psicodélico con seguridad? ¿Una fase de preparación más larga

magnifica la experiencia psicodélica, facilita la alianza terapéutica o aumenta las oportunidades de practicar habilidades recién adquiridas (como la reestructuración cognitiva)? ¿Sería diferente la preparación para los participantes sin experiencia previa con psicodélicos en comparación con los que tienen experiencia previa con la droga? ¿Las sesiones de integración mejoran gradualmente los resultados y el funcionamiento psiquiátricos, o la mayoría de los beneficios clínicos son evidentes poco después de la administración de la droga? ¿Cuántas sesiones de integración son óptimas? Tratar de identificar los ingredientes del tratamiento necesarios para una administración eficaz y segura de psicodélicos puede ayudar a actualizar las prácticas terapéuticas. Además, determinar si se puede atender a más de un participante a la vez (ya sea en un entorno de grupo o en habitaciones contiguas), y cómo afecta la adición de otros co-pacientes a la administración de psicoterapia complementaria, son preguntas maduras para la investigación.

En nuestro ensayo en curso de una TCC asistida con psilocibina para pacientes con depresión mayor<sup>7</sup>, ya estamos impresionados por la sinergia entre la psicoterapia y los tratamientos farmacológicos. Nuestras observaciones preliminares son que las habilidades de la TCC pueden aprovecharse durante la experiencia con la droga y pueden aumentar la responsabilidad del individuo para el cambio de comportamiento tras la administración de la droga. Además, el psicodélico parece aumentar las emociones y cogniciones prosociales para ayudar a implementar cambios de comportamiento después de la sesión de drogas.

La próxima generación de estudios sobre psicodélicos debería tener en cuenta el impacto del contexto psicoterapéutico de la administración del fármaco, que puede resultar tan importante para el cambio clínico como la droga en sí.

#### **Marc J. Weintraub, David J. Miklowitz**

Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, and Semel Institute for Neuroscience and Behavior, Los Angeles, CA, USA

1. Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA et al. *Am J Psychiatry* 2023; doi: 10.1176/appi.ajp.20221043.
2. Vaid G, Walker B. *Glob Adv Health Med* 2022;11:2164957X221081113.
3. Doblin R. A psychedelic drug passes a big test for PTSD treatment. *New York Times*, May 3, 2021.
4. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. *World Psychiatry* 2023;22:105-15.
5. Clark DM. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:159-83.
6. Grob CS, Grigsby J. *Handbook of medical hallucinogens*. New York: Guilford, 2021.
7. Weintraub MJ, Jeffrey J, Grob C et al. *Psychedelic Medicine* 2023; doi: 10.1089/psymed.2023.0018.
8. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. *N Engl J Med* 2022;387:1637-48.
9. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS et al. *J Psychopharmacol* 2022;36:151-8.

DOI:10.1002/wps.21170

*(Weintraub MJ, Miklowitz DJ. How should psychotherapy proceed when adjoined with psychedelics? World Psychiatry 2024;23:157-158)*

## **Violencia en la esquizofrenia: triangulación de la evidencia sobre el riesgo de perpetración**

La cuestión de la naturaleza y la magnitud de la asociación entre la esquizofrenia y el riesgo de perpetración de violencia ha sido objeto de una investigación considerable y de un interés público más amplio. Es una relación compleja e importante de aclarar para las personas con enfermedades mentales y sus familias, con impli-

caciones para la política sanitaria, legislación sobre salud mental, justicia penal y salud mental pública. Por lo tanto, requiere una evaluación cuidadosa y basada en la evidencia.

En la última década, los diseños de ensayos y estudios epidemiológicos complementarios han proporcionado una triangulación

de evidencia sobre la asociación entre esquizofrenia y violencia. Estos estudios han demostrado de forma sólida dos hallazgos principales: que existe un riesgo elevado de violencia en los trastornos del espectro de la esquizofrenia, y que el nivel absoluto no es grande (y solo una minoría de personas con enfermedades mentales graves perpetrará actos de violencia graves a lo largo de su vida). Otro hallazgo de la investigación replicado es que el riesgo de perpetración de violencia aumenta aún más si también están presentes otros factores, como la comorbilidad por abuso de sustancias y la perpetración y victimización previas por violencia. Además, se ha demostrado claramente que los tratamientos ampliamente disponibles basados en la evidencia pueden reducir el riesgo.

El riesgo de perpetrar violencia no es inminente ni significativo en la mayoría de personas con esquizofrenia, pero no es tan pequeño como para ser ignorado. Dada su relevancia para la percepción pública de peligrosidad y el estigma, estamos de acuerdo en que la evidencia necesita una comunicación cuidadosa<sup>1</sup>. Sin embargo, es problemático un enfoque simplista que afirme que reconocer cualquier asociación entre violencia y esquizofrenia será inevitablemente perjudicial para los esfuerzos por reducir el estigma. No tiene en cuenta la evidencia en su conjunto, presupone que la comunicación del vínculo no puede llevarse a cabo sin empeorar el estigma y pasa por alto la experiencia vivida por personas para quienes el impacto de la esquizofrenia se ve agravado por la comisión de un delito violento.

Aquí presentamos un camino alternativo a seguir que: a) reconoce los hallazgos de evidencia de investigación triangulada y replicada, que ha considerado confusiones clave, pero contextualiza adecuadamente los riesgos relativos con información sobre las tasas absolutas, y b) destaca que la implicación de estos hallazgos es mejorar la evaluación clínica, el tratamiento y gestión del riesgo de violencia, que será la forma más eficaz de reducir el estigma asociado.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo relativo de perpetración de violencia en los trastornos del espectro de la esquizofrenia en comparación con los grupos control se examinaron recientemente en un metaanálisis que incluyó a más de 50.000 personas afectadas<sup>2</sup>. El aumento del riesgo en comparación con los grupos control fue consistente en todos los estudios a pesar de los diferentes diseños de los mismos, con distintas definiciones de resultados violentos (incluidos delitos penales y no penales), calidad de los estudios, región geográfica, y si las poblaciones de pacientes incluidas se identificaron por ingreso hospitalario o a partir de muestras de un entorno más comunitario.

En los casos en los que se estudió, el riesgo seguía siendo mayor en las personas sin comorbilidad por abuso de sustancias en comparación con los grupos control (alrededor de 4 veces más riesgo), pero era mayor cuando también estaba presente el abuso de sustancias (alrededor de 10 veces más riesgo). Es importante destacar que entre los estudios se incluyeron aquellos con diseños longitudinales, en los que el orden temporal entre el diagnóstico y el resultado violento abordaba las preocupaciones previas en torno a la causalidad inversa<sup>3</sup>. Además, en dos estudios se asignaron hermanos del mismo sexo no afectados a grupos control, lo que permitió estimar la confusión por factores familiares no medidos<sup>3</sup>. Este novedoso enfoque apoya la inferencia causal, ya que los hermanos comparten genes y factores de la primera infancia.

Otra área de preocupación al interpretar la relación es si se explica por factores sociales, como las diferentes respuestas a las personas con y sin enfermedad mental grave por parte de la policía y el sistema judicial. Sin embargo, para el infrecuente resul-

tado de homicidio, en el que es poco probable que se aplique este argumento, ya que las tasas de resolución (proporción de delitos conocidos por la policía que se resuelven) son muy altas en los cinco países de altos ingresos en los que se ha investigado, el riesgo relativo en los trastornos del espectro de la esquizofrenia fue incluso mayor: un riesgo 18 veces mayor, con un intervalo de confianza inferior al 95% para el odds ratio combinado de 14<sup>2</sup>.

Los datos de los ensayos son una parte clave de la triangulación de la evidencia. La evidencia más sólida de la naturaleza causal de la asociación procede de un reciente metaanálisis Cochrane de ensayos con antipsicóticos<sup>4</sup>. En personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia, las que fueron tratadas con antipsicóticos tuvieron una gran reducción del riesgo de violencia en comparación con los grupos que recibieron placebo (cociente de riesgos: 0,37; IC 95%: 0,24-0,59), utilizando un resultado que no se midió utilizando datos de detenciones o delitos<sup>4</sup>. Una explicación razonable de esta síntesis de ensayos es que los síntomas psicóticos, que disminuyen en intensidad y frecuencia tras el tratamiento, están asociados causalmente con la perpetración de violencia.

Además, en estudios farmacoepidemiológicos basados en poblaciones reales se han comparado los resultados de delitos violentos en las mismas personas durante periodos en los que se les dispensa medicación antipsicótica en comparación con periodos en los que no (un diseño que también ha demostrado la reducción de la mortalidad por suicidio asociada al tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia<sup>5</sup>). De acuerdo con la evidencia del ensayo, estos estudios han demostrado el gran impacto del tratamiento en la reducción del riesgo de violencia<sup>6</sup>. Síntomas como los delirios de persecución podrían representar objetivos terapéuticos plausibles que se sitúan a lo largo de una vía causal, lo que se ha demostrado en poblaciones clínicas altamente fenotipadas<sup>7</sup>.

La investigación también ha puesto de relieve la importante cuestión del riesgo absoluto. En los estudios incluidos en el reciente metaanálisis<sup>2</sup>, menos de 1 de cada 4 hombres y 1 de cada 20 mujeres con trastornos del espectro de la esquizofrenia cometió delitos violentos durante el seguimiento, que abarcó hasta 35 años. Esto es clave para una comprensión y comunicación proporcionadas, y muy relevante para los servicios clínicos. Uno de los entornos en los que se ha observado el potencial de prevención es en los servicios de psicosis de primer episodio. Los estudios han estimado que alrededor de 1 de cada 10 personas que acuden a estos servicios perpetran actos de violencia en el año posterior al contacto con el servicio, incluido un estudio reciente del Reino Unido que utilizó una combinación de datos clínicos y policiales para medir la perpetración de violencia<sup>8</sup>. A pesar de ello, estudios relacionados han demostrado que los clínicos que trabajan en estos entornos dudan en preguntar sobre el riesgo de violencia, por miedo a reforzar el estigma<sup>9</sup>. Esto puede explicar en parte la baja sensibilidad de la evaluación clínica—solo el 40% de los que perpetraron actos violentos en el año siguiente fueron evaluados como de riesgo elevado—en los servicios de atención al primer episodio<sup>8</sup>.

La legislación de muchos países reconoce la posibilidad de que exista un vínculo entre la enfermedad mental de una persona y un delito violento que haya cometido, lo que puede conducir a un tratamiento adecuado, en lugar de únicamente al castigo o restricción. En consecuencia, sostenemos que es posible reconocer la asociación entre enfermedad psicótica y mayor riesgo de violencia, y que esto conduce a un mejor tratamiento preventivo. Para mejorar la prevención es necesario que clínicos e investigadores reconozcan este vínculo, por desagradable que sea, y se esfuercen por reducirlo, al tiempo que defienden y trabajan con los pacientes y sus familias

para garantizar que se vea en su contexto y no se exagere. Estos objetivos –reconocimiento del vínculo y reducción del riesgo– no son mutuamente excluyentes, y plantearlos como excluyentes no mejorará la atención al paciente.

**Daniel Whiting<sup>1,2</sup>, Gautam Gulati<sup>3</sup>, John R. Geddes<sup>4,5</sup>, Kimberlie Dean<sup>6,7</sup>, Seena Fazel<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>Institute of Mental Health, University of Nottingham, Nottingham, UK; <sup>2</sup>Nottinghamshire Healthcare, NHS Foundation Trust, Nottingham, UK; <sup>3</sup>University of Limerick School of Medicine and Health Service Executive, Limerick, Ireland; <sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Oxford, Oxford, UK; <sup>5</sup>Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; <sup>6</sup>School of Clinical Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; <sup>7</sup>Justice Health and Forensic Mental Health Network, Sydney, NSW, Australia

1. Fusar-Poli P, Sunkel C, Larrauri CA et al. *World Psychiatry* 2023;22:230-1.
2. Whiting D, Gulati G, Geddes JR et al. *JAMA Psychiatry* 2022;79:120-32.
3. Fazel S, Wolf A, Palm C et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:44-54.
4. Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD008016.
5. Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. *World Psychiatry* 2020;19:61-8.
6. Sariaslan A, Leucht S, Zetterqvist J et al. *Psychol Med* 2021;52:1-9.
7. Coid JW, Ullrich S, Kallis C et al. *JAMA Psychiatry* 2013;70:465-71.
8. Whiting D, Mallett S, Lennox B et al. *BMJ Ment Health* 2023;26:e300634.
9. Whiting D. Improving violence risk assessment and intervention in first episode psychosis. PhD Thesis, University of Oxford, 2021.

DOI:10.1002/wps.21171

*(Whiting D, Gulati G, Geddes JR, Dean K, Fazel S. Violence in schizophrenia: triangulating the evidence on perpetration risk. World Psychiatry 2024;23:158–160)*

## Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y del trastorno de pánico en el ámbito de la atención sanitaria general: nuevas recomendaciones de la OMS

Los trastornos mentales, neurológicos y por consumo de sustancias (MNS) son muy prevalentes y representan una importante carga de morbilidad<sup>1</sup>. Sin embargo, en muchos países existe una brecha entre la necesidad de servicios de atención a los MNS y la capacidad y recursos disponibles en el sistema sanitario. El Programa de Acción mhGAP de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se puso en marcha para abordar esta brecha mediante la elaboración de recomendaciones para la identificación y tratamiento de las afecciones MNS prioritarias entornos de atención no especializada. Se han desarrollado varias herramientas derivadas, como la Guía de Intervención mhGAP (mhGAP-IG), para apoyar la implementación del programa<sup>2</sup>.

El enfoque mhGAP consiste en intervenciones para la atención de afecciones prioritarias de los MNS. Estas intervenciones se identifican en función de la evidencia sobre su efectividad y viabilidad de su ampliación en países de ingresos bajos y medios. Entre las afecciones MNS cubiertas en la primera y segunda versiones del mhGAP-IG se encontraban la depresión, psicosis, autolesiones o suicidio, epilepsia, demencia, trastornos por consumo de sustancias en adultos y trastornos mentales y del comportamiento en niños y adolescentes.

Ha surgido la necesidad de orientación adicional sobre afecciones no cubiertas en el programa. Entre ellas se encuentran los trastornos de ansiedad, que en conjunto son los trastornos mentales más comunes en todo el mundo, con más de 300 millones de personas, alrededor del 4% de la población mundial, que padecían un trastorno de ansiedad a partir de 2019<sup>3</sup>. Los trastornos de ansiedad también representan la segunda causa principal de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) entre los trastornos mentales y por consumo de sustancias<sup>4</sup>, y conllevan una carga social y económica significativa<sup>5</sup>. Además, los trastornos de ansiedad tienen una aparición temprana, representando el trastorno mental más prevalente en los adolescentes mayores en general (4,6%), y particularmente en las adolescentes (5,5%)<sup>3</sup>.

Aunque hay muchos tratamientos efectivos disponibles, hasta el 75% de las personas con trastornos de ansiedad no reciben ningún tipo de atención en todo el mundo<sup>6</sup>. Para abordar esta brecha, la OMS ha desarrollado un nuevo módulo, como parte de la actualización de las directrices mhGAP publicada en noviembre de 2023, con el fin de proporcionar recomendaciones para el tratamiento de

los trastornos de ansiedad y promover una aplicación más amplia de las intervenciones basadas en la evidencia en los países de ingresos bajos y medios. Este módulo se centra en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y el trastorno de pánico (TP), seleccionados por su prevalencia, su carga estimada, la probabilidad de que se presenten en entornos de atención médica general y la disponibilidad de evidencia sobre la viabilidad y la eficacia de las intervenciones en entornos de atención no especializada.

Las nuevas recomendaciones de mhGAP sobre la ansiedad se han elaborado de acuerdo con el proceso de desarrollo de directrices de la OMS<sup>7</sup>. Se convocó un Grupo de Desarrollo de Directrices (GDG) que se encargó de formular recomendaciones basadas en la revisión sistemática y la evaluación de la evidencia disponible. Se identificaron siete preguntas PICO basadas en el consenso de expertos para guiar la recuperación de la evidencia, la revisión, síntesis y evaluación mediante el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación)<sup>8</sup>. A continuación, el GDG revisó los resultados para elaborar las recomendaciones<sup>9</sup>. Las directrices de mhGAP sobre la ansiedad abordan el papel de las intervenciones psicológicas, farmacoterapias, gestión del estrés, ejercicio físico y atención colaborativa para adultos con TAG o TP.

Las directrices recomiendan intervenciones psicológicas breves y estructuradas basadas en los principios de la terapia cognitivo-conductual (TCC) para adultos con TAG y/o TP. La mayor parte de la evidencia disponible sobre el tratamiento psicológico del TAG se refiere en realidad a la TCC, y la TCC de tercera ola también se ha estudiado con frecuencia. La evidencia indica que es probable que la autoayuda guiada sea más eficaz que la autoayuda no guiada, y que las intervenciones realizadas por especialistas probablemente sean más eficaces que las proporcionadas por no especialistas, mientras que parece haber diferencias mínimas o nulas entre las intervenciones digitales y las presenciales, y entre las modalidades individuales y grupales.

Las directrices también recomiendan el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para TAG y TP, mientras que los antidepresivos tricíclicos (ATC) solo se recomiendan para TP en los casos en que los ISRS no estén disponibles. No surgió ninguna diferenciación específica en términos de efectividad o efectos adversos entre los ISRS revisados, incluidos citalopram,

escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. No hubo evidencia suficiente para el uso de ATC en adultos con TAG.

También se recomiendan técnicas de manejo del estrés, como la relajación y/o el entrenamiento de atención plena, para adultos con TAG y/o TP, así como la práctica de ejercicio físico estructurado. Las directrices desaconsejan el uso de benzodiacepinas en el tratamiento de adultos con TAG y/o TP. Estos fármacos solo deben utilizarse para síntomas de ansiedad graves y agudos y únicamente como medida a muy corto plazo (3-7 días). Por último, las directrices recomiendan valorar la atención colaborativa para adultos con depresión y/o ansiedad y enfermedades físicas.

El GDG destacó una serie de consideraciones clave al formular estas recomendaciones. En primer lugar, el GDG hizo hincapié en que el proceso de la OMS para la elaboración de directrices no pretende formular recomendaciones que abarquen la totalidad de las intervenciones de eficacia demostrada en un área determinada<sup>7</sup>. Por el contrario, el proceso se centra en áreas o intervenciones en las que la evidencia es más sustancial o en las que históricamente ha habido controversias o la necesidad de un cambio de política. Por lo tanto, el GDG señaló que estas directrices iniciales pueden no abarcar la totalidad de las intervenciones que han demostrado eficacia para TAG o TP.

Además, el GDG observó una limitación en el hecho de que la mayoría de la evidencia disponible procede de investigaciones realizadas en países de ingresos altos, y destacó la necesidad de aumentar la distribución de fondos para investigación a instituciones de países de ingresos bajos y medios. También observó que existe evidencia considerable de modelos de atención, como el reparto de tareas y la formación y supervisión de personal no especializado, que son particularmente apropiados para esos países. Sin embargo, el GDG también señaló específicamente los retos que plantean los recursos humanos y el tiempo y capacidad del personal sanitario para llevar a cabo determinadas intervenciones, en particular las intervenciones psicológicas estructuradas o los modelos de atención colaborativa.

En tercer lugar, el GDG señaló la necesidad de realizar más investigaciones para explorar el impacto a largo plazo de las intervenciones sobre los síntomas, el funcionamiento y otros resultados clave, al tiempo que reconoció la evidencia sustancial para la reducción de síntomas a medio y corto plazo. En cuarto lugar, el GDG hizo especial hincapié en la necesidad de tener en cuenta la variabilidad cultural y las preferencias individuales al aplicar las recomendaciones en la práctica. Por ejemplo, el GDG destacó la importancia del ejercicio físico para los trastornos de ansiedad en general, al tiempo que señaló la necesidad de tener en cuenta los hábitos cotidianos de las comunidades que reciben atención, como cuando el esfuerzo físico ya forma parte de su vida diaria (p. ej., agricultores, trabajadores manuales).

En quinto lugar, el GDG destacó la necesidad de garantizar una formación adecuada y una supervisión de seguimiento para no especialistas en cualquier ámbito.

En sexto lugar, el GDG debatió la frecuente prescripción excesiva de benzodiacepinas para los síntomas de ansiedad, en particular en entornos de atención no especializada, y destacó los riesgos asociados a estas prescripciones. Por último, el GDG describió la importancia de la adaptación para la prestación de estas intervenciones, incluido el uso de tecnologías innovadoras y digitales.

Hasta la fecha, no existían directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de los trastornos de ansiedad comunes en entornos de atención no especializada centrados en países de ingresos bajos y medios. Estas recomendaciones se elaboraron para llenar este vacío y servirán de base para formar un nuevo módulo de la Guía de Intervención mhGAP, una herramienta que se utiliza con frecuencia para poner en práctica las directrices mhGAP. Será necesario llevar a cabo una amplia labor para aumentar la capacidad de los países para aplicar estas recomendaciones del mhGAP y garantizar un tratamiento eficaz de los trastornos de ansiedad en todo el mundo.

**Brandon Gray<sup>1</sup>, Biksegn Asrat<sup>2,4</sup>, Elaine Brohan<sup>1</sup>, Neerja Chowdhury<sup>1</sup>, Tarun Dua<sup>1</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>Department of Psychiatry, Medicine and Health Sciences, University of Gondar, Gondar, Ethiopia; <sup>3</sup>UK Public Health Rapid Support Team, UK Health Security Agency/London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK; <sup>4</sup>Centre for Global Mental Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

Este trabajo ha sido financiado por el Wellcome Trust. Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en esta carta, y no representan necesariamente las opiniones, decisiones o políticas de las instituciones a las que están afiliados. Los derechos de autor de este artículo pertenecen a la OMS. Se trata de un documento de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution IGO.

1. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. Petagna M, Marley C, Guerra C et al. Community Ment Health J 2023;59:192-204.
3. Institute of Health Metrics and Evaluation. GBD results. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>.
4. Rehm J, Shield KD. Curr Psychiatry Rep 2019;21:10.
5. Konnopka A, König H. Pharmacoeconomics 2020;38:25-37.
6. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S et al. Depress Anxiety 2018;35:195-208.
7. World Health Organization. Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization, 2015.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. BMJ 2008;336:924-6.
9. World Health Organization. mhGAP Evidence Resource Center. [www.who.int](http://www.who.int).

DOI:10.1002/wps.21172

*(Gray B, Asrat B, Brohan E, Chowdhury N, Dua T, van Ommeren M. Management of generalized anxiety disorder and panic disorder in general health care settings: new WHO recommendations. World Psychiatry 2024;23:160-161)*

## Genética para los profesionales clínicos de salud mental: un llamamiento a una formación en genética psiquiátrica accesible y equitativa a nivel mundial

El campo de la genética psiquiátrica ha evolucionado rápidamente en las últimas décadas, dando lugar a importantes avances en nuestra comprensión de la arquitectura genética de los trastornos

mentales. Docenas de genes se han relacionado definitivamente con trastornos del neurodesarrollo (TND), y cientos de loci genéticos se han asociado significativamente con enfermedades y/o rasgos

psiquiátricos (p. ej., esquizofrenia, neuroticismo), que potencialmente arroja luz sobre los procesos de enfermedades biológicas subyacentes y las posibles vías para un tratamiento específico<sup>1</sup>. A pesar de este progreso, la formación de los profesionales de salud mental en genética psiquiátrica sigue estando fragmentada y no es sistemática en todo el mundo<sup>2</sup>, lo que tiene importantes implicaciones para la calidad de la atención que reciben los pacientes y la capacidad de los profesionales de salud mental para incorporar eficazmente la genética en la práctica clínica.

En primer lugar, el asesoramiento básico sobre el componente genético de la etiología de muchos trastornos mentales –como parte de la misión más amplia de psicoeducación– puede ayudar a reducir el estigma, la culpa y los malentendidos sobre qué es la enfermedad mental<sup>3</sup>. Puede ayudar a las familias y pacientes a centrarse en la identificación de factores de resiliencia para contrarrestar el riesgo genético, como la mejora del sueño, la dieta y el ejercicio<sup>3</sup>. Se puede proporcionar asesoramiento eficaz en casi cualquier entorno sin necesidad de recursos o tecnologías adicionales.

Se puede realizar un diagnóstico genético en 25-40% de pacientes con TND<sup>4</sup>. Para esta población de pacientes, los diagnósticos genéticos tienen beneficios clínicos bien establecidos, como poner fin a la odisea diagnóstica a la que se enfrentan muchas familias, informar sobre la planificación familiar, mejorar el asesoramiento pronóstico, que ofrece la oportunidad de una intervención más temprana para apoyar el neurodesarrollo y proporcionar acceso a ensayos clínicos relevantes y redes de apoyo de otras familias con afecciones genéticas similares<sup>4</sup>. Además, con el avance de las terapias genéticas de precisión, ahora existe la posibilidad de un tratamiento modificador de la enfermedad para TND.

Los clínicos de salud mental también deben comprender los principios básicos de la farmacogenética (p. ej., cómo la composición genética de un individuo afecta su respuesta a los medicamentos). Las pruebas farmacogenéticas pueden permitir la selección de medicamentos psiquiátricos con menos efectos secundarios<sup>5</sup>. Por ejemplo, las pruebas farmacogenéticas para las variantes de HLA clase I pueden prevenir reacciones adversas cutáneas graves (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) en individuos que empiezan a tomar carbamazepina u oxcarbazepina<sup>5</sup>. Además, un reciente estudio cruzado, controlado y aleatorizado por grupos demostró que un panel farmacogenético de 12 genes (incluidos los genes de las enzimas hepáticas del citocromo P450, *CYP2D6* y *CYP2C19*, que intervienen en el metabolismo de la mayoría de medicamentos psicotrópicos) reducía la incidencia de reacciones adversas a los fármacos en diversas organizaciones y entornos del sistema sanitario europeo<sup>6</sup>.

Dado el coste relativamente bajo de las pruebas farmacogenéticas y la elevada carga de efectos adversos de los fármacos psicotrópicos, es plausible una implantación global. Una educación farmacogenética psiquiátrica generalizada puede preparar a los profesionales de salud mental para implementar las pruebas farmacogenéticas de forma más rápida y eficiente a medida que aumenta el acceso. Sin embargo, las iniciativas educativas tendrán que hacer hincapié en la gran variación en la frecuencia alélica de los farmacogenes entre poblaciones de diferentes ascendencias, para garantizar que los enfoques clínicos se adapten en consecuencia<sup>6</sup>.

Además, aunque todavía no se han validado rigurosamente para su uso clínico en los trastornos mentales, las puntuaciones de riesgo poligénico (PGS) tienen un gran potencial como herramienta de futuro en la atención psiquiátrica<sup>7</sup>. Una PGS es una medida que representa los efectos combinados de muchas variantes

genéticas comunes asociadas a un rasgo o enfermedad complejos<sup>7</sup>. En psiquiatría, se están explorando las PGS de forma aislada y en combinación con otros factores de riesgo como predictores de la aparición de enfermedades, como la esquizofrenia en una población con alto riesgo de psicosis<sup>7</sup>. A pesar de la necesidad de seguir investigando, una persona ya puede solicitar su propia PGS psiquiátrica a empresas de venta directa al consumidor por un precio relativamente bajo, lo que pone de manifiesto la tensión entre la utilidad clínica y el beneficio de la industria. De hecho, el 10% de los psiquiatras de niños y adolescentes de EE.UU. afirman que algún paciente o familiar les ha llevado los resultados de la PGS para su interpretación<sup>8</sup>.

Es imperativo que los clínicos de salud mental sean capaces de asesorar a los pacientes sobre la interpretación de las PGS psiquiátricas. Sin la suficiente formación y comprensión, existe un riesgo significativo de malinterpretación y orientación errónea, como ocurrió en la última década con las pruebas farmacogenéticas psiquiátricas directas al consumidor en Norteamérica. Debido en parte a la falta de educación farmacogenética en la formación en salud mental, muchos profesionales clínicos lucharon por reconocer las limitaciones (y los daños potenciales) de los resultados de las pruebas que los pacientes les traían, hasta que la Food and Drug Administration comenzó a emitir cartas de cese y desistimiento a los laboratorios comerciales en 2019 por prácticas de marketing engañosas.

Si se produjera un uso indebido generalizado similar de las PGS psiquiátricas, podría haber importantes consecuencias. Por ejemplo, algunas empresas privadas ya ofrecen pruebas de PGS en embriones preimplantados (es decir, “cribado de embriones poligénicos”) para detectar rasgos psiquiátricos y cognitivos sin que se comprendan plenamente las implicaciones individuales o sociales. De hecho, el proceso de selección genética de rasgos psiquiátricos “deseables”, ya sea mediante PGS o de otro modo, tiene una historia oscura asociada al movimiento eugenésico, que ha motivado atrocidades humanas, incluido el Holocausto. En respuesta, muchas sociedades profesionales, incluida nuestra Sociedad, han emitido declaraciones instando a la moderación y a una reflexiva consideración<sup>9</sup>.

Es fundamental que los clínicos de salud mental estén suficientemente formados en genética para adoptar un enfoque matizado de las pruebas clínicas, comprendiendo cuándo están basadas en evidencia y son clínicamente informativas (p. ej., diagnóstico de TND) y cuándo corren el riesgo de causar daños si se utilizan mal (p. ej., cribado de embriones poligénicos).

¿Cómo podemos garantizar una formación en genética psiquiátrica inclusiva para todos los médicos de salud mental, más allá de los psiquiatras en entornos con buenos recursos? Podemos empezar por utilizar los recursos online gratuitos y de alta calidad existentes, como la National Neuroscience Curriculum Initiative (<https://nncionline.org>), que ofrece módulos de aprendizaje interactivos sobre pruebas genéticas de diagnóstico para TND y farmacogenética. Otros recursos accesibles son un vídeo animado de fácil comprensión sobre genética del autismo (<https://www.precisionmedicineinautism.org>) y los amplios recursos del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano ([www.genome.gov](http://www.genome.gov)). Además, aprender y poner en práctica el “modelo jar” de asesoramiento genético psiquiátrico (<https://genomicare.ca>) puede ayudar a los clínicos a integrar eficazmente el asesoramiento genético en su práctica<sup>3</sup>.

En última instancia, la formación médica debería capacitar a los alumnos como aprendices independientes, impulsados a adquirir nuevos conocimientos que benefician a sus pacientes. De acuerdo

con los principios del consejo genético psiquiátrico, debemos aspirar a impartir a todos los médicos conocimientos fundamentales sobre la heredabilidad de las enfermedades mentales, reduciendo el estigma y conceptos erróneos al tiempo que capacita a los pacientes para llevar una vida plena. Esta es una llamada a la acción para que nuestra comunidad colabore y luche por una educación en genética psiquiátrica accesible y equitativa para todos.

#### Education Committee, International Society of Psychiatric Genetics (ISPG)

El Comité de Educación de la ISPG incluye a M. Alnor (Arabia Saudí), A.D. Besterman (EEUU), M. Castaño (Colombia), L. DeLisi (EEUU), D.E. Grice (EEUU), F.W. Lohoff (EEUU), C. Middeldorp (Países Bajos), D. Moreno-De-Luca (Canadá), D. Quattrone (Reino Unido), J.I. Nurnberger Jr (EEUU), E. Nurmi (EEUU), D.A. Ross (Canadá), T. Soda (EEUU), T.G. Schulze (Alemania), B. Trost (Canadá), E. Vilella (España), C.X. Yap (Australia) y G. Zai (Canadá).

1. Andreassen OA, Hindley GFL, Frei O et al. *World Psychiatry* 2023;22:4-24.
2. Johnson DL, Korf BR, Ascurra M et al. In: Kumar D (ed). *Genomic medicine skills and competencies*. London: Academic Press, 2022:131-9.
3. Austin JC. *Cold Spring Harb* 2020;10:a036608.
4. Besterman AD, Moreno-De-Luca D, Nurnberger JI Jr. *JAMA Psychiatry* 2019;76:231-2.
5. Pirmohamed M. *Nat Rev Genet* 2023;24:350-62.
6. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE et al. *Lancet* 2023;401:347-56.
7. Murray GK, Lin T, Austin J et al. *JAMA Psychiatry* 2021;78:210-9.
8. Pereira S, Muñoz KA, Small BJ et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2022;189:293-302.
9. Lencz T, Sabatello M, Docherty A et al. *Lancet Psychiatry* 2022;9:838-44.

DOI:10.1002/wps.21173

(*Education Committee, International Society of Psychiatric Genetics (ISPG). Genetics for mental health clinicians: a call for a globally accessible and equitable psychiatric genetics education. World Psychiatry 2024;23:161-163*)

## El paradigma dinámico de la enfermedad en psicopatología

El pensamiento médico oscila entre dos representaciones de la enfermedad. Según la primera, la enfermedad entra o sale del organismo como a través de una puerta, bien añadiendo algo que no debería estar allí, bien eliminando algo que debería estar allí. La infección es el paradigma de la enfermedad como adición patógena; la hemorragia es el paradigma de la enfermedad como eliminación patógena de algo que es necesario. Esta representación de la enfermedad, denominada “ontológica”<sup>1</sup>, es hasta cierto punto tranquilizadora: lo que el organismo ha perdido puede restaurarse, y lo que ha entrado puede eliminarse.

Una representación diferente de la enfermedad es la denominada “dinámica”<sup>1</sup>. Según este punto de vista, la enfermedad no es un accidente que llega de fuera y altera el estado de equilibrio de un organismo que de otro modo estaría sano. Los seres humanos son seres intrínsecamente vulnerables que enferman cuando responden de forma incongruente a lo que perciben como una amenaza para el equilibrio inestable y vulnerable que caracteriza su estado. Esta amenaza no debe ser necesariamente una entidad nociva objetiva; basta con que se experimente subjetivamente como tal.

¿Existen buenos argumentos para apoyar el paradigma dinámico? La investigación contemporánea en fenomenología clínica apela a la noción de “tomar posición” para proporcionar un marco para la investigación de los intentos de curación de la persona como componente fundamental de la dialéctica de la formación de síntomas<sup>2</sup>. Los síntomas psicóticos, por ejemplo, se entienden como la expresión de los esfuerzos de la persona por dar sentido a experiencias “extrañas” de sí misma y del mundo. Estas experiencias “extrañas” básicas y los recursos del paciente para hacerles frente se enfrentan entre sí. La manifestación y la evolución de la enfermedad pueden entenderse como emergentes de los esfuerzos de la persona por luchar contra los retos existenciales asociados a la aparición de las experiencias extrañas de uno mismo y del mundo, o por adaptarse a ellos<sup>3</sup>.

Este enfoque tiene el potencial de abordar experiencias problemáticas a menudo desatendidas sin amenazar la agencia epistémica de la persona. El reconocimiento de las condiciones psicopatológicas desde el punto de vista de una representación dinámica de la enfermedad es la puerta de entrada a una extensión radical de nuestra perspectiva humana sobre los trastornos mentales y, en general, sobre la condición humana. Ayuda a pensar en la vulnerabilidad a los trastornos mentales como propiedad

*intrínseca* del ser humano. Las personas afectadas por síntomas mentales pueden estar más cerca que nosotros mismos del núcleo de la condición humana<sup>4</sup>. Desde este punto de vista, cualquier investigación sobre síntomas psicopatológicos se convierte en una exploración de sus significados y en un intento de responder a la pregunta “¿Qué significa ser humano?”. Nuestra investigación en psicopatología puede convertirse en un medio para investigar el núcleo de la existencia humana. Esta representación dinámica de los síntomas mentales puede integrarse en una nueva comprensión médica, antropológica, tecnológica y sociopolítica de la psicopatología.

¿Debemos suponer que las experiencias extrañas de uno mismo y del mundo son comunes a todos los seres humanos, o al menos a la mayoría? La cuestión no es si un acontecimiento estresante extrínseco facilita la aparición de estas experiencias: esto debería considerarse un hecho. La cuestión es si estas experiencias surgen de una vulnerabilidad intrínseca a la condición humana. Desde esta perspectiva, lo que viene de fuera es, como mucho, la *ocasión* para el desencadenamiento de la patología, pero no su *causa*.

¿Existe alguna evidencia de que las experiencias ocasionales de irrealidad del yo, el cuerpo y el mundo son comunes a la mayoría de los seres humanos? Podríamos referirnos tentativamente a dos tipos de “evidencia”: una derivada de la investigación psicopatológica y otra que podríamos denominar “cultural”. En cuanto a la primera, las encuestas epidemiológicas documentan que las experiencias transitorias de despersonalización o desrealización ocurren con bastante frecuencia en la población general<sup>5</sup>, y son comunes entre adolescentes sin diagnóstico psiquiátrico<sup>6</sup>. Se puede interpretar que estos hallazgos sugieren que sentirse irreal, aislado del mundo; desvinculado de uno mismo, de sus pensamientos y de sus recuerdos; verse a uno mismo desde fuera, sintiéndose como un “autómata”, a pesar de su carácter de “extrañeza”, son experiencias “cuasi fisiológicas”.

En cuanto a la evidencia “cultural”, es un argumento común en la literatura filosófica, antropológica y espiritual de que lo que caracteriza a la condición humana es ser “una obra de naturaleza indefinida”<sup>7</sup>. “Nada ha recibido una confirmación más universal que la prueba de que el universo es una creación del caos, la vida un epifenómeno y el hombre un accidente”<sup>8</sup>. Para protegernos de la ansiedad que conlleva la conciencia de ser tan intrínsecamente vulnerables, buscamos refugio en nuestra identidad social y en

creencias de sentido común. Pero estos “alojamientos” defensivos son precarios; no proporcionan un refugio seguro.

La conciencia aguda de nuestra vulnerabilidad surge típicamente durante *situaciones límite* que pueden tener lugar en la vida cotidiana<sup>9</sup>. Se trata de situaciones en las que se pone en peligro el “alojamiento” de la cotidianidad y los supuestos de sentido común. Nuestra confianza básica se resquebraja. Durante estas situaciones límite, experimentamos “ansiedades” humanas básicas, como la inevitabilidad de la culpa, la ineludibilidad de la libertad, la fragilidad de nuestro cuerpo, la soledad de nuestra existencia, el vértigo de la irrealidad o el sinsentido. Estos sentimientos pueden inquietar a algunos individuos, rompiendo con sus creencias, identificaciones y vínculos sociales de sentido común. Pueden surgir estados de despersonalización y desrealización, junto con un estado general de desconcierto, del que pueden surgir síntomas psicopatológicos u oportunidades de crecimiento.

Desde una perspectiva ética, solo si consideramos tales experiencias, y las cuestiones existenciales que las acompañan, como parte integral de la condición humana, podremos gestionarlas con el debido respeto y no simplemente comprometernos a eliminarlas como se haría con algo inhumano.

El cuidado, en esta visión dinámica, implica apoyar a la persona en su *búsqueda de significados*. El profesional clínico, como experto en situaciones-límite humanas, es como un guía que ayuda al paciente a encontrar un nuevo equilibrio con sus enigmas existenciales. La intervención terapéutica no tiene como objetivo erradicar estos enigmas, que son radicalmente humanos por naturaleza, sino ayudar al paciente a reconocer el significado existencial de sus extraños sentimientos, tomando conciencia de sus propios “alojamientos” y “situaciones-límite” específicas, y asumiendo la responsabilidad de sus elecciones.

Esta visión también puede ayudar a actualizar nuestra percepción de la recuperación: ya no se trata de la eliminación de los síntomas o de la noxa patógena, sino del logro de un nuevo

equilibrio dinámico más eficaz en la condición vulnerable de una persona, modulando la intensidad de las experiencias preocupantes y haciéndolas menos omnipresentes para facilitar el desciframiento de sus significados existenciales.

Esta concepción es ciertamente optimista, pero tiene el mérito de propiciar una perspectiva terapéutica más equilibrada. La noción de que los pacientes están pasivamente sometidos por una enfermedad puede contribuir a establecer relaciones asimétricas, limitando nuestra posibilidad de intercambio con la perspectiva del otro, mutilando nuestra comprensión de su mundo y encerrándonos en el callejón sin salida de nuestra limitada perspectiva sectorial. Por el contrario, una visión dinámica puede ayudar a establecer una relación de ayuda más equilibrada, centrada en el apoyo que presta el profesional clínico a los esfuerzos de autocuración del propio paciente basándose en la autocomprensión.

### Giovanni Stanghellini

Department of Health Sciences, University of Florence, Italy; Centro de Estudios de Fenomenología y Psiquiatría, Universidad “Diego Portales”, Santiago, Chile

1. Canguilhem G. *Écrits de médecine et de philosophie*. Paris: Vrin, 2021.
2. Stanghellini G, Aragona M, Gilardi L et al. *Philosoph Psychol* 2023;36:1261-86.
3. Binswanger L. *Über Ideenflucht*. Zürich: Orell Füssli, 1933.
4. Ritunnano R, Stanghellini G, Broome MR. *World Psychiatry* 2021;20:304-6.
5. Hunter EC, Sierra M, David AS. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:9-18.
6. Fagioli F, Dell’Erba A, Migliorini V et al. *Compr Psychiatry* 2015;59:68-72.
7. Pico della Mirandola G. *De hominis dignitate*. Firenze: Vallecchi, 1942.
8. Caraco A. *Bréviaire du chaos*. Lausanne: L’Age de l’Homme, 1982.
9. Fuchs T. *Psychopathology* 2013;46:301-8.

DOI:10.1002/wps.21175

(Stanghellini G. *The dynamic paradigm of illness in psychopathology*. *World Psychiatry* 2024;23:163-164)



## Plan de Acción de la WPA 2023-2026

Partiendo de las actividades fundacionales de la Asociación, el Plan de Acción 2023-2026 de la WPA aspira a potenciar el bienestar mental y físico de los pacientes psiquiátricos, del personal psiquiátrico y del público en general. La asombrosa estadística de que una de cada ocho personas en el mundo padece un trastorno mental<sup>1</sup> justifica una mejora continua en la prevención y tratamiento de estos trastornos. Resulta alarmante que, a pesar de la magnitud de este problema, el gasto público en salud mental siga siendo desproporcionadamente bajo<sup>2,3</sup>, lo que subraya la urgente necesidad de intervención y reforma.

Una revisión general y una evaluación metaanalítica de 102 metaanálisis, que incluían 3.782 ensayos controlados aleatorizados y 650.514 pacientes adultos que recibieron psicoterapia o farmacoterapia para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos más prevalentes, mostraron que las magnitudes de efecto de los tratamientos parecen ser bajas y se han estancado, lo que sugiere un posible efecto techo en las modalidades de investigación actuales<sup>4</sup>. Esto exige un cambio paradigmático en los métodos de investigación, así como identificar nuevos métodos para mejorar la salud mental mediante el tratamiento y la prevención. Sin embargo, encontrar, desarrollar y conseguir la aprobación de nuevos tratamientos y métodos preventivos lleva mucho tiempo. Mientras tanto, debemos concentrarnos en aplicar los tratamientos y métodos preventivos existentes basados en la evidencia que muestran una eficacia relativamente buena.

Para lograr este objetivo, el Plan de Acción 2023-2026 de la WPA prioriza las siguientes acciones: aplicación de tratamientos basados en la evidencia, prevención y adopción de estilos de vida saludables, investigación y comunicación. Aquí nos enfocamos en la aplicación de tratamientos basados en la evidencia, la prevención y la adopción de estilos de vida saludables.

Existen tratamientos basados en la evidencia disponibles para todos los trastornos psiquiátricos. Se ha demostrado que algunas psicoterapias y farmacoterapias, así como su combinación con medidas psicosociales, mejoran la salud mental de los pacientes con diversos trastornos. Los artículos de investigación, si bien tienen un valor incalculable para el avance del conocimiento médico, a menudo representan un reto para los clínicos: su naturaleza técnica puede hacerlos inaccesibles para quienes están en primera línea de atención al paciente y disponen de poco tiempo. Es imperativo cerrar esta brecha entre investigación académica y práctica clínica. Debemos desarrollar un sistema que actualice constantemente a los clínicos sobre los últimos hallazgos, permitiéndoles discernir y adoptar las mejores prácticas. Un sistema así garantizaría que los pacientes recibieran una atención basada en las evidencias más recientes y relevantes, mejorando la calidad general de la asistencia. Para aplicar sistemáticamente estos tratamientos existentes, junto con los emergentes, la WPA está introduciendo un “Rincón del especialista: Avances de las ciencias y su aplicación en la práctica clínica”.

Este Rincón servirá de centro para resumir los avances en psiquiatría clínica, salud mental pública y ética, fomentando al mismo tiempo la diversidad y la inclusión. Esta plataforma, dedicada a los profesionales clínicos, contará con seminarios web online donde especialistas expertos presentarán, de forma accesible, los tratamientos de última generación y las mejores prácticas para el

trabajo psiquiátrico diario. Dentro de este Rincón, se presentarán conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de pacientes con diversos trastornos mentales –como psicosis, trastornos afectivos, trastornos por consumo de sustancias, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, autismo y trastornos de la conducta alimentaria. También se tratarán temas como la salud mental durante las crisis, aplicaciones prácticas de la psiquiatría digital y consideraciones éticas en situaciones cotidianas.

Los especialistas principales en cada trastorno mental, responsables de cada seminario web o serie de seminarios web, designarán a un grupo de colegas de todos los continentes para que presenten el tema desde diferentes perspectivas, mostrando las lagunas en la investigación, la disponibilidad de estudios y la adaptación de los materiales existentes a diferentes contextos culturales. Los resultados de estos seminarios web se resumirán para facilitar su comprensión y se utilizarán como recursos educativos para los pacientes, sus familias y el personal clínico. Este enfoque tiene como objetivo fomentar la adherencia al tratamiento y la aplicación de las mejores prácticas. Todos los seminarios web, junto con sus materiales asociados, estarán disponibles en el sitio web de la WPA.

La prevención de los trastornos psiquiátricos es esencial para promover el bienestar mental y reducir el riesgo de recaídas, y requiere una aplicación sistemática tanto a nivel local como nacional<sup>5</sup>. Las estrategias preventivas basadas en la evidencia, cuando se adoptan en etapas tempranas de la vida, pueden mejorar significativamente los resultados de salud mental<sup>6,7</sup>. Mediante esfuerzos coordinados, podemos fomentar comunidades más resilientes y reducir la carga general de los trastornos psiquiátricos.

Aunque hay evidencia de que los estilos de vida saludables mejoran la salud general, también hay cada vez más evidencia de su impacto en la salud mental entre diferentes poblaciones. Actividades como el ejercicio físico, una dieta equilibrada y una higiene del sueño consistente tienen efectos positivos sobre el bienestar mental<sup>8-10</sup>. Las prácticas consistentes de higiene del sueño mejoran significativamente el bienestar mental al garantizar un descanso reparador y mantener los ritmos circadianos<sup>11</sup>. Una nutrición adecuada, caracterizada por una dieta rica en nutrientes esenciales, es crucial para la salud cerebral y el bienestar mental general<sup>9</sup>. La práctica regular de actividad física se ha relacionado consistentemente con un mejor estado de ánimo, reducción de la ansiedad y beneficios cognitivos<sup>8</sup>. La integración de estas prácticas de estilo de vida saludable puede complementar y amplificar los efectos de las farmacoterapias y psicoterapias existentes.

La población reconoce cada vez más la importancia de llevar una vida sana. Un número cada vez mayor de personas practica una actividad física regular y se esfuerza conscientemente por llevar un estilo de vida más saludable. Mientras que el público en general reconoce los beneficios de un estilo de vida saludable, en psiquiatría sigue sin aprovecharse todo su potencial<sup>12-15</sup>. Esta desconexión suele deberse a la falta de conocimientos de los pacientes sobre la adopción y mantenimiento de hábitos saludables. Muchos no tienen ejemplos tangibles o modelos de conducta en sus hogares o escuelas que ilustren la incorporación efectiva de la actividad física, la nutrición adecuada y la higiene del sueño en las rutinas diarias. Así pues, el Plan de Acción 2023-2026 de la WPA está orientado

a mejorar el énfasis en la actividad física, la nutrición y la higiene del sueño para el personal y pacientes psiquiátricos.

Se han producido tres vídeos para orientar al personal y pacientes psiquiátricos sobre la importancia de la actividad física diaria y los buenos hábitos de nutrición. Desarrollados en el Karolinska Institutet de Estocolmo, estos vídeos ofrecen pautas y recomendaciones para incorporar ejercicios de intensidad variable a las rutinas diarias durante 3-5 minutos. Involucrar tanto al personal como a los pacientes psiquiátricos en actividades físicas conjuntas puede reforzar las conexiones, promover experiencias compartidas, mejorar la comunicación, aumentar la empatía, reducir la jerarquía y mejorar el bienestar físico y mental, en general.

La Universidad de Campania en Nápoles ha producido tres vídeos sobre nutrición, específicamente adaptados a adolescentes y jóvenes. Presentan diálogos que promueven la conciencia sobre opciones dietéticas saludables e incluyen un resumen de 2 minutos que ofrece consejos sobre hábitos dietéticos que favorecen el bienestar mental.

Los vídeos producidos se alojarán en el sitio web de la WPA como parte de una biblioteca sobre estilos de vida saludables, haciéndolos accesibles a colegas de todo el mundo. Estos recursos pueden descargarse para inspirarse y aplicarlos en la práctica psiquiátrica diaria. También animamos a miembros de todos los continentes a compartir vídeos cortos en los que destaquen sus iniciativas para promover estilos de vida saludables en los pacientes psiquiátricos. Esta iniciativa tiene como objetivo mejorar la colaboración, conciencia cultural e inclusión entre todas las Sociedades Miembro de la WPA.

En 2015, las Naciones Unidas introdujeron los Objetivos de Desarrollo Sostenible como un plan global para garantizar la prosperidad, la sostenibilidad medioambiental y la paz para 2030. El Plan de Acción 2023-2026 de la WPA pretende mejorar la salud mental de la comunidad global logrando avances significativos en psiquiatría y salud mental pública en los próximos años. El Plan subraya la importancia de integrar el bienestar mental en todos

los ámbitos de la sociedad, incluyendo la educación, agua potable y saneamiento, energía asequible y limpia, buenos ambientes de trabajo y reducción de las desigualdades.

La WPA está decidida a ganar terreno y liderar el camino para fomentar una comunidad mundial en la que los avances en salud mental no se limiten a contextos médicos y psiquiátricos, sino que estén arraigados en el tejido mismo de la sociedad. La Asociación tiene como objetivo inspirar a otros sectores para una colaboración interseccional, enfatizando el papel fundamental de la salud mental como base para relaciones armoniosas, comunidades prósperas, mejores resultados en todos nuestros esfuerzos y un futuro mejor para todos.

**Danuta Wasserman**  
WPA President

1. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global health data exchange. Seattle: Institute of Health Metrics and Evaluation, 2021.
2. Vigo DV, Kestel D, Pendakur K et al. *Lancet Public Health* 2019;4:e89-96.
3. Rajkumar RP. *Cureus* 2022;14:e28284.
4. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S et al. *World Psychiatry* 2022;21:133-45.
5. Saxena S, Jané-Llopis E, Hosman C. *World Psychiatry* 2006;5:5-14.
6. Raghavan R, Bright CL, Shadoin AL. *Implement Sci* 2008;3:1-9.
7. Keynejad R, Spagnolo J, Thornicroft G. *BMJ Mental Health* 2021;24:124-30.
8. Wasserman D. *Acta Paediatr* 2019;108:984-5.
9. Firth J, Marx W, Dash S et al. *Psychosom Med* 2019;81:265-80.
10. Liu Y, Zhang Q, Jiang F et al. *Front Psychiatry* 2022;13:919176.
11. Scott AJ, Webb TL, Martyn-St. James M et al. *Sleep Med Rev* 2021;60:101556.
12. Wasserman D. *World Psychiatry* 2021;20:309-10.
13. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
14. Wasserman D. *World Psychiatry* 2023;22:343-4.
15. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.

DOI:10.1002/wps.21185

(Wasserman D. *The WPA Action Plan 2023-2026. World Psychiatry* 2024;23:165-166)

## Un mundo, una profesión: la psiquiatría

Es un honor para mí asumir el cargo de Secretario General de la WPA y estoy entusiasmado de trabajar aún más estrechamente junto a colegas y amigos a los que he llegado a conocer en mi función de Director Ejecutivo (CEO) y Director Médico de la American Psychiatric Association (APA) durante la última década.

Me retiraré de la APA en mayo de 2024, pero mi pasión y dedicación al trabajo que hacemos en apoyo de nuestros pacientes y profesión, y nuestro objetivo compartido de un mundo mentalmente más sano siguen siendo tan fuertes como siempre. No puedo pensar en un lugar mejor para continuar lo que se ha convertido en el trabajo de mi vida que la WPA.

Me siento honrado y emocionado de poder desempeñar un papel directo para ayudar a WPA a lograr su misión. Durante mi etapa como CEO de la APA, he sido testigo de primera mano del increíble potencial que puede alcanzar una inversión sólida en educación y colaboración entre los grupos psiquiátricos y nuestras profesiones asociadas en el cuidado de la salud mental. La salud mental no conoce fronteras, y los retos a los que nos enfrentamos son diversos y complejos. Sin embargo, armados con un Plan de Acción integral<sup>1,2</sup>, estamos bien preparados para afrontar estos retos y tener un impacto duradero en el campo de la psiquiatría y la salud mental en todo el mundo.

Mi visión para este cargo es simple: quiero construir sobre la gran base de éxito que la WPA ha logrado en los últimos 50 años, y seguir recorriendo el camino de reunir a asociaciones psiquiátricas de todo el mundo para trabajar en colaboración.

Veo a la WPA como una fuerza unificadora para nuestra profesión. Nuestra red de colaboración de miembros, socios y componentes de todo el mundo es realmente increíble, y uno de los grandes puntos fuertes de nuestra Asociación. Me comprometo a fomentar conexiones sólidas, facilitar debates significativos y crear plataformas que nos permitan compartir conocimientos, experiencia y mejores prácticas. A través de conferencias, reuniones y plataformas de comunicación de última generación, forjaremos una red global unida centrada en la promoción de la salud mental.

La colaboración tanto dentro como fuera de nuestra profesión es clave para nuestro éxito. Las alianzas con asociaciones profesionales y organizaciones no gubernamentales nos permitirá prestar una atención y apoyo integrales. Al cultivar estas relaciones, fomentaremos el enfoque interdisciplinar de la atención a la salud mental necesario para afrontar los retos de nuestro presente y futuro. La colaboración también nos ayuda a maximizar el impacto de nuestros recursos y nuestra experiencia a gran escala.

Vimos la gran necesidad de colaboración durante la pandemia de COVID-19, en que recursos y personal se vieron sometidos a una presión extrema, incluso en los países de altos ingresos, que normalmente no están sujetos al tipo de escasez que es una realidad en los países de ingresos medios y bajos. Esto demostró que países como EEUU pueden aprender de nuestros colegas de países con ingresos más bajos, y que la colaboración internacional es esencial para que nuestra profesión progrese y estemos preparados para el “próximo COVID”.

En la WPA, debemos asegurarnos de que los psiquiatras de todo el mundo dispongan de las herramientas que necesitan para tener éxito, y facilitar el intercambio de conocimientos, ideas y recursos, que son la savia de la colaboración profesional dentro de nuestra disciplina. Debemos garantizar que todos los miembros de la WPA tengan la oportunidad y los medios para viajar y participar en las reuniones de la WPA. Es en esos eventos donde se forjan alianzas duraderas entre psiquiatras de todo el mundo. Para algunos países, viajar al Congreso Mundial supone una dificultad y, en ocasiones, un gasto prohibitivo. El deseo de estos miembros existe, pero la WPA debe asegurarse de que todos los que tengan la voluntad también dispongan de los medios para asistir, utilizar su voto y dejar su huella en la Asociación.

Espero iniciar un debate durante mi mandato como Secretario General sobre el valor de la afiliación a la WPA. ¿Estamos dando a nuestros miembros lo que necesitan y quieren? ¿Y a qué precio? Si podemos responder a estas preguntas y demostrar el gran valor de ser miembro de la WPA, creo que veremos crecer a nuestra Asociación, que se convertirá en un verdadero reflejo del mundo diverso en que vivimos.

Apostar por la innovación en nuestras reuniones, publicaciones y contenidos educativos también es clave para aumentar el valor de la afiliación a la WPA y permitir un mayor crecimiento de nuestra Asociación. La educación, en particular, es una de las piedras angulares de nuestra misión. La WPA siempre ha hecho un gran trabajo asegurándose de que nuestros materiales educativos sean accesibles, atractivos e impactantes para nuestros miembros<sup>3-5</sup>. Podemos consolidar ese éxito aprovechando las plataformas digitales para mejorar la experiencia de nuestros miembros y difundir este conocimiento a mayor escala.

Como aglutinadora de la psiquiatría mundial, la WPA también sirve de núcleo vital para la difusión de noticias, investigaciones y recursos a los líderes de la salud mental de todo el mundo. Como Secretario General, me gustaría que viéramos elevar el trabajo y las voces de nuestros colegas en países más pequeños y con menos recursos. Cada día, nuestros colegas de todo el mundo se enfrentan a retos únicos en sus comunidades de origen e idean formas innovadoras y novedosas de enfrentar estos desafíos. Todos tenemos algo que aprender unos de otros, y garantizar que todos dispongamos de una plataforma para compartir lo que hemos aprendido solo beneficiará a nuestra profesión. La precisión, organización y adecuada atribución de los trabajos son claves para este esfuerzo y pueden realmente mejorar la credibilidad de nuestros trabajos publicados.

Como Secretario General, creo que es mi responsabilidad actuar de acuerdo con los comentarios de nuestros miembros y llevar a cabo este trabajo en beneficio de la WPA, de nuestras Sociedades Miembro y, en última instancia, de nuestros pacientes y de nuestra profesión. Siempre confiaré en la experiencia y pasión de nuestros miembros, y espero que se comprometan conmigo, ya que planeo involucrarlos a todos mientras trabajamos para lograr nuestra visión compartida de un mundo mentalmente más sano.

Procedemos de países y culturas diferentes, pero, por nuestra naturaleza, todos los psiquiatras estamos impulsados a ayudar a la humanidad. Juntos, disponemos de los recursos, conocimientos y competencias para hacer realidad nuestros objetivos compartidos. Todos formamos parte de un mundo y una profesión y, si la psiquiatría puede unirse y hablar con una sola voz, no hay límite para lo que podemos lograr.

#### Saul Levin

WPA Secretary General

1. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
2. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.
3. Ng RMK. *World Psychiatry* 2022;21:478-9.
4. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
5. Ng RMK. *World Psychiatry* 2023;22:346-7.

DOI:10.1002/wps.21184

*(Levin S. One world, one profession: psychiatry. World Psychiatry 2024;23:166-167)*

## Plan de Acción de la Secretaría de Reuniones Científicas de la WPA (2023-2026)

Parece que ha llegado el momento de reflexionar sobre todo lo que la WPA ha conseguido en materia de reuniones científicas durante el trienio 2020-2023. Desde el comienzo mismo de ese trienio, la pandemia de COVID-19 ha alterado la organización de congresos médicos en todo el mundo. Sin embargo, la WPA se ha esforzado conjuntamente y ha avanzado en lo que respecta a la celebración de reuniones científicas de alta calidad<sup>1,2</sup>.

Desde 2021, la Asociación ha construido una plataforma de última generación de eventos científicos virtuales para satisfacer las necesidades de la comunidad psiquiátrica mundial y proporcionar información de vanguardia sobre los avances recientes en el campo de la salud mental. Esto ha impulsado a las Sociedades Miembro a trabajar en red, seguir construyendo vínculos entre sí, crear nuevas oportunidades juntos y permitir que miles de psiquiatras y otros profesionales de salud mental participen en actividades científicas. La WPA no ha sucumbido a la “fatiga pandémica” y no ha desviado

su camino, sino que ha seguido adelante. Mientras el mundo se abría y se levantaban gradualmente las restricciones de viaje en todo el mundo, la Asociación ha reanudado con éxito las reuniones presenciales. Estamos orgullosos de estos logros, y no podríamos haberlos conseguido sin el firme compromiso de los organizadores de todos los eventos, incluidas las Sociedades Miembro y las Secciones Científicas. Asimismo, estamos profundamente agradecidos por las contribuciones realizadas por el Comité Permanente de Reuniones Científicas y el Comité Ejecutivo en la rápida revisión y aprobación de las reuniones propuestas, y reconocemos el continuo, constante y excelente apoyo de la Secretaría de la WPA.

Durante el trienio 2020-2023, se han organizado un total de 17 reuniones científicas de la WPA, incluidos 4 Congresos Mundiales (dos en Asia/Oceanía, uno en América y uno en Europa), 5 Congresos Regionales (dos en Europa, dos en Asia/Oceanía y uno en África/Oriente Medio) y 8 Congresos Temáticos (tres en

Europa, dos en Asia/Oceanía, uno en América y dos en África/Oriente Medio)<sup>3,4</sup>.

El Congreso Mundial de Psiquiatría 2023, bajo el lema “Psiquiatría: Conocimientos Actuales y Perspectivas para la Acción”, se celebró con éxito en Viena, Austria, del 28 de septiembre al 1 de octubre de 2023. Las extraordinarias contribuciones realizadas por las Sociedades Miembro y colegas de todos los continentes nos ayudaron enormemente a elaborar el programa del Congreso. Hubo una amplia selección de sesiones plenarias, paneles, simposios, sesiones especiales, sesiones de proyectos, sesiones filmadas y muchas más. Miles de psiquiatras y otros profesionales de salud mental de todo el mundo se reunieron para presenciar la investigación de vanguardia en el campo de la salud mental. La participación activa de todo el mundo en el Congreso Mundial 2023 hizo de este un evento gratificante y memorable. Agradecemos muy sinceramente la colaboración con la Sociedad Miembro local de la WPA, la Sociedad Austriaca de Psiquiatría, Psicoterapia y Psicósomática.

La WPA hace ahora un llamamiento a las Sociedades Miembro para que consideren la posibilidad de organizar un Congreso Mundial, Congreso Regional o Congreso Temático en el trienio 2023-2026. Toda la información y documentos relevantes pueden descargarse directamente desde el sitio web de la WPA ([www.wpanet.org/contact-forms](http://www.wpanet.org/contact-forms)). Por favor no dude en ponerse en contacto conmigo o con la Secretaría de la WPA en [wpasecretariat@wpanet.org](mailto:wpasecretariat@wpanet.org) para obtener información adicional, incluido cómo planificar y proceder con la organización de una reunión científica de la WPA.

Para el trienio 2023-2026, el Plan de Acción de la Secretaría de Reuniones Científicas de la WPA incluye: a) trabajar con el Comité Ejecutivo y la Secretaría a fin de supervisar y coordinar todas las reuniones científicas oficiales de la WPA, y gestionar las solicitudes de reuniones copatrocinadas por la WPA; b) mantener la responsabilidad del desarrollo de propuestas para acoger los Congresos Mundiales de Psiquiatría y otras reuniones científicas de la WPA de acuerdo con las políticas de la Asociación; c) ayudar en todos los aspectos de la organización de Congresos Mundiales y otras reuniones científicas de la WPA<sup>4</sup>.

Los objetivos de la WPA para las reuniones científicas del trienio son: a) aumentar el intercambio de información entre psiquiatras de distintas partes del mundo, incluyendo la creación de redes, la formación y tutoría de psiquiatras que inician su carrera; b) contribuir a la educación de todas las categorías de trabajadores de salud mental proporcionando información científica actualizada; c) aumentar el intercambio y colaboración entre los psiquiatras y sus socios comunitarios, profesionales, gubernamentales y de desarrollo en todas partes del mundo; d) impulsar la investigación colaborativa reuniendo a psiquiatras y otras personas interesadas en la investigación de diversas partes del mundo; e) reforzar los vínculos entre las Sociedades Miembro de la WPA, así como entre

la WPA y las organizaciones internacionales y regionales de psiquiatría; f) aumentar la visibilidad de la psiquiatría a nivel nacional e internacional; g) contribuir a las finanzas de la WPA.

El Comité Permanente de Reuniones Científicas de la WPA seguirá aplicando y mejorando las tareas y funciones de la WPA mediante: a) la mejora, aún más, de la calidad científica de las reuniones científicas de la WPA con presentaciones de última generación; b) el trabajo en estrecha colaboración con el Secretario de Educación y Publicaciones de la WPA, así como con el Secretario General de la WPA, para proporcionar créditos de educación médica continua (EMC) para las reuniones de la WPA; c) el trabajo en estrecha colaboración con el Secretario de Finanzas de la WPA para mejorar los ingresos financieros y la estabilidad de la WPA; d) aumentar el número de reuniones copatrocinadas por la WPA para involucrar a las 4 Regiones y las 18 Zonas de la Asociación, llegando a los países de ingresos altos, medios y bajos; e) difundir la información, conocimientos, programas educativos y experiencia de la WPA a todas las Regiones WPA; f) centrarse en el conocimiento basado en la evidencia mediante presentaciones orientadas a la investigación y la educación; g) abordar los problemas de salud mental durante la era post-COVID-19.

En resumen, al echar la vista atrás a los últimos tres años, podemos afirmar que la WPA ha superado los retos y obstáculos sin precedentes de ese periodo. Con toda seguridad, la WPA se adaptará y acogerá cualquiera que sea la futura normalidad a la que nos enfrentemos durante la era “post-pandemia”<sup>5</sup>. Confiamos en que las futuras reuniones científicas de la WPA refuercen los vínculos únicos que mantienen unidas a nuestras Sociedades Miembro, y consigan que todas estas Sociedades se revitalicen y se comprometan nuevamente durante los próximos años. Confiamos en que, al aprovechar estas oportunidades, tomar medidas globales y trabajar estrechamente con colaboraciones internacionales, avanzaremos para mantener nuestro impulso en 2024 y más allá, para seguir definiendo y dando forma al futuro de la psiquiatría<sup>6-8</sup>.

#### Edmond H. Pi

WPA Secretary for Scientific Meetings

1. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
2. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:477-8.
3. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:162-3.
4. Pi EH. *World Psychiatry* 2023;22:345-6.
5. Stewart DE, Wasserman D, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2023;22:342-3.
6. Wasserman D, Arango D, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
8. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.

DOI:10.1002/wps.21178

(Pi EH. *Action Plan of the WPA Secretary for Scientific Meetings (2023-2026)*. *World Psychiatry* 2024;23:167-168)

## Sección de Psiquiatría Perinatal y Salud Mental del Lactante de la WPA: informe sobre actividades recientes

El campo de la psiquiatría perinatal y la salud mental del lactante tiende un puente entre la psiquiatría de adultos, padres, lactantes y niños, e incluye el área creciente de la psicopatología del desarrollo<sup>1,2</sup>. Los recién nacidos humanos nacen con potencialidades ya visibles al nacer y durante el parto, cuando tiene lugar una compleja comunicación emocional con sus cuidadores. Los recientes estudios sobre epigenética e interacción crianza-naturaleza mues-

tran la importancia del desarrollo gestacional intrauterino y de lo que podría denominarse el “segundo periodo gestacional”, es decir, los primeros nueve meses de vida posnatal, durante los cuales tiene lugar un intenso modelado de la estructura cerebral. Este periodo “da a luz” a un bebé capaz de tener una intersubjetividad secundaria, expresando emociones capaces de establecer relaciones basadas en los cimientos y ladrillos interactivos que proporciona el entorno.

Así, al final del primer año de vida, se han establecido los patrones de apego que se basarán en los hitos del desarrollo y se verán influidas por ellos. Por lo tanto, no es sorprendente que numerosas agresiones “ambientales”, incluidas sustancias tóxicas y factores estresantes, puedan impactar negativamente tanto el desarrollo del lactante como el interactivo. Entre estas adversidades negativas, se ha demostrado sistemáticamente que los cuidados caóticos, negligentes o distorsionados relacionados con la psicopatología parental afectan a la capacidad de regulación sensible y coordinada del estrés del lactante. En consecuencia, las interacciones negativas y distorsionadas que carecen de mutualidad y sincronía conducirán a patrones desorganizados de apego, sentando las bases para un alto riesgo de problemas de salud mental y desarrollo emocional negativo en la descendencia<sup>3</sup>.

Desconocido para muchos, las tasas de problemas de salud mental en niños pequeños son comparables a la incidencia del 10-20% en niños mayores y adolescentes<sup>4</sup>. Los problemas de salud mental muy tempranos (desde el nacimiento hasta los 3 años) pasan con demasiada frecuencia inadvertidos y sin tratamiento. Esta falta de concienciación es especialmente preocupante, ya que sabemos lo rápido, pero también lo plástico y reversible, que puede ser el impacto de los acontecimientos adversos en el cerebro de los lactantes<sup>5,6</sup>. Los tratamientos efectivos difieren de los de los niños mayores, y deben implicar tanto al bebé como al cuidador(es) adulto(s) dentro de la comunidad, lo que nos lleva a trabajar conjuntamente con profesionales clínicos de niños y adultos, pediatras y otros servicios sanitarios y sociales.

Para ilustrar esta amplia gama de temas clínicos, y en consonancia con el Plan de Acción de la WPA 2020-2023<sup>7-9</sup>, la Sección de Salud Mental Perinatal y del Lactante de la WPA ha organizado una serie de simposios intersectoriales<sup>10</sup> para crear un diálogo real dentro del amplio dominio de la psiquiatría, desde la infancia hasta la edad adulta.

Durante la pandemia de COVID-19, en el Congreso Mundial de Psiquiatría de 2021, la Sección co-organizó con la Asociación Mundial de Salud Mental Infantil un simposio interorganizacional titulado “Quién es el paciente: la compleja interacción entre la psicopatología parental y la del lactante/niño pequeño”. Los ponentes documentaron la importancia de incluir componentes parentales, infantiles e interactivos para comprender, diagnosticar y tratar los trastornos de salud mental durante este periodo de la vida.

En la Conferencia Temática de la WPA, celebrada en Malta en noviembre de 2022, la Sección organizó dos simposios intersectoriales: uno con la Sección de Psiquiatría del Niño y del Adolescente sobre el impacto de las enfermedades mentales de los padres en el lactante, niño y adolescente; y otro con la Sección de Salud Mental de la Mujer. En ambos simposios se hizo hincapié en la intervención temprana para todas las personas implicadas (mujeres, padres, familias, lactantes y niños). El Presidente de la WPA, A. Javed, que asistió a los simposios, propuso el desarrollo de un módulo sobre lo que necesitan saber los psiquiatras de adul-

tos acerca de la psiquiatría infantil, que estará disponible en el Portal Educativo del sitio web de la WPA<sup>11</sup>. Se espera que esto sea posible en 2024.

En el Congreso Mundial de Psiquiatría de 2023 en Viena, la Sección ha organizado dos simposios intersectoriales con la Asociación Mundial de Salud Mental Infantil y la Sección de Psiquiatría Evolutiva de la WPA.

En enero de 2023, tras dos años de “parálisis” debido a la pandemia, hemos renovado nuestra Sección con una creciente lista de miembros de todo el mundo. ¡Esperamos que se nos unan muchos más!

Deseamos hacer hincapié en que el principal objetivo de la Sección es permitir que la voz del bebé sea escuchada por aquellos psiquiatras que tratan a sus padres, así como por aquellos psiquiatras de niños y adolescentes que tienden a creer que la psiquiatría infantil y las intervenciones tempranas deben comenzar a la edad de 6 años. Hacemos un llamamiento a una estrecha colaboración entre psiquiatras de adultos y niños con el fin de mejorar la atención y potencialmente prevenir o reducir la carga de la enfermedad mental para las generaciones venideras. El impacto de los acontecimientos adversos en la infancia y la importancia de la salud mental perinatal e infantil temprana son nuestro primer y principal objetivo, haciendo hincapié en la necesidad de un modelo psiquiátrico padre-hijo, diádico, triádico y multidivisional que permita la atención conjunta y la prevención para todos.

Esperamos que los simposios intersectoriales de la WPA faciliten ese diálogo dentro y fuera de la psiquiatría. Los niños del mañana y los futuros adultos merecen que todos lo hagamos mejor en todo el mundo.

**Miri Keren<sup>1,2</sup>, Gisele Apter<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>WPA Section on Perinatal Psychiatry and Infant Mental Health; <sup>2</sup>Department of Psychiatry, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; <sup>3</sup>Groupe Hospitalier Le Havre, Le Havre, France

1. Tyano S, Keren M, Herrman H et al (eds). *Parenthood and mental health: abridge between infant and adult psychiatry*. Chichester: Wiley, 2010.
2. Apter G, Devouche E, Gratiér M (eds). *Early interaction and developmental psychopathology: infancy*. New York: Springer, 2019.
3. Madigan S, Brumariu L, Villani V et al. *Psychol Bull* 2016;142:367-99.
4. von Klitzing K, Döhnert M, Kroll M et al. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112:375-86.
5. Lyons-Ruth K, Todd Manly J, von Klitzing K et al. *Infant Ment Health J* 2017;38:695-705.
6. Teicher M, Samson Y. *J Child Psychol Psychiatry* 2016;57:241-66.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
8. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.
9. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
10. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
11. Ng RMK. *World Psychiatry* 2023;22:346-7.

DOI:10.1002/wps.21179

*(Keren M, Apter G. WPA Section on Perinatal Psychiatry and Infant Mental Health: a report on recent activities. World Psychiatry 2024;23:168-169)*

## Diseño y aplicación de estrategias de educación en salud mental en el deporte de élite

En el Congreso Mundial de Psiquiatría celebrado en El Cairo en 2005, el Comité Ejecutivo de la WPA aprobó la creación de una nueva Sección Científica dedicada al Ejercicio y el Deporte. Esta fue la primera organización verdaderamente mundial de psiquiatría del deporte, a la que siguió el desarrollo de la Sociedad Interna-

cional de Psiquiatría del Deporte. En los veinte años posteriores, la atención al ejercicio físico como componente esencial de las intervenciones sobre el estilo de vida en personas con problemas de salud mental se ha mantenido constante en la WPA<sup>1-8</sup>. Al mismo tiempo, los síntomas y trastornos de salud mental que afectan a

muchas personas dentro del deporte de élite -incluidos atletas, entrenadores, personal, funcionarios y aficionados- han sido uno de los principales focos de atención de la Sección de Psiquiatría del Deporte y el Ejercicio de la WPA<sup>9</sup>.

La educación en salud mental se ha convertido en una estrategia importante para ayudar a prevenir y abordar los síntomas y trastornos de salud mental en esta población. Tradicionalmente, los enfoques de educación en salud mental han tratado de proporcionar a las personas información precisa y actualizada para identificar los síntomas y trastornos de salud mental, así como diversas formas de tratamiento; formas de comprender, abordar y prevenir el estigma personal y público asociado con la salud mental; y medidas para cambiar las actitudes y ayudar a las personas a sentirse seguras para buscar apoyo de salud mental.

La educación en salud mental en este ámbito ha evolucionado en los últimos años, pasando de una posición en que los individuos recibían información sobre salud mental para poder tomar decisiones específicas con el fin de mejorar su propia salud, a una posición en que las organizaciones deportivas necesitan promulgar reformas para poder estructurar entornos que favorezcan la promoción de la salud mental para todos. Esta evolución de la educación en salud mental ha dado lugar a un enfoque más ecológico de la promoción de la salud mental, y a la necesidad de un espíritu colectivo para la salud mental sostenida de todos los individuos en el deporte de élite. A medida que las estrategias de educación en salud mental continúan evolucionando, es necesario comprender que se van a diseñar de una manera basada en la evidencia, que sea culturalmente competente y que esté arraigada en una pedagogía sólida<sup>10</sup>.

Implantar una práctica basada en la evidencia es un proceso difícil, que requiere mucho tiempo y en constante evolución con actualizaciones constantes. Para que las estrategias de educación en salud mental se diseñen y apliquen con los más altos estándares posibles, deben seguir un proceso de cinco pasos que ayude a establecer una práctica basada en la evidencia<sup>11</sup>: formulación de preguntas (p. ej., ¿cuál es el enfoque de la estrategia de educación en salud mental?); recuperación de información (p. ej., ¿dónde debe obtenerse la información sobre salud mental?); evaluación de la información (p. ej., ¿qué evidencia se debe utilizar para fundamentar la formación?); prescripción (p. ej., ¿cómo debe entregarse la información a los participantes?); y seguimiento (p. ej., ¿qué controles deben realizarse para garantizar que los participantes han comprendido la información?).

Establecer el enfoque de cualquier estrategia de educación en salud mental es vital para su éxito. Los proveedores de educación en salud mental deben considerar si la estrategia va dirigida a individuos dentro de deportes de élite (p. ej., atletas, entrenadores, funcionarios, aficionados), profesionales médicos (p. ej., psicólogos deportivos, psicólogos clínicos, trabajadores sociales, psiquiatras) u organizaciones (p. ej., equipos deportivos, ligas, federaciones). Las estrategias dirigidas a los individuos deben estar diseñadas para proporcionar información adecuada y comprensible sobre salud mental, síntomas y trastornos, beneficios conocidos y barreras al tratamiento, formas de cambiar las actitudes negativas hacia los síntomas y trastornos de salud mental, así como hacia el tratamiento, estrategias para fomentar la confianza en los comportamientos de búsqueda de ayuda, y vías para acceder fácilmente a la atención. Las estrategias para los profesionales médicos pueden diseñarse para proporcionar información sobre el diagnóstico (p. ej., después de conmociones cerebrales en el campo), opciones de tratamiento (p. ej., psicoterapia, farmacoterapia, autocuidado), acceso al tratamiento (p. ej., formas de concertar citas), administración del trata-

miento (p. ej., online, en persona), objetivos del tratamiento (p. ej., volver a jugar, recuperación, retirada), evaluación del tratamiento (p. ej., adherencia al tratamiento) y formas de trabajar con grupos tradicionalmente marginados en el deporte (p. ej., lesbianas, gays, bisexuales y transgénero). Las estrategias para las organizaciones se centran en las normativas y políticas para garantizar que la información y los servicios para los síntomas y trastornos de salud mental estén establecidos, disponibles y sean de fácil acceso. Además, debe examinarse la cultura del deporte para encontrar formas de reducir el estrés, así como los síntomas y trastornos específicos que pueden prevalecer en ese entorno.

Independientemente del público objetivo, la información que se presente a las personas debe ser de la máxima calidad, por lo que es necesario considerar estrategias para mejorar la recuperación y evaluación de la información. En esencia, la mejor información actual y disponible suele encontrarse en los metaanálisis y revisiones sistemáticas. Estas suelen basarse en ensayos controlados aleatorizados y ofrecen el más alto nivel o estándar de oro de la evidencia. Las revisiones narrativas y de alcance pueden carecer de protocolos sistemáticos y, por tanto, presentar la información de forma sesgada. Los estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes, estudios de casos controlados, estudios de casos, editoriales, opiniones de expertos y anécdotas ofrecen evidencias progresivamente más débiles. Debe tenerse precaución al incorporar estas formas de evidencia, y expresar de forma transparente a los participantes las limitaciones de la investigación y la calidad.

La transmisión de contenidos a los participantes también reviste una enorme importancia en cualquier estrategia de educación en salud mental, para que la información sea comprendida, retenida y, en última instancia, utilizada en el futuro<sup>12</sup>. Las estrategias de educación en salud mental en este ámbito deben diseñarse de una manera teórica y pedagógicamente sólida, en la que se destile, traduzca y, en última instancia, se difunda información de alta calidad. El contenido de cualquier estrategia de educación en salud mental debe cambiar las actitudes y reforzar la autoeficacia, junto con muchos otros factores psicológicos de aprendizaje para modificar los comportamientos. Desde el punto de vista pedagógico, el empleo de un enfoque constructivista permite a los participantes participar activamente en su proceso de aprendizaje a medida que se utiliza la información para crear conocimiento que servirá para fundamentar su práctica. Los materiales utilizados en las estrategias de educación en salud mental deben ser convenientes, atractivos, visualmente estimulantes y que ayuden a reforzar el propósito y objetivos de los participantes. Es esencial un seguimiento adecuado de los participantes para examinar cómo se ha entendido y utilizado la información. El seguimiento de los participantes ofrece nuevas oportunidades para modificar las estrategias de educación en salud mental en el futuro.

A medida que las estrategias de información sobre salud mental en el deporte de élite siguen evolucionando, también deben hacerlo las estrategias que sustentan su éxito. En el futuro habrá que recurrir cada vez más a evidencia de alta calidad, junto con modelos conceptuales y teóricos para la transmisión adecuada de la información.

**Paul Gorczynski<sup>1</sup>, David Baron<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>School of Human Sciences, University of Greenwich, London, UK; <sup>2</sup>Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA; <sup>3</sup>WPA Section on Exercise and Sports Psychiatry

1. Baron D, Noordsy D. *World Psychiatry* 2021;20:454-5.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.

3. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
4. Wasserman D. *World Psychiatry* 2022;22:343-4.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:165-6.
6. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:170-1.
7. Javed A. *World Psychiatry* 2023;22:341-2.
8. Wasserman D, Arango C, Fiorillo A et al. *World Psychiatry* 2023;22:488-9.
9. Gorczynski P, Webb T. *Manag Sport Leis* 2022;27:416-20.
10. Gorczynski P, Currie A, Gibson K et al. *J Appl Sport Psychol* 2021;33:387-401.

11. McKibbin KA. *Bull Med Libr Assoc* 1998;86:396-401.
12. Oftadeh-Moghadam S, Weston N, Gorczynski P. *Sport Psychol* 2023; doi: 10.1123/tsp.2022-0142.

DOI:10.1002/wps.21180

*(Gorczynski P, Baron D. Designing and delivering mental health literacy strategies in elite sport. World Psychiatry 2024;23:169-171)*

## Programa de Voluntariado de la WPA: lecciones aprendidas hasta la fecha

El desarrollo de capacidades ha sido una de las prioridades del Plan de Acción de la WPA 2020-2023<sup>1-3</sup>. Para que los esfuerzos de la Asociación fueran más efectivos, los Grupos de Trabajo empezaron a formular planes y se establecieron proyectos piloto<sup>4-11</sup>. El Grupo de Trabajo sobre Voluntariado de la WPA se organizó para compartir y mejorar el conocimiento y las habilidades clínicas para mejorar la atención al paciente<sup>12-14</sup>.

Este Grupo de Trabajo está formado por psiquiatras con experiencia en la organización y ejecución de actividades de formación de voluntarios, así como por un representante de las familias de personas con experiencia vivida de enfermedades mentales. El Grupo se ha creado para mejorar las oportunidades de formación de las Sociedades Miembro de la WPA en países que desean la ayuda de formadores voluntarios de otras Sociedades.

El programa de Voluntariado de la WPA tiene por objeto poner en contacto a las Sociedades Miembro de la WPA interesadas. Vincular los conocimientos y la experiencia de los formadores voluntarios puede contribuir al desarrollo de habilidades, conocimiento y confianza de esos psiquiatras y sus alumnos. También pueden participar los profesionales de salud mental que tienen menos acceso a las oportunidades de formación y educación.

Aunque en un principio estaba previsto que el Programa de Voluntariado de la WPA se llevara a cabo a nivel local y presencial, las circunstancias en torno a la pandemia de COVID-19 han afectado significativamente estos planes<sup>12</sup>. Por ello, las actividades se han centrado en la implementación del trabajo voluntario en varios países mediante el apoyo a la enseñanza online. Los miembros del Grupo de Trabajo han adquirido ya una experiencia considerable en la preparación y ejecución de programas de formación de voluntarios online. Se han llevado a cabo proyectos piloto en México<sup>13</sup> y Pakistán<sup>15</sup>. Actualmente se está trabajando en la preparación de proyectos de voluntariado en Libia, Honduras y Guatemala<sup>14</sup>. De estos proyectos piloto se han extraído muchas lecciones útiles. Una de estas lecciones es que la psiquiatría transcultural es un pleonazgo: toda psiquiatría es transcultural.

Antes de iniciar un programa de voluntariado, es importante identificar y acordar la finalidad y objetivos del programa dentro de la estructura de la enseñanza de la psiquiatría en el país anfitrión. Esto puede hacerse estableciendo contacto con las partes interesadas que participarán en la preparación e impartición de la formación. Este proceso crea un equipo de formación, así como una asociación entre los profesionales del país de acogida y los voluntarios. Además, proporciona información sobre el contexto cultural y educativo del país.

Los recursos y sistemas locales que influirán en el impacto y sostenibilidad de un proyecto incluyen la política nacional de salud mental, los recursos y estilos de formación actuales y los colaboradores locales. El apoyo de colegas de alto nivel y otras partes interesadas del país anfitrión (apoyo de arriba hacia abajo)

ayuda a configurar el proyecto y allana el camino ante posibles obstáculos. También es útil conocer la ayuda internacional disponible en materia de enseñanza y desarrollo de servicios (p. ej., Organización Mundial de la Salud, Naciones Unidas) que puede utilizarse en el programa.

La experiencia ha demostrado que adaptarse a las necesidades específicas en lugar de ofrecer conferencias preparadas de antemano aumenta el interés de los participantes. Por lo tanto, los voluntarios deben ser capaces de organizar un programa de formación flexible, tener conciencia cultural, disfrutar con el trabajo en equipo, estar dispuestos a dedicar tiempo a la preparación y trabajar con colegas de distintos orígenes. Es importante encontrar un equilibrio entre una formación que sea directamente útil en la práctica clínica y que tenga un impacto en la mejora de la calidad y accesibilidad local de la atención a la salud mental. Los formadores deben estar preparados para la experiencia de que el voluntariado puede ser un reto, además de gratificante.

A pesar del aparente papel del voluntario como líder del Programa de Voluntariado, se recomienda que sean los profesionales del país anfitrión quienes realmente dirijan el programa. Ellos saben lo que se necesita y lo que podría funcionar dentro de su cultura y recursos. Los voluntarios son invitados. Se recomienda encarecidamente a los voluntarios ser amables y humildes. Nuestra aspiración es que los usuarios de los servicios y los cuidadores participen en el diseño y puesta en marcha del proyecto. El idioma es fundamental para que la formación sea comprensible y útil, tanto por razones prácticas como culturales. Aunque los formadores hablen en inglés, las discusiones de casos y los juegos de rol pueden realizarse en el idioma local. El dominio del inglés no suele ser igual entre los participantes.

Una evaluación intermedia durante la formación, cuestionando qué métodos tienen éxito y cuáles no, ayuda a adaptarse a las especificidades locales (culturales) cuando sea necesario. La formación interactiva suele ser bienvenida, y hay numerosos libros, artículos y manuales disponibles online para que los participantes los lean (según sugieran los formadores) antes, entre y después de las sesiones. Se recomienda que la formación se centre en los derechos humanos, la participación en experiencias vividas y las alternativas a la coerción, en consonancia con las prioridades y valores globales de la WPA. Es preferible que los alumnos cuenten con supervisión o tutoría.

Una vez finalizada la formación, es importante evaluar sus aspectos positivos y negativos. Después de un curso exitoso, es esencial no dudar en revisar el material formativo y cursos de actualización para futuros trabajos. Una evaluación final del curso es importante no solo para el voluntario, sino también para la Sociedad anfitriona, a fin de garantizar beneficios sostenibles y planes continuados.

El voluntariado es una actividad profesional con las mismas exigencias de prácticas basadas en la evidencia: evaluaciones, retroalimentación y comportamiento cortés. La experiencia sugiere que

el voluntariado es una iniciativa en la que todos ganan, ya que todas las personas implicadas aprenden, generalmente en muchas áreas. Esto incluye habilidades clínicas, académicas y docentes. Algunos voluntarios afirman haber vivido experiencias que cambiaron sus vidas.

La plataforma de voluntariado de la WPA ya está disponible para todas las Sociedades Miembro de la WPA. Se ofrece información al respecto en la página web oficial de la WPA (<https://www.wpanet.org/wg-on-volunteering>). Las Sociedades Miembro que deseen recibir ayuda para la formación en cualquier área de la psiquiatría pueden presentar una solicitud para dicha ayuda, exponer sus necesidades y entender cómo el Grupo de Trabajo puede ponerlas en contacto con formadores voluntarios adecuados. Las organizaciones miembro que cuenten con psiquiatras que deseen ofrecer sus habilidades y su tiempo de forma voluntaria también están invitadas a unirse al Programa de Voluntariado de la WPA.

**Egor Chumakov<sup>1,2</sup>, Sophia Thomson<sup>1,2</sup>, John Allan<sup>1</sup>, Marc H.M. Hermans<sup>1</sup>, Jacques van Hoof<sup>1</sup>, Peter Hughes<sup>1</sup>, Bernardo Ng<sup>1</sup>, Martha Savage<sup>1</sup>, Roger M.K. Ng<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>WPA Working Group on Volunteering; <sup>2</sup>WPA Standing Committee on Education; <sup>3</sup>WPA Secretary for Education 2017-2023

1. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
2. Javed A. World Psychiatry 2023;22:165-6.
3. Javed A. World Psychiatry 2023;22:341-2.
4. Munir KM, Roy A, Javed A. World Psychiatry 2022;21:327-8.
5. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. Javed A. World Psychiatry 2022;21:328-30.
6. Campion J, Javed A. World Psychiatry 2022;21:330-1.
7. Bertelli MO, Bianco A, Salvador-Carulla L et al. World Psychiatry 2023; 22:168-9.
8. Fiorillo A, de Girolamo G, Filipic Simunovic I et al. World Psychiatry 2023; 22:169-70.
9. Singh SP, Javed A, Thara R et al. World Psychiatry 2023;22:489-90.
10. Liu HY, Azeem MW, Imran et al. World Psychiatry 2023;22:491-2.
11. Volpe U, Ramalho R, Orsolini L et al. World Psychiatry 2023;22:494-5.
12. Ng RMK. World Psychiatry 2022;21:478-9.
13. Thomson S, Chumakov E, Van Hoof J et al. World Psychiatry 2022;21: 161-2.
14. Ng RMK. World Psychiatry 2023;22:346-7.
15. Imran N, Hamdan QU, Thomson S et al. MedEdPublish 2022;12:71.

DOI:10.1002/wps.21181

*(Chumakov E, Thomson S, Allan J, Hermans MHM, van Hoof J, Hughes P, et al. WPA Volunteering Programme: lessons learnt so far. World Psychiatry 2024;23:171-172)*



