

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 21, Número 3



2023

EDITORIALES

Comprender la depresión más allá de la dicotomía “mente-cuerpo”

M. MAJ

Los desafíos de definir y abordar la depresión resistente al tratamiento en la investigación y la práctica

M. FAVA

ARTÍCULOS ESPECIALES

Experiencia vivida de la depresión: una revisión abajo-arriba coescrita por expertos por experiencia y académicos

P. FUSAR-POLI, A. ESTRADÉ, G. STANGHELLINI ET AL

Comorbilidad entre el trastorno depresivo mayor y las enfermedades físicas: una revisión exhaustiva de la epidemiología, los mecanismos y el tratamiento

M. BERK, O. KÖHLER-FORSBERG, M. TURNER ET AL

PERSPECTIVAS

Atención comunitaria a personas con enfermedad mental: desafíos emergentes en la década de 2020 y consiguientes recomendaciones

N. SARTORIUS

Psicoeducación familiar en las fases iniciales de los trastornos psicóticos y del estado de ánimo

D.J. MIKLOWITZ

Dar prioridad a las intervenciones psicológicas en atención primaria

M. VAN OMMEREN, S. LEWIS, E. VAN'T HOF ET AL

Retos para mejorar la alfabetización en salud mental a nivel poblacional

C. HENDERSON

FORUM - DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO: AVANCES Y RETOS

Depresión resistente al tratamiento: definición, prevalencia, detección, abordaje e intervenciones de investigación

R.S. MCINTYRE, M. ALSUWAIDAN, B.T. BAUNE ET AL

COMENTARIOS

Avances recientes en relación con la depresión resistente al tratamiento: una perspectiva de 40 años

M.E. THASE

La depresión resistente al tratamiento invita a una reflexión persistente

G. PARKER

Retos de la investigación sobre la depresión resistente al tratamiento: la perspectiva de un clínico

A.J. RUSH

¿La depresión resistente al tratamiento necesita psicoterapia?

M.M. WEISSMAN

349

350

352

366

388

389

390

392

394

413

414

415

417

De la resistencia al tratamiento a los tratamientos secuenciales de la depresión

P. CULJPERS

Complejidades de la depresión resistente al tratamiento: notas de advertencia y vías prometedoras

T.A. FURUKAWA

La experiencia psicodélica y la depresión resistente al tratamiento

G.M. GOODWIN

Depresión resistente al tratamiento: ¿dónde encontrar esperanza?

D. SOUERY

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Trayectorias de 20 años de los síntomas positivos y negativos tras el primer episodio psicótico en pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia: resultados del estudio OPUS

M. STARZER, H.G. HANSEN, C. HJORTHØJ ET AL

Riesgo transdiagnóstico de trastornos mentales en hijos de padres afectados: un metaanálisis de estudios de registro y de alto riesgo familiar

R. UHER, B. PAVLOVA, J. RADUA ET AL

Intervenciones psicosociales de baja intensidad de la Organización Mundial de la Salud: revisión sistemática y metaanálisis de los efectos de Problem Management Plus y Step-by-Step

S.K. SCHÄFER, L.M. THOMAS, S. LINDNER ET AL

Experiencias adversas en la infancia: un metaanálisis de prevalencia y moderadores en medio millón de adultos en 206 estudios

S. MADIGAN, A.-A. DENEULT, N. RACINE ET AL

PUNTOS DE VISTA

Cómo la psiquiatría computacional puede avanzar en la comprensión y el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo

I. FRADKIN, H.B. SIMPSON, R.J. DOLAN ET AL

Sesgos de la atención en ansiedad y depresión: estado actual y consideraciones clínicas

J. DE HOUWER, E.H.W. KOSTER

Progresos en la comprensión de los síntomas y síndromes somáticos funcionales a la luz de la CIE-11 y el DSM-5

F. CREED

Catatonia y sus variedades: una actualización

A. FRANCIS, C. MORMANDO

CARTAS AL EDITOR

NOTICIAS DE LA WPA

418

419

420

422

424

433

449

463

472

473

474

476


478

488

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 21, Número 3  2023

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

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

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

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

Comprender la depresión más allá de la dicotomía “mente-cuerpo”

Tanto en la CIE-11 como en el DSM-5, se afirma que los síntomas centrales de la depresión son el estado de ánimo deprimido (p. ej., sentirse triste, abatido o sin esperanza) y una marcada disminución del interés o la complacencia en las actividades. Sin embargo, en la guía diagnóstica de la CIE-10, también se identificó un tercer síntoma central: “fatiga o baja energía”. En dos regiones del mundo (Latinoamérica y Asia Oriental), la “fatiga” es el síntoma depresivo más comúnmente experimentado¹. En una tercera región (Sudeste Asiático), los “problemas de corazón” son los síntomas depresivos más comúnmente declarados, junto con el estado de ánimo depresivo¹. ¿Simplemente “somatizan” lo que es principalmente una experiencia “psicológica” las personas de estas regiones? ¿Representan los síntomas “somáticos” solo una “máscara”, como se insinuó hace algunas décadas con el concepto de “depresión enmascarada”²?

Un punto de vista alternativo puede ser que el núcleo del síndrome depresivo, al menos en parte de los casos de esta afección heterogénea, no es solo “psíquico” ni solo “somático”, sino que consiste en una “depresión” real del tono psíquico/físico del individuo, de su energía, impulso y/o respuesta a estímulos gratificantes (parcialmente captados por los constructos de estado de ánimo deprimido, fatiga y disminución del interés o el placer), junto con una abrumadora sensación de dolor psíquico/físico (que tiene una relación compleja y probablemente variable con el componente cognitivo del síndrome). La forma en que estos fenómenos centrales son percibidos, elaborados y verbalizados por la persona afectada probablemente dependa de cómo esa persona funcione en general y valore su funcionamiento (p. ej., cuán rica y articulada sea su vida cognitiva o lo mucho que se centre en su cuerpo y su funcionamiento), de la influencia del entorno cultural en el que esté inmersa y del patrón de factores predisponentes y precipitantes que actúen en ese caso individual.

Los sentimientos que afectan al corazón (“corazón pesado”, “dolor de corazón”; opresión en el pecho, debilidad o tensión excesiva; palpitaciones) no aparecen en las descripciones de la depresión de los libros de texto, pero las personas deprimidas los experimentan con más frecuencia de lo que solemos creer¹. La gente corriente se refiere a veces a la depresión como “corazón roto”, y tendemos a considerarlo una metáfora. Pero, el “síndrome del corazón roto” agudo –que tiene los mismos factores precipitantes que la depresión y, de forma similar a la afectación cardíaca en la depresión, se atribuye a una sobreactivación simpática– es ahora una entidad clínica reconocida³. Recientemente se ha descrito un sistema nervioso cardíaco intrínseco (“un cerebro en el corazón”)⁴, que incluye multitud de ganglios nerviosos formados no solo por neuronas que reciben los impulsos simpáticos y parasimpáticos, sino también por interneuronas intracardiacas que actúan como procesadores de información. De hecho, el corazón transmite al cerebro más información de la que el cerebro envía al corazón, y las fibras ascendentes del nervio vago son más numerosas que las descendentes. ¿Podría ser esta dinámica un factor poco reconocido que contribuya a la frecuente coexistencia (“comorbilidad”) y a la compleja interacción entre depresión y cardiopatías?

Que muchos pacientes con diagnóstico de depresión no respondan adecuadamente a dos medicamentos antidepresivos sub-

siguientes (“resistencia al tratamiento”) no es sorprendente. Los ensayos clínicos tanto de medicamentos como de psicoterapias para la depresión han tenido como objetivo durante las últimas décadas documentar la “equivalencia” de cualquier nueva intervención experimental con otra ya consolidada, mientras que las “diferencias” en los perfiles de acción de dichas intervenciones no han sido en general objeto de atención. En consecuencia, los antidepresivos y las psicoterapias basadas en la evidencia para la depresión son considerados en su conjunto por las guías de tratamiento como esencialmente “equivalentes” entre sí. Solo recientemente los análisis secundarios de las grandes bases de datos de ensayos, realizados utilizando metodologías innovadoras, han empezado a centrarse de nuevo en las “diferencias” entre los distintos antidepresivos, y entre antidepresivos y psicoterapias basadas en la evidencia, con respecto a sus perfiles de acción^{5,6}. Por otra parte, no es habitual en la práctica ordinaria que un paciente con diagnóstico de depresión reciba una caracterización clínica detallada más allá de ese diagnóstico, que oriente la elección del tratamiento. Por lo tanto, es comprensible que una persona pueda recibir dos o más antidepresivos que, aunque validados para la depresión sin más, no se encuentran entre los más apropiados para su caso concreto y, en consecuencia, pueden no producir una respuesta adecuada. Además, los medicamentos no funcionan en el vacío: diversos factores “inespecíficos” (p. ej., la relación terapéutica, dinámica familiar, contexto sociocultural) pueden afectar al resultado de una intervención intrínsecamente eficaz. El concepto de “pseudo-resistencia” no considera adecuadamente por el momento estos factores (por no mencionar los problemas con la definición de lo que es una “respuesta adecuada” a un antidepresivo, las dificultades para determinar la adherencia a los regímenes antidepresivos que se han utilizado y la incongruencia básica de definir un caso como “resistente al tratamiento” cuando no se ha probado un grupo de terapias consideradas actualmente de primera línea en el tratamiento de la depresión, es decir, las psicoterapias).

En este número de la revista, dos artículos y un Fórum abordan, respectivamente, la experiencia vivida de la depresión⁷, sus múltiples “comorbilidades físicas”⁸ y (en un tono crítico) la “depresión resistente al tratamiento” y su manejo⁹. Creo que estas contribuciones deberían ser bienvenidas por la comunidad científica, por las personas con depresión y sus familias, y por la población en general.

Una “depresión” del tono psíquico/físico, de la energía, del impulso y/o de la respuesta a estímulos gratificantes del individuo puede ser el resultado de acontecimientos adversos repetidos e ineludibles, pero también de una alteración de los ritmos circadianos, de una enfermedad no psiquiátrica o del uso de determinados medicamentos. O puede producirse en ausencia de tales pruebas, hasta donde la persona es consciente, como ocurre a menudo en el trastorno bipolar. Quizá la investigación debería centrarse más activamente en esos fenómenos centrales, basándose en los informes de expertos a través de la experiencia y explorando sus correlatos biológicos, sin ningún prejuicio sobre si son de naturaleza principal o esencialmente psíquica o física.

Los efectos de los diversos medicamentos antidepresivos tal vez podrían explorarse –más allá de los estereotipos actuales– bajo la misma luz (¿son “tónicos” psicofísicos?; ¿tienen propiedades

energizantes o desinhibidoras?; ¿afectan a la capacidad de respuesta a la recompensa?; ¿impactan en el dolor psíquico/físico?), mediante una reconstrucción más profunda y matizada de las experiencias de “respuesta” de los pacientes a esos agentes, y una investigación más específica de sus correlatos biológicos. Lo mismo puede aplicarse a los efectos de otras intervenciones, desde el ejercicio físico y la activación conductual a técnicas de neuroestimulación. Las exploraciones neurocientíficas de la depresión probablemente deberían examinar tanto el sistema nervioso autónomo como el central (y sus interacciones con los sistemas cardiovascular y gastrointestinal, además del inmune y endocrino). Por último (o en primer lugar), quizá debería añadirse algo más de sofisticación psicopatológica a la conceptualización y descripción actuales de “depresión”.

Mario Maj

Department of Psychiatry, University of Campania “L. Vanvitelli”, Naples, Italy

Los desafíos de definir y abordar la depresión resistente al tratamiento en la investigación y la práctica

McIntyre et al¹, en su excelente artículo que aparece en este número de la revista, abordan con éxito una cuestión crítica en el campo de la depresión: ¿cómo debemos definir la depresión resistente al tratamiento (TRD) y cuál es la mejor forma de abordarla? Señalan que actualmente no existe una definición consensuada de TRD con utilidad predictiva demostrada en términos de toma de decisiones clínicas y resultados en la salud, y que la definición adoptada por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) —es decir, la falta de respuesta a dos o más tratamientos antidepresivos a pesar de una dosificación y duración adecuadas y del cumplimiento del tratamiento— sigue siendo por el momento la de referencia.

Aunque tiene todo el sentido que las agencias reguladoras se basen en una definición que pueda adoptarse fácilmente en ensayos clínicos, ya que capta a una gran población con necesidades no cubiertas, ¿deberían investigadores y clínicos utilizar el mismo enfoque de forma sistemática? El Modelo de Estadificación del Hospital General de Massachusetts (MGH-S) ofrece un ejemplo de definición de TRD que integra el número de ensayos fallidos con la intensidad u optimización de cada ensayo, sin asumir una jerarquía de clases de antidepresivos². En un estudio observacional de pacientes que reciben tratamiento antidepresivo (N=78.477)³ se aplicó este modelo a los datos de reclamaciones de las Bases de Datos de Investigación MarketScan durante un periodo de 24 meses. Los costes anuales de los pacientes con TRD leve (puntuación MGH-S: 3,54) fueron 1.530 USD superiores a los de los pacientes sin TRD, y los costes anuales de los pacientes con TRD compleja (puntuación MGH-S $\geq 6,5$) fueron 4.425 USD superiores a los de los pacientes sin TRD ($p < 0,001$ para todos). Un aumento de 1 punto en la puntuación MGH-S se asoció a un aumento de 590 USD en los costes anuales ($p < 0,001$). Existe, por tanto, una utilidad clínica en la adopción de un método de estadificación para evaluar la rentabilidad de los nuevos tratamientos para TRD.

El modelo MGH-S se ha actualizado recientemente para reflejar algunos de los nuevos tratamientos para TRD, incluida la ketamina y la esketamina, la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación del nervio vago. La nueva versión del modelo⁴ proporciona una puntuación para las características de la depre-

1. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK et al. *Soc Sci Med* 2017;183:151-62.
2. Kielholz P (ed). *Masked depression*. Bern: Hans Huber, 1976.
3. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A et al. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
4. Stoyek MR, Hortells L, Quinn TA. *J Cardiovasc Dev Dis* 2021;8:149.
5. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. *World Psychiatry* 2019;18:183-91.
6. Cherkroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM et al. *JAMA Psychiatry* 2017;74:370-8.
7. Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. *World Psychiatry* 2023;22:352-65.
8. Berk M, Köhler-Forsberg O, Turner M et al. *World Psychiatry* 2023;22:366-87.
9. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.

DOI:10.1002/wps.21142

(Maj M. *Understanding depression beyond the “mind-body” dichotomy*. *World Psychiatry* 2023;22:349–350)

sión (incluyendo gravedad del episodio, presencia o no de rasgos psicóticos, ideación suicida y presencia de angustia ansiosa) (puntuación máxima = 10), y una puntuación para el historial de tratamiento, teniendo en cuenta el número de ensayos de medicamentos, número de ensayos de tratamiento de aumento y uso de los nuevos tratamientos mencionados, así como de la terapia electroconvulsiva (TEC) (puntuación máxima = 25). Esperamos una adopción más amplia de este modelo en la investigación y en entornos clínicos avanzados.

Como señalan McIntyre et al, la ketamina intravenosa y la esketamina intranasal (coadministradas con un antidepresivo) tienen una eficacia establecida en el tratamiento de la TRD, mientras que algunos antipsicóticos de segunda generación han demostrado su eficacia como tratamientos coadyuvantes de los antidepresivos en pacientes con respuesta parcial, pero solo la combinación olanzapina-fluoxetina ha demostrado eficacia en la TRD definida por la FDA. Sin embargo, a pesar de la indicación actual de la FDA, los resultados de un análisis conjunto⁵ sugieren que el aripiprazol adyuvante puede ser una medida eficaz en pacientes cuyos síntomas empeoran durante la monoterapia antidepresiva, lo que cuestiona la opinión de que sus beneficios se limitan a quienes responden parcialmente a los antidepresivos. Lo mismo puede ocurrir con otros antipsicóticos de segunda generación, lo que respalda la necesidad de nuevas investigaciones.

Por otro lado, los autores destacan que la TEC se considera una intervención aguda y de mantenimiento efectiva en la TRD, con evidencia preliminar que sugiere su superioridad sobre la ketamina intravenosa aguda. Sin embargo, la adopción de TEC en la práctica asistencial sigue estando algo limitada por la complejidad de su administración y los posibles efectos adversos.

Los autores también sostienen que las psicoterapias basadas en manuales no están establecidas como eficaces por sí solas en TRD, aunque ofrecen un alivio sintomático significativo cuando se añaden a los antidepresivos convencionales. No obstante, en el ensayo Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D) se comparó la efectividad de la terapia cognitiva y la farmacoterapia como estrategias de segunda línea para pacientes ambulatorios con trastorno depresivo mayor (TDM)

que habían recibido un beneficio inadecuado de un ensayo inicial con citalopram⁶. Entre los participantes que fueron asignados a un tratamiento de segunda línea, los que recibieron terapia cognitiva tuvieron tasas de respuesta y remisión similares a los asignados a estrategias con medicación, lo que indica que puede haber un papel para la terapia cognitiva en TRD.

La reciente aprobación de la combinación de dextrometorfano (antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato y agonista del receptor sigma-1) y bupropión (inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina) para el tratamiento del TDM, así como la reciente presentación ante la FDA de la solicitud de un nuevo fármaco para el modulador GABAérgico zuranolona, plantean la posibilidad de que el escenario relativo a los medicamentos disponibles para el TDM cambie significativamente en un futuro próximo. Un gran número de otros compuestos novedosos desarrollados con dianas moleculares no monoaminérgicas se encuentran actualmente en fase 2 o 3, lo que vuelve a cuestionar si en los próximos años los clínicos seguirán utilizando de forma sistemática tratamientos basados en monoaminas en el algoritmo inicial para el tratamiento de la depresión. En consecuencia, puede volverse obsoleto el constructo actual de TRD, centrado en la falta de respuesta a los que se han considerado los tratamientos de primera o segunda línea basados en monoaminas para el TDM.

Independientemente de los métodos utilizados para evaluar a los pacientes con TRD, es absolutamente crítico seleccionar cuidadosamente a los participantes para la aleatorización en los ensayos clínicos. Los “pacientes profesionales” o sujetos duplicados son un problema común en los ensayos de TRD, y pueden poner en riesgo la integridad de estos estudios. Se han desarrollado varias plataformas digitales para identificar a los sujetos duplicados y permitir a los investigadores excluirlos de los ensayos, así como nuevos métodos para documentar mejor el historial de tratamiento de los pacientes, incluida la medición de los niveles sanguíneos de los medicamentos que se estén utilizando.

Para evitar los problemas de clasificación errónea de los diagnósticos y la inflación del grado de gravedad de la enfermedad, es esencial asegurarse de que los pacientes reclutados para los ensayos de TRD cumplen realmente los requisitos necesarios. Los pacientes inscritos en estos ensayos pueden presentar un grupo heterogéneo de síntomas que representan varios síndromes o subtipos, agrupados

bajo el mismo diagnóstico en el sistema de clasificación del DSM-5. La entrevista SAFER⁷ ha sido desarrollada para delinear un enfoque más específico de los síntomas y ecológicamente válido para la identificación de los pacientes apropiados para los ensayos clínicos de TDM mediante una evaluación independiente. Se ha informado⁸ que, en general, el 15,3% de los pacientes con TDM que habían sido considerados elegibles en los centros de investigación no lo fueron tras la entrevista estructurada, siendo la causa más común que los pacientes no cumplían los requisitos del estudio en cuanto al nivel de resistencia al tratamiento. En los ensayos de TDM que utilizaron la entrevista SAFER como herramienta para confirmar la elegibilidad, las tasas de respuesta al placebo oscilaron entre el 13,0% y el 27,3%, por debajo de la media del 30% al 40% en los ensayos clínicos de antidepresivos, lo que sugiere un beneficio de la garantía de calidad que proporciona esta entrevista. Esto nos recuerda la importancia de asegurarnos de que participen los pacientes adecuados en nuestros ensayos de TRD.

En conclusión, actualmente existen varios desafíos en la definición y abordaje de la TRD, y la característica más significativa del artículo de McIntyre et al es probablemente su capacidad para reflejar este escenario en evolución.

Maurizio Fava

Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Fava M. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
3. Gibson TB, Jing Y, Smith Carls G et al. *Am J Manag Care* 2010;16:370-7.
4. Chopra A, Fava M. Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-S) definition of TRD – Revised. <https://mgh-ctni.org/scales-available-for-licensing/>.
5. Nelson JC, Rahman Z, Laubmeier KK et al. *CNS Spectr* 2014;19:528-34.
6. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM et al. *Am J Psychiatry* 2007;164:739-52.
7. Massachusetts General Hospital Clinical Trials Network and Institute. SAFER. <https://mgh-ctni.org/safer>.
8. Freeman MP, Pooley J, Flynn MJ et al. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:176-81.

DOI:10.1002/wps.21128

(Fava M. The challenges of defining and managing treatment-resistant depression in research and practice. World Psychiatry 2023;22:350–351)

Experiencia vivida de la depresión: una revisión abajo-arriba coescrita por expertos por experiencia y académicos

Paolo Fusar-Poli¹⁻⁴, Andrés Estradé¹, Giovanni Stanghellini^{5,6}, Cecilia Maria Esposito^{3,7}, René Rosfort⁸, Milena Mancini⁹, Peter Norman^{10,11}, Julieann Cullen¹², Miracle Adesina^{13,14}, Gema Benavides Jimenez¹⁵⁻¹⁷, Caroline da Cunha Lewin^{18,19}, Ezenam A. Drah²⁰, Marc Julien²¹, Muskan Lamba²², Edwin M. Mutura²³⁻²⁵, Benny Prawira^{26,27}, Agus Sugianto^{26,28,29}, Jaleta Teresa^{30,31}, Lawrence A. White³²⁻³⁴, Stefano Damiani³, Candida Vasconcelos¹, Ilaria Bonoldi^{1,3}, Pierluigi Politi³, Eduard Vieta³⁵, Jennifer Radden³⁶, Thomas Fuchs³⁷, Matthew Ratcliffe³⁸, Mario Maj³⁹

¹Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²OASIS service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ³Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁴National Institute for Health Research, Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley, London, UK; ⁵Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ⁶Diego Portales University, Santiago, Chile; ⁷Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy; ⁸S. Kierkegaard Research Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Psychological Sciences, Health and Territory, University of Chieti and Pescara "G. d'Annunzio", Chieti, Italy; ¹⁰Recovery College, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ¹¹Mosaic Clubhouse Brixton, London, UK; ¹²Global Mental Health Peer Network, Dublin, Ireland; ¹³Global Mental Health Peer Network, Ibadan, Nigeria; ¹⁴Slum and Rural Health Initiative, Ibadan, Nigeria; ¹⁵Global Mental Health Peer Network, Madrid, Spain; ¹⁶Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ¹⁷Instituto Superior de Estudios Psicológicos, Madrid, España; ¹⁸Global Mental Health Peer Network, London, UK; ¹⁹Patient and Public Involvement Team, NIHR Maudsley Biomedical Research Centre, South London and Maudsley NHS Foundation Trust and King's College London, London, UK; ²⁰Global Mental Health Peer Network, Accra, Ghana; ²¹Global Mental Health Peer Network, Douala, Cameroon; ²²Global Mental Health Peer Network, Delhi, India; ²³Global Mental Health Peer Network, Nairobi, Kenya; ²⁴Mentally Unsilenced, Nairobi, Kenya; ²⁵Psychiatric Disability Organization of Kenya, Nakuru, Kenya; ²⁶Global Mental Health Peer Network, Jakarta, Indonesia; ²⁷Into The Light Indonesia, Jakarta, Indonesia; ²⁸Indonesian Community Care for Schizophrenia, Jakarta, Indonesia; ²⁹University of Manchester, Manchester, UK; ³⁰Global Mental Health Peer Network, Nekemte, Ethiopia; ³¹Nekemte Specialized Hospital, Nekemte, Ethiopia; ³²Global Mental Health Peer Network, Yellowknife, Canada; ³³Centre for Learning & Teaching Innovation, Aurora College, Yellowknife, Canada; ³⁴Advanced Graduate Student, Unifac University, Lusaka, Zambia; ³⁵Unidad de Trastornos Bipolares y Depresivos, Hospital Clínic, Instituto de Neurociencia, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Cataluña, España; ³⁶Philosophy Department, University of Massachusetts, Boston, MA, USA; ³⁷Department of General Psychiatry, Center for Psychosocial Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ³⁸Department of Philosophy, University of York, Heslington, UK; ³⁹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

Ofrecemos aquí la primera revisión abajo-arriba de la experiencia vivida de la depresión, coescrita por expertos por experiencia y académicos. Los relatos en primera persona dentro y fuera del ámbito médico se examinaron y debatieron en talleres colaborativos en los que participaron numerosas personas con experiencia vivida de la depresión, familiares y cuidadores, en representación de una red global de organizaciones. El material se enriqueció con perspectivas fenomenológicamente informadas y se compartió con todos los colaboradores en un sistema basado en la nube. El mundo subjetivo de la depresión se caracterizaba por una experiencia alterada de las emociones y el cuerpo (sentirse abrumado por emociones negativas, incapaz de experimentar emociones positivas, atrapado en un cuerpo pesado y dolorido drenado de energía, desapegado de la mente, el cuerpo y el mundo); una experiencia alterada del yo (pérdida del sentido del propósito y la esperanza existencial, desajuste entre el pasado y el yo deprimido, sentirse dolorosamente encarcelado, perder el control sobre los propios pensamientos, perder la capacidad de actuar en el mundo; sentirse entumecido, vacío, inexistente, muerto, y soñar con la muerte como posible vía de escape); y una experiencia alterada del tiempo (experimentar una alteración de los biorritmos vitales, un pasado abrumador, un estancamiento del presente y la imposibilidad del futuro). La experiencia de la depresión en el contexto social y cultural se caracterizó por la alteración de experiencias interpersonales (lucha con la comunicación, sentimiento de soledad y distanciamiento, percepción de estigmas y estereotipos), y varió entre distintas culturas, minorías étnicas o raciales y géneros. La percepción subjetiva de la recuperación varió (sintiendo actitudes contrastadas hacia la recuperación, reconociendo la recuperación como un viaje, reconociendo la propia vulnerabilidad y la necesidad de ayuda profesional), al igual que la experiencia de recibir farmacoterapia, psicoterapia e intervenciones tanto sociales como de salud física. Estos hallazgos pueden aportar información para la práctica clínica, la investigación y la educación. Este viaje en la experiencia vivida de la depresión también puede ayudarnos a comprender la naturaleza de nuestras propias emociones y sentimientos, qué es creer en algo, qué es tener esperanza y qué es ser un ser humano vivo.

Palabras clave: Depresión, experiencia vivida, relatos en primera persona, experiencia del yo, experiencia del tiempo, contexto social y cultural, recuperación, farmacoterapias, psicoterapias.

(Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G, Esposito CM, Rosfort R, Mancini M, et al. *The lived experience of depression: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. World Psychiatry* 2023;22:352–365)

Los trastornos depresivos son frecuentes en todo el mundo y afectan al 3,8% de la población general, es decir, a unos 280 millones de personas^{1,2}. Dado que los trastornos depresivos suelen aparecer a una edad temprana (pico: 20,5 años)³, la carga sanitaria y social que conllevan es enorme⁴.

En la última década, se han publicado varias investigaciones psicopatológicas de los fenómenos depresivos esenciales⁵⁻¹⁰. Sin embargo, estos enfoques de arriba hacia abajo (es decir, de la teoría a la experiencia vivida) están limitados por un enfoque académico limitado y un lenguaje que puede desdibujar la comprensión de la experiencia vivida. Por otro lado, varios informes escritos por personas afectadas describen la experiencia subjetiva de la depresión¹¹⁻²², pero estos análisis están limitados por narracio-

nes fragmentadas, particulares y contextuales que no promueven plenamente la comprensión más amplia de la experiencia²³. Que sepamos, ningún estudio ha adoptado un enfoque abajo-arriba (de la experiencia vivida a la teoría), en el que una red global de expertos por experiencia y académicos se comprometan mutuamente a coescribir una narración conjunta. La coescritura se basa esencialmente en compartir perspectivas y significados sobre el sufrimiento del individuo manteniendo la dicción y el estilo narrativo de cada sujeto sin formatearlos en formatos conceptuales o narrativos preestablecidos²³⁻²⁵.

Este documento es una revisión abajo-arriba y coescrita de lo que supone estar deprimido. Presentamos un relato detallado de la depresión basándonos en experiencias vividas en el mundo real

y en narraciones en primera persona, enriquecidas por percepciones fenomenológicas. Participaron numerosas personas con una experiencia vivida de la depresión de diferentes grupos de edad, género, orígenes étnicos y culturales, así como familiares y cuidadores, junto con académicos. Los métodos de coescritura adoptados perfeccionaron un método anterior desarrollado por nuestro grupo para investigar la experiencia vivida de la psicosis²³.

En el primer paso, establecimos un equipo de redacción central colaborativo de expertos por experiencia (pacientes, familiares y cuidadores) y académicos (psiquiatras, psicólogos, filósofos e investigadores sociales). Este equipo realizó una búsqueda sistemática exhaustiva en Web of Science, PubMed y EBSCO, desde el inicio hasta el 17 de agosto de 2022. Los términos de búsqueda fueron: (“depressive disorder” O “major depression” O depress*) Y (qualitative O “focus group” O “grounded theory” O interviews O “content analysis” O ethnograph* O phenomenol* O “in depth interview” O hermeneut* O autobiography O biograph*) Y (“experiencia vivida” O “en primera persona” O “experiencia del usuario” O “experiencia del paciente” O significado O creencias O narrativa O autonarrativa O “experiencia de enfermedad”). Se incluyeron estudios cualitativos que ofrecieran relatos en primera persona y contaran con participantes adultos (≥18 años), publicados en inglés, español o portugués.

Nos centramos específicamente en experiencias consistentes con los criterios/requisitos diagnósticos de DSM/CIE para la depresión unipolar, sin comprometerlos con subcategorías diagnósticas específicas, pero excluyendo la depresión posparto debido a su psicopatología y fisiopatología distintas²⁶⁻²⁸. No nos centramos en los rasgos psicóticos de la depresión unipolar, puesto que ya se trataron en nuestro artículo anterior²³. Los diagnósticos según los criterios del DSM/CIE se determinaron mediante una entrevista clínica realizada por un profesional sanitario, un instrumento diagnóstico validado (p. ej., la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional²⁹) o una escala clínica validada con un punto de corte establecido que se tradujera en un diagnóstico categórico. No se incluyeron estudios que investigaran los síntomas depresivos, las manifestaciones depresivas autoinformadas, el duelo o la “tristeza comprensible”^{30,31}, para evitar la confusión entre estas afecciones y el diagnóstico categórico de depresión que impregna la literatura existente^{32,33}. En general, nuestro enfoque en la depresión unipolar según CIE/DSM tiene una amplia relevancia clínica sin ser tan amplio en su alcance como para hacer inviable la tarea analítica³⁴. Dos investigadores revisaron los títulos y los resúmenes, y las discrepancias se resolvieron en consulta con un investigador sénior.

En el segundo paso, todos los documentos incluidos se cargaron en el software NVivo³⁵ para el análisis cualitativo de los datos. Cuatro investigadores independientes realizaron una síntesis temática de las fuentes seleccionadas basada en la codificación línea por línea del texto en las secciones Resultados/Hallazgos de los trabajos y la generación de una lista preliminar de temas y subtemas descriptivos de la experiencia vivida de la depresión. Se incluyeron otras fuentes complementarias, como libros autobiográficos escritos por expertos por experiencia, para caracterizar mejor la experiencia vivida de la depresión reportada fuera del ámbito médico (Tabla 1). A continuación, el material se compartió con todo el equipo central de redacción y se clasificó de forma preliminar en tres categorías descriptivas generales: “el mundo subjetivo de la depresión”, “la experiencia de la depresión en el contexto social y cultural” y “la experiencia vivida de recuperarse de la depresión”, cada una de las cuales incluía varios subtemas. Estos temas y subtemas solo tienen valor narrativo y no se supone que representen categorías

Tabla 1 Selección de fuentes complementarias consideradas para la revisión

Anto SG, Colucci E. <i>Free from pasung: a story of chaining and freedom in Indonesia told through painting, poetry and narration</i> ¹⁹
Burnard P. <i>Sisyphus happy: the experience of depression</i> ¹⁶
Brampton S. <i>Shoot the damn dog. A memoir of depression</i> ¹⁷
Lott T. <i>The scent of dried roses</i> ¹⁸
Merkin D. <i>This close to happy: a reckoning with depression</i> ¹¹
Plath S. <i>The bell jar</i> ¹²
Scialabba G. <i>How to be depressed</i> ²¹
Solomon A. <i>The noonday demon. An anatomy of depression</i> ¹³
Styron W. <i>Darkness visible: a memoir of madness</i> ¹⁵
Tolstoj L. <i>A confession</i> ²²
White LA. <i>When the world leaves you behind</i> ²⁰
Wolpert L. <i>Malignant sadness: the anatomy of depression</i> ¹⁴

totalmente distintas, sino que están interconectados y con frecuencia tienen referencias cruzadas. Por ejemplo, aunque intentamos distinguir entre las experiencias mentales y físicas de depresión, las narraciones en primera persona no diferencian claramente entre los dominios corporal y mental.

En el tercer paso, promovimos un intercambio y análisis colaborativo e iterativo de los temas y subtemas experienciales preliminares en talleres virtuales que involucraron una red global más amplia de expertos por experiencia y sus cuidadores de la Red Global de Pares de Salud Mental (<https://www.gmhpn.org>), que representa experiencias vividas en más de 40 países; el Grupo Asesor de Salud Mental de Jóvenes (<https://www.kcl.ac.uk/research/ypmhag>), que representa la perspectiva de los jóvenes; y la Universidad de Recuperación del NHS del Sur de Londres y Maudsley (<https://www.slamrecoverycollege.co.uk>), que representa la experiencia vivida de recuperación de la depresión. En total, contamos con la participación de unos 20 expertos por experiencia de distintos géneros y etnias procedentes de 4 continentes y 11 países, que abarcan Europa (España y Reino Unido), Norteamérica (Canadá), Asia (India e Indonesia) y África (Camerún, Etiopía, Ghana, Kenia, Nigeria y Uganda).

Los temas y subtemas identificados en los pasos anteriores se presentaron a este grupo más amplio de expertos por experiencia para recoger sus comentarios y enriquecerlos con sus perspectivas subjetivas, a fin de garantizar una representación global, en particular para los países de medianos y bajos ingresos y las minorías étnicas, sexuales o sociales.

En el cuarto y último paso, la selección de temas y subtemas experienciales se enriqueció con perspectivas informadas fenomenológicamente^{10,34,36}. El grupo más amplio de expertos por experiencia y académicos interactuó colectivamente para redactar y revisar el manuscrito a través de una plataforma compartida de Google Drive. Todos los expertos por experiencia que participaron activamente en la elaboración del manuscrito fueron invitados a ser coautores. Se les ofreció un reembolso por su tiempo siguiendo las directrices disponibles para la investigación participativa³⁷.

En este estudio, las palabras escritas o pronunciadas por expertos por experiencia se reproducen textualmente en cursiva. Los comentarios de los expertos por experiencia que participaron en nuestros talleres colaborativos se anonimizan como comunicaciones personales. Cabe destacar que, aunque este documento esboza las

formas más paradigmáticas en que se expresa la depresión en la mayoría de los expertos por experiencia a escala global, no asume que las experiencias relatadas sean exhaustivas ni que sean sistemáticamente aplicables a todos los individuos con depresión. Más bien pretendemos valorar el colorido caleidoscópico y la heterogeneidad fenomenológica de la experiencia vivida de la depresión reconociendo la variabilidad individual y los tipos complementarios, cuando no contrastantes.

EL MUNDO SUBJETIVO DE LA DEPRESIÓN

En esta sección describimos la experiencia subjetiva de la depresión a través de tres temas narrativos generales: a) la experiencia de las emociones y el cuerpo, b) la experiencia del yo, y c) la experiencia del tiempo.

La depresión y la experiencia de las emociones y el cuerpo

Sentirse abrumado por emociones negativas

La experiencia más típica de la depresión es la lucha con emociones abrumadoramente negativas, como culpa y desesperación, miedo, ira y aburrimiento. Con frecuencia se experimenta la vida como dominada por un profundo sentimiento de culpa inmutable e ineludible porque no se puede contemplar la perspectiva de un cambio positivo en la propia vida. Esa culpa irrevocable da forma a cualquier otra experiencia⁷.

Este sentimiento es profundo, no se dirige a nada en particular (sin objeto)³⁸ y, por tanto, no puede describirse en términos de sentimiento de culpa por algo^{7,38}: “Una cosa terrible de mi depresión era el tremendo sentimiento de culpa que era incapaz de atribuir a ningún recuerdo o acción, ni a ninguna parte de mí mismo”³⁹.

En muchos casos de depresión grave, la omnipresente experiencia de culpa va acompañada del temor a una enfermedad ineludible y adopta la forma de una inutilidad y desesperación existencial envolvente y aparentemente inevitable³⁴: “No existiré. Entonces, ¿para qué seguir esforzándose? ¿Y cómo seguir viviendo?”²². Los individuos pueden temer al mundo exterior, a otras personas, a sus propias emociones y acciones o al futuro: “Tenía miedo al cambio, miedo a morir, miedo al fracaso, miedo al éxito, miedo a estar solo, lo que me paralizó durante años y años”⁴⁰.

El mundo interpersonal se percibe como amenazante, ofreciendo solo sufrimiento y decepción: “Tengo miedo de relacionarme con los demás, pero yo antes no era así”⁴¹. El vínculo con los demás también puede verse obstaculizado por una irritabilidad significativa⁴², que impide la cercanía: “Me enfado. Simplemente odio el ruido. Me molesta y me destroza y me encuentro discutiendo con los demás”⁴¹. Las personas conocidas también pueden percibirse como aburridas y sin importancia, o como cargas adicionales: “Hoy simplemente no puedo soportar escuchar todos tus problemas. Ya tengo bastante con lo mío, intentando solo mantenerme a flote”⁴³.

Sentirse incapaz de experimentar emociones positivas

Con la depresión, las emociones positivas se ven eclipsadas por las negativas. Los individuos describen la incapacidad de reconocer y experimentar emociones positivas como el placer: “Intenté

*lamer la miel que antes me consolaba, pero la miel ya no me daba placer”*²². También se sienten incapaces de experimentar felicidad (“Últimamente he perdido toda mi alegría”^{34,44}), amor (“Mi marido espera que le exprese mi amor, pero no sé dónde puedo encontrar ese amor”)⁴⁵, o afecto hacia los demás (“Como estaba deprimido el año pasado, me encerré en mí mismo. No me importaban los demás”, *comunicación personal*).

En la variante extrema, los individuos pueden tener dificultades para experimentar cualquier emoción en absoluto (“sensación de pérdida de sentimientos”⁴⁶). Esta experiencia conduce al desapego de los demás y del mundo, unido a una anestesia emocional y a la incapacidad para establecer relaciones con los demás: “Una pérdida de sentimientos, un entumecimiento, había infectado todas mis relaciones humanas. No me importaba el amor, ni mi trabajo, mi familia, ni mis amigos... ni la intimidad física o emocional... Me estaba perdiendo a mí mismo, y eso me asustó”¹³.

Sentirse atrapado en un cuerpo pesado y dolorido drenado de energía

Las personas con depresión refieren con frecuencia bajos niveles de energía vital: “Mi energía vital está agotada”⁴⁷. Esta pérdida de energía, la fuerza motriz que nos empuja a implicarnos en el mundo y dirige nuestras vidas⁴⁸, puede conducir a una sensación de agotamiento o incluso de parálisis: “Estoy cansado por la mañana y cansado por la noche y cansado todo el día y nunca, nunca me siento fresco”⁴⁹. Las personas con depresión tienden a experimentar fatiga incluso cuando se enfrentan a tareas cotidianas mundanas que implican movimiento corporal: “Como si estuvieras nadando contra un mar de algo que se te viene encima”⁵⁰.

El cuerpo pesa tanto que impide cualquier movimiento: “Para mí, siento como si la gravedad empezara a trabajar en mi cuerpo con más fuerza que en cualquier otra parte del mundo”⁵¹. La pesadez física se describe como una intensa sensación de opresión: “Es como una presión sobre mi cuerpo, una presión sobre mi cabeza”⁵², a menudo asociada a dolor corporal: “Me pongo como muy sensible... es solo un dolor que no cesa”⁵³. La presión o dolor corporal pueden llegar a ser tan insoportables que desencadenan delirios somáticos extremos^{54,55}, como la convicción de que el propio cuerpo ya no funciona: “No puedo comer ni beber porque el intestino está bloqueado”⁵⁶.

Sentirse desapegado de la mente, el cuerpo y el mundo

Las personas que viven con depresión suelen relatar experiencias de desapego de su propia mente, del cuerpo y del mundo exterior. También describen una sensación reducida tanto de agencia (experiencia de iniciar y controlar) como de propiedad (sentimiento de pertenencia)⁵⁷ de pensamientos, emociones, comportamientos y procesos corporales, que siguen ocurriendo por sí solos, lo que conduce a sentimientos de desconexión: “No estoy en mi cuerpo, no estoy en mi mente, estoy totalmente desconectado de mí mismo”⁵³. Mientras que el cuerpo funciona normalmente como un medio a través del cual se experimenta el mundo, ahora se vuelve incómodamente ajeno y molesto, como un objeto externo a uno mismo⁵⁸, que funciona por sí solo y de forma automática: “Lo hago todo automáticamente, las señales de mi cuerpo se apagan, no escucho, me convierto en una especie de máquina, que solo hace lo que hay que hacer”⁴⁹.

Los sentimientos de desapego corporal suelen ir acompañados de una sensación de distancia y desconexión del mundo circundante, incluidos los demás: “*No había una conexión real. Sientes que estás hablando y haciendo todo lo que deberías, pero en realidad no estás ahí. Es como si estuvieras alejado de ti mismo... No estabas conectando realmente con otras personas*”⁴³. El mundo circundante también parece inmerso en una atmósfera de artificialidad y desconocimiento, desprovisto de su tono emocional más habitual: “*Me sentía como en un mundo artificial que no reconocía*”⁴⁹.

Los sentimientos de artificialidad pueden volverse tan generalizados que conducen a la despersonalización y a la desrealización, caracterizados por la pérdida de vitalidad corporal y la desconexión del mundo. Estas experiencias corroen el sentido ordinario y “prerreflexivo” (es decir, inconsciente) de “pertenencia a un mundo compartido”³⁴, que caracteriza la experiencia humana. La experiencia general resultante es un profundo sentimiento de extrañeza y exclusión, que puede conducir a la penosa sensación de estar aislado de un mundo interpersonal de posibilidades que otros siguen habitando^{34,59}: “*Me siento completamente aislado del resto de la humanidad, del resto del mundo, del resto de la existencia. Soy un cadáver andante*”⁶⁰. Este dramático sentimiento de un mundo de posibilidades perdido puede experimentarse como la confirmación de la propia inhumanidad, lo que amplifica aún más las reflexiones sobre la culpa o incluso el odio hacia uno mismo: “*No soy humano... me odio a mí mismo*”⁶⁰.

La depresión y la experiencia del yo

Perder el sentido de propósito y la esperanza existencial

Una experiencia típica que relatan las personas que viven con depresión es que la vida ha perdido su propósito. Este sentimiento es inmutable e irrevocable: “*Todo lo que parecía poder hacer era existir en el momento sin impulso ni propósito, sin razón de ser*”²⁰. Las personas refieren una desesperación existencial, una pérdida no solo de muchas esperanzas sino del llamado “fundamento de la esperanza”⁶¹, la capacidad de esperar algo: “*Hoy o mañana la enfermedad y la muerte llegará a los que amo o a mí; no quedará nada más que hedor y gusanos*”²².

Los individuos que se desesperan se retiran de la participación activa en el mundo: “*(La depresión) viene acompañada de una pérdida de participación plena en el mundo que te rodea*” (comunicación personal). El impulso de agencia y la motivación se derrumban⁶²: “*Sentía como si mi vida hubiera cambiado de arriba abajo... Me había quedado quieto y luego me había hundido. Sentía que nada era importante*”⁶³. El mundo exterior pierde su importancia y la vida interior se convierte en dominante, lo que debilita el sentido de conexión práctica con el mundo: “*Al principio todavía puedes funcionar de algún modo en el mundo, pero luego... empiezas a vivir en tu propia mente*”⁵¹.

Aun así, la persona puede sentir una necesidad urgente y apremiante de actuar sobre su situación, para lograr alguna transformación. En un mundo privado de cambios significativos, el resultado suele ser una agitación psicomotriz sin dirección (“*Simplemente deambulaba, y deambulaba y deambulaba. Iba de un lado a otro como un perro enjaulado... No podía sentarme a comer... Tenía como un motor interior sin control*”⁶⁴), experimentada tanto en el cuerpo como en la mente³⁴.

Desajuste entre el pasado y el yo deprimido

Las personas con depresión se sienten incapaces de reconocer su yo habitual, se sienten incómodas: “*Supongo que me sentía extraño y ajeno*”⁴³. Describen con frecuencia la experiencia de no coincidir con su yo pasado: “*Ya ni siquiera me conozco a mí mismo*”⁶⁵; “*Estaba perdiendo... cualquier sentido de quién era*”²⁰. Los individuos luchan por reconocerse como la persona que solían ser: “*No me reconozco y no me gusta la persona en la que me he convertido... Es casi como una lenta erosión del espíritu*”⁶⁶. Esto puede amplificar los sentimientos de desesperanza, pérdida de objetivos y falta de autoestima. Los individuos pueden experimentar una autoalienación, observándose a sí mismos y a su comportamiento desde fuera como algo que no encaja: “*Te miras en el espejo y sigues teniendo el mismo aspecto, pero sientes que deberías tener un aspecto diferente. Sientes que acabas de irte*”⁶⁶.

A menudo, el desajuste entre el antiguo yo y el deprimido no es advertido por los demás, lo que conduce a mayor aislamiento e incompreensión: “*Todos los demás siguen pensando que este soy yo. Pero la persona que yo sabía que era ha desaparecido. Simplemente se ha ido*”⁴⁹. En este contexto, el yo del pasado suele idealizarse y desearse frente a la impotencia del yo deprimido del presente: “*Recuerdo cuando tenía chispa, mucha energía y la capacidad de motivar a los demás. Deseo desesperadamente que eso vuelva*”⁶⁶. Sin embargo, también es posible que las personas con depresión no sean capaces de relacionarse con el yo del pasado: “*En mi depresión, (el yo del pasado) desapareció, era como si nunca hubiera sido así... No podía identificarme con cómo había sido*” (comunicación personal).

Sentirse dolorosamente encarcelado

Muchas personas que sufren depresión la describen como una prisión de la que no pueden escapar: “*La depresión es como un agujero. Estás atrapado en el agujero. No puedes salir*” (comunicación personal). Las metáforas utilizadas (por ejemplo, un agujero, una niebla, un túnel sin fin) expresan igualmente la sensación de coacción violenta e impotencia: “*Perdido en una niebla realmente espesa, no puedes encontrar la salida, no tienes dirección ni energía. Te pesa y no lo puedes resolver*”⁶⁷. La poetisa S. Plath metáforizó su depresión como una campana de cristal: “*Dondequiera que me sentara –en la cubierta de un barco o en un café callejero de París o Bangkok– estaba sentada bajo la misma campana de cristal, cociéndome en mi propio aire agrio*”¹².

La sensación subjetiva de encarcelamiento se describe con frecuencia a través de síntomas físicos, como dificultad para respirar, sensación de asfixia y fatiga, en particular en algunos contextos culturales: “*Vivir con depresión es como caminar por un túnel oscuro sin fin... sensación de asfixia y dificultad para respirar*”⁵¹. El cuerpo pesado y dolorido se percibe de forma tan incómoda que se convierte en una prisión en sí mismo: “*Te sientes como si estuvieras prisionero en tu propia cabeza*”⁵¹. Para hacer frente a esta tensión, los individuos con depresión intentan sin éxito luchar contra la sensación de opresión o aceptan pasivamente estar prisioneros: “*Regalas tu poder, te quedas inmovilizado y no puedes moverte a través de él*”⁶⁷.

Perder el control sobre los propios pensamientos

Las personas con depresión suelen referir la experiencia subjetiva de no ser capaces de pensar o concentrarse. Pueden percibir

sus pensamientos como confusos y poco claros, como si estuvieran envueltos en niebla: “*Es como una niebla extraña... No puedo pensar, no puedo concentrarme. Mis palabras acaban por no salir como deberían*”⁴⁰. Con frecuencia se experimenta un estado de congestión mental: “*Solo cientos de pensamientos dando vueltas en mi cabeza, sin orden ni concierto. Es un completo caos*”³⁴.

La sensación de no poder controlar los propios pensamientos puede traducirse en la pérdida de control de la vida interior. Por ejemplo, las personas pueden sentirse a merced de cavilaciones de pensamientos depresivos: “*Los pensamientos simplemente vienen... A veces no quiero pensar, pero los pensamientos simplemente vienen. Intento detenerlos, pero no puedo*”⁶³. Las cavilaciones depresivas suelen centrarse en la culpa, inadecuación o preocupación, y no es posible desviarlas, como si tuvieran vida propia. Las personas se sienten sobrepasadas porque no tienen fuerzas para contener estos pensamientos negativos y la angustia que provocan: “*Intento cambiar de tema, pero mi cerebro me dice que me preocupe por esto, que me preocupe por aquello, y después no puedo concentrarme en otra cosa que no sea lo que tengo en la cabeza*”⁴³.

Perder la capacidad de actuar en el mundo

Según las experiencias descritas anteriormente, las personas que viven con depresión pueden sentir que han perdido la capacidad de actuar de forma efectiva o prácticamente significativa: “*Me sentía totalmente fuera de control, y no había forma de recuperar el control, de tomar las riendas de mi vida, o al menos de tener el control de algunos acontecimientos*”⁵². Incluso las actividades y obligaciones cotidianas más sencillas, poco exigentes y ordinarias, se perciben como una dificultad insuperable¹⁴: “*Vas al armario, miras tus blusas y te quedas allí parada en un estado de indecisión durante años antes de poder decidir si te pones la verde o la blanca. Todo parece cobrar una importancia trascendental*”⁶⁸.

Los individuos deprimidos pueden sentirse impotentes y frustrantemente incapaces de predecir si al día siguiente podrán realizar las tareas ordinarias y, por tanto, actuar en su vida, sintiéndose totalmente a merced de su estado de ánimo: “*Nunca sé si seré capaz de hacer lo que he planeado ese día hasta que me levanto esa mañana... Como si nunca tuviera control alguno sobre mi vida*”⁶⁶.

Las personas con depresión describen con frecuencia la indecisión, que merma su capacidad para actuar en el mundo: “*No puedo decidirme ni siquiera sobre las cosas más sencillas. Siempre que tomo una decisión, no consigo llevarla a la práctica*”⁴¹. La indecisión está estrechamente asociada con la sensación de falta de inmersión en el mundo: “*Cada decisión estaba segmentada en mil pequeñas decisiones. Conllevaba una pérdida de implicación total en el mundo que te rodea*” (comunicación personal).

Sentirse entumecido, vacío, inexistente, muerto

Una de las experiencias más extremas que a veces relatan las personas con depresión es la pérdida de vitalidad del yo. El yo se experimenta como entumecido, vacío, inexistente, como una sombra andante⁶⁹, o incluso muerto⁷⁰⁻⁷²: “*Me sentía entumecido. Todas las cosas que solían hacerme feliz ya no me parecen nada*”¹⁹. También se describe una ausencia de pensamientos y emociones: “*Simplemente estás en blanco, no hay un tú, solo existes, no vives... No hay emociones, ni pensamientos, ni nada... Es un estado de entumecimiento*”⁵³. La sensación de vacío es tan fuerte que llega a

ser incapacitante, trayendo consigo la incapacidad para funcionar adecuadamente en el mundo: “*Todo en mí quedó vacío; mi cabeza, mi cuerpo y el mundo entero*”⁴⁹.

La sensación de entumecimiento y vacío lleva a las personas a concluir que no existen en absoluto: “*Ya ni siquiera existo*”⁶⁹. El hecho de estar vivo y existir, lejos de ser una certeza inmediata y prerreflexiva, se vuelve totalmente dudosa y debe verificarse de forma continua y práctica: “*Mi cabeza está vacía, así que sigo en marcha para saber que estoy vivo*”⁵⁶. En su forma más pronunciada, estas experiencias pueden equivaler a un sentimiento de aniquilación total del yo; las personas describen haberse convertido en nada, como si hubieran desaparecido y muerto⁶⁹: “*Me siento muerto. Y (tengo) la creencia indiscutible de que no soy nada*”⁶⁰. La sensación de no existir y de estar muerto puede extenderse al entorno circundante e incluso al mundo, de cuya existencia se duda: “*Siento como si no hubiera nada fuera de aquí*”²⁹. Se puede creer firmemente en la inexistencia del propio cuerpo y del mundo con intensidad delirante (conocido como síndrome de Cotard)⁷³.

Soñar con la muerte como posible vía de escape

Vivir las experiencias descritas anteriormente supone un dolor y un sufrimiento mental y corporal insuperables, que el sentimiento de estar emocionalmente muerto ni siquiera puede aliviar: “*Me siento muerto. Y, sin embargo, estar ‘muerto’ no alivia el dolor abrumador e insuperable que llevo dentro*”⁶⁰. Por lo tanto, las personas con depresión a menudo perciben sus vidas como carentes de sentido e imaginan la muerte como la única salida a su dolor y desesperación existenciales³⁴. La muerte aparece como una vía de escape, dada la falta de propósito para vivir y la imposibilidad de alternativas en el futuro: “*El único final que veo para mí es la muerte, sinceramente*”⁵³.

El suicidio puede considerarse como la única escapatoria posible de la aparente perspectiva de encarcelamiento y sufrimiento eterno¹¹: “*De todos modos, sentí que debía morir... Todo terminaría si moría. Sin memoria, ningún recuerdo doloroso y sin más presión del mundo real. Sentía que la muerte podía resolver cualquier problema*”¹⁹. Contemplar el suicidio puede experimentarse como un alivio personal¹⁷ y también como un alivio para los seres queridos: “*Ahora creo que la muerte es la mejor opción para mí... Mi muerte podría herir a mi familia durante unas horas, pero ahora les hago daño cada minuto... La muerte es más fácil para mí*”¹⁷.

La depresión y la experiencia del tiempo

Experimentar una alteración de los biorritmos vitales

Una experiencia común es la alteración de los biorritmos vitales que regulan la vida diaria, afectando a las funciones biológicas básicas de sueño-vigilia, hambre y deseo sexual: “*Tenía problemas para dormir... Tenía poco apetito. Estaba estreñida... También tenía dolor de espalda y problemas sexuales*”⁴¹. La alteración de los biorritmos en la depresión representa una alteración de la sintonía básica (prerreflexiva) entre soma y psique, y entre persona y entorno⁷⁴. Los biorritmos pueden estar desincronizados (“*No consigo dormirme, me quedo despierto y dormitando un poco, sudando, caótico*”⁷⁵); invertidos (“*Mi cuerpo solo quería dormir. A menudo dormía 20 o 22 horas al día*”, comunicación personal);

o aplanados (“*Me encontraba comiendo solo para subsistir: la comida, como todo lo demás dentro del alcance de las sensaciones, carecía por completo de sabor*”¹⁵). Las anomalías del sueño se perciben como especialmente perturbadoras. A pesar de sentirse agotados, los individuos a menudo no son capaces de conciliar un sueño reparador: “*La más angustiada de todas las perturbaciones instintivas era la del sueño.... El agotamiento combinado con el insomnio es una rara tortura*”¹⁵.

Experimentar un pasado abrumador

La depresión detiene la orientación y el movimiento de la vida hacia el futuro, que da sentido a la vida⁶⁹, y ata a los individuos afectados al pasado³⁸, incapaces de moverse más allá de su abrumadora fuerza y peso: “*No puedo alejarme de mi experiencia en el pasado*”⁶⁰. El pasado se vuelve predominante, invadiendo y borrando las posibilidades del presente y del futuro^{69,76,77}.

Dado que el mundo está desprovisto de futuras posibilidades y cambios positivos, el significado de los acontecimientos pasados ya no es susceptible de ser reinterpretado a la luz de los acontecimientos presentes. La experiencia del pasado está irrevocablemente fijada y determinada de una vez por todas⁶⁹. Las acciones realizadas en el pasado se convierten en culpas irrevocabables que no pueden ser expiadas (“*Uno tiene lo que se merece en la vida. Y yo no merezco nada*”⁵⁰) ni olvidadas (“*Siento que sufro más de lo que sufre un asesino. Al final, un asesino olvida y todo se aleja de él*”^{7,39}).

Así, las faltas pasadas reverberan en el presente en forma de culpa, vergüenza y arrepentimiento: “*La culpa por la vida pasada me asfixia*”⁵⁶. Como las faltas del pasado no pueden cambiarse, las personas sienten que merecen un castigo y anticipan la condena: “*Tengo que ser castigado por las fechorías del pasado*”⁵⁶. La propia depresión podría percibirse subjetivamente como un castigo muy merecido por las faltas pasadas, lo que potencialmente conduce a conductas autolesivas.

Experimentar un estancamiento del presente

Frente al dominio tiránico del pasado, el tiempo presente con depresión se percibe subjetivamente como suspendido, totalmente estancado: en el paisaje de la futilidad, nada tiene significado, y todo simplemente pasa⁶⁹. Las personas con depresión no perciben el flujo normal del tiempo, que parece ralentizado o detenido: “*No puedo recordar los días porque el tiempo se ha detenido*”⁵⁶. El presente se alarga hasta lo que parece una eternidad en un mundo desprovisto de posibilidades prácticamente significativas, donde no ocurre nada nuevo de importancia: “*El tiempo parecía una eternidad*”⁵⁶. Este sentido perdido del devenir conduce a sentimientos de aburrimiento, falta de sentido e inutilidad.

A veces, la gente tiene la sensación de que el mundo se detiene por completo: “*Miro por la ventana de mi habitación del hospital, fuera parece tan nublado, los pájaros han dejado de cantar, las flores ennegrecidas, el silencio, todo se ha detenido*” (comunicación personal).

Experimentar la imposibilidad del futuro

Como el tiempo no lleva a ninguna parte, algunas personas deprimidas experimentan el futuro como un espacio vacío que

ya no ofrece posibilidades de cambios positivos: “*Simplemente se siente como si hubiera un gran agujero en el futuro, hay un gran espacio vacío en algún lugar al que me dirijo, y simplemente no hay nada en él*”⁵³. El futuro no contiene más que un dolor y sufrimiento interminables: “*Era como existir en la oscuridad, esperando un futuro también en la oscuridad*”⁷⁸. El futuro también puede experimentarse como una mera repetición del pasado²¹ o una continuación interminable del oscuro presente: “*El futuro era desesperanzador. Estaba convencido de que nunca volvería a trabajar ni a recuperarme*”¹⁴.

Se niega la posibilidad genuina de un futuro abierto, y algunas personas con depresión experimentan la imposibilidad de cualquier cambio o mejora futura⁶², con una profunda pérdida de esperanza y de todas las posibles directrices personales: “*Solo temo al futuro. No hay nada que esperar, no hay nada... y no veo que vaya a mejorar*”⁵³. Algunas personas describen el propio futuro como si adoptara la forma de una amenaza envolvente, más concretamente, la amenaza de la condena por parte de los demás. Esto a veces se relaciona con la culpa: todo lo que uno anticipa es el castigo, algo desagradable se avecina y uno espera el juicio³⁴. Debido a la imposibilidad de futuros cambios positivos, la depresión se experimenta como un encarcelamiento eterno⁶⁹: “*Una cosa acerca de la depresión es que parece que va a durar para siempre... nunca va a terminar*”⁴⁵. Y, si nada puede cambiar, no hay más escapatoria que la muerte³⁴.

LA EXPERIENCIA DE DEPRESIÓN EN EL CONTEXTO SOCIAL Y CULTURAL

En esta sección, exploramos la experiencia vivida de la depresión a través de dos temas narrativos generales: a) la experiencia de la depresión en diferentes culturas, en minorías étnicas y raciales, y entre géneros, y b) la experiencia interpersonal de la depresión.

La experiencia de la depresión en diferentes culturas, en minorías étnicas y raciales, y entre géneros

Experimentar la depresión en diferentes culturas

La experiencia subjetiva de la depresión está profundamente influida por otras personas y por contextos socioculturales caracterizados por normas y valores específicos. Por ejemplo, el modelo biomédico, que predomina en las sociedades occidentales, postula que la depresión es principalmente un trastorno “interno” e individual del estado de ánimo⁵. Este modelo no goza de aceptación universal⁷⁹⁻⁸¹ y coexiste y entra en conflicto con otros modelos de depresión (p. ej., religiosos), en particular (aunque no exclusivamente) en países de ingresos bajos y medios: “*He acudido a un psiquiatra y a un bomoh [practicante de medicina tradicional malaya]. Sabía que no estaba bien ver al bomoh, pero creo que el bomoh me ayudará a fortalecer mi fe... Creo que el poder de la voluntad que llevo dentro me ayudará contra mi enfermedad*”⁶⁰.

En estas culturas, los individuos pueden percibir la depresión como un “problema de ricos”: “*Es algo que solo tienen los blancos*” (comunicación personal). El sufrimiento mental de la depresión puede experimentarse como incapacidad personal y pereza, y las “necesidades emocionales” se consideran mucho menos importantes en comparación con las “necesidades materiales básicas”: “*Estoy bien... Solo me siento triste, y tengo una razón para*

estarlo... Nada que ver con la hipertensión, el cáncer o el infarto... Es solo un sentimiento triste, que me nace del corazón”⁶⁰.

La falta de reconocimiento médico de la depresión puede llevar a la creencia de que es una experiencia que uno mismo debe gestionar, lo que implica que los individuos son responsables de su trastorno⁸²⁻⁸⁴: “No es una enfermedad... La depresión se cura esforzándose uno mismo”⁸⁵. Por ejemplo, entre las Primeras Naciones australianas, la depresión se experimenta principalmente como una debilidad o daño causado por los espíritus⁸⁶, que no se cree que requiera atención médica: “(Los espíritus) pueden ponerte realmente triste, retraído o enfadado, o pueden enfermarte físicamente, como a mí, y entonces los médicos no podrán encontrar una cura para ti”⁸⁷.

En culturas cuyos miembros no se sienten a sí mismos tanto como individuos independientes sino como partes de una comunidad social, la depresión puede concebirse no como un proceso intrapsíquico sino más bien como un proceso corporal, interpersonal o incluso “atmosférico”⁸⁵. Las experiencias corporales de la depresión están determinadas por variables culturales, con “nervios” y “dolores de cabeza” a menudo presentes en las culturas latina y mediterránea; “desequilibrio”, “debilidad” y “cansancio” en las culturas china y asiática; y “problemas con el corazón” en las culturas de Oriente Medio^{34,88}.

Experimentar la depresión en minorías étnicas y raciales

Las diferencias culturales en las experiencias de depresión son también un reto importante para las minorías étnicas y raciales. Su sufrimiento puede verse exacerbado por la desconfianza hacia los profesionales sanitarios debido a una falta de comprensión recíproca: “¿Qué entienden ellos de nuestras costumbres? No se lo explicarían; se reirían de nosotros y pensarían que somos raros, así que no se lo digo” (persona sudasiática en el Reino Unido)⁸⁷. Esta desconfianza se ve a veces agravada por la percepción de actitudes racistas y discriminatorias por parte del personal sanitario: “(Los trabajadores sanitarios) son simplemente más fríos, como si emocionalmente les hubiera pasado algo traumático, son muy fríos” (afroamericano en EE.UU.)⁸⁹.

Este sentimiento de no pertenecer al grupo social principal exagera una sensación de aislamiento y diferencia que ya es prominente en la depresión⁹⁰ y aumenta la carga emocional: “¿Puede que mi depresión no sea como la depresión de Suzie Ann?... La van a tratar de forma un poco más diferente que a mí” (persona afroamericana en Estados Unidos)⁸⁹. También se describen experiencias discriminatorias de la depresión: “Formo parte de un grupo étnico minoritario en Indonesia, así que hay discriminaciones sistémicas... hay una sensación de desconfianza” (comunicación personal).

Experimentar la depresión en función del género

Aunque tanto los hombres como las mujeres con depresión suelen manifestar sentimientos de disminución de la autoestima (“He perdido toda confianza en mí mismo”⁹¹; “La debilidad que llevo dentro ha salido a la luz”⁶³), dichos sentimientos se sintonizan de forma diferente según los tipos estereotipados específicos de cada género.

Los hombres tienden a luchar contra los estereotipos masculinos relativos a la necesidad percibida de tener el control, tener éxito,

ser autosuficientes y no mostrar signos de debilidad^{18,52,92,93}: “Creo que creces con ello –los hombres no lloran... es el grupo social el que lo hace... ‘no seas mariquita’”⁹⁴. Suelen tener más dificultades para expresar sus sentimientos emocionales y pensamientos sobre su trastorno depresivo^{41,95}: “Tienes que ser lo más macho posible... quizás dificulta expresar tus sentimientos verbalmente”⁹².

Por otro lado, las mujeres tienden a estar sometidas a estereotipos femeninos con respecto a las emociones (“Creo que las chicas, como yo, se preocupan más a menudo por muchas cosas”⁶) o la maternidad (“Mis hijos se sienten solos... No me he ocupado de su comida ni de su ropa en los últimos cuatro años. Me siento culpable”⁴¹; “una madre que es demasiado sombra y muy poco sol”¹¹).

La experiencia interpersonal de la depresión

Luchando con la comunicación

Las personas que viven con depresión experimentan un mundo profundamente alterado, caracterizado por una profunda pérdida de conexión interpersonal, que no es compartida ni comprendida por los demás: “(La depresión) sigue siendo casi incomprensible para quienes no la han experimentado en su modalidad extrema”¹⁵. Transmitir y comunicar una realidad ajena tan envolvente se vuelve especialmente problemático³⁴: “Me duele tanto que ni siquiera tengo palabras para describirlo... Soy una persona de palabras, de descripciones, de comunicación. Ahora, me siento despojado incluso de ese pequeño consuelo: poder expresar lo que siento”⁶⁰.

Los individuos pueden sentirse alienados de los demás e incapaces de relacionarse con ellos^{34,96}. El aislamiento se ve exacerbado por la pérdida de conexión física que, de otro modo, mediaría en la comunicación no verbal de sentimientos e intenciones. Este profundo obstáculo comunicativo aumenta el sufrimiento personal al impedir la comprensión interpersonal con familiares y amigos: “Me ha costado mucho describir cómo se siente la gente. Sobre todo, cuando alguien te pregunta qué te pasa. Sabes lo que te molesta, pero no sabes qué contar”⁵¹.

En el intento de restablecer una comunicación significativa, las personas pueden recurrir a metáforas, que ayudan a mentalizar y, en consecuencia, a comunicar lo que de otro modo sería difícil o imposible de expresar con palabras no figurativas⁹⁷. Las metáforas suelen describir movimientos restringidos (“No podía moverme; incluso levantar una taza requería un serio intento”⁴¹); sentimientos de estar frente a “una pared”⁹⁸ o encontrarse en “el fondo de un pozo”⁹⁸ o “en un lugar oscuro”⁹⁸; o una percepción alterada del entorno o de uno mismo con sentimientos inefables de aislamiento y desesperanza (“El sol brillaba, pero estaba oscuro. No podía sentir el sol; realmente brilla e ilumina todos los días, pero yo no podía sentir el sol. Por mucho que sintiera los rayos golpeando mi cuerpo, no podía sentirlo. Era una oscuridad muy, muy profunda. La luz no podía penetrar”, comunicación personal).

Sentir soledad y distanciamiento

Los sentimientos de aislamiento social y personal, de no ser comprendido por los demás y de estar aislados del mundo, juegan un papel central en la experiencia subjetiva de la depresión³⁴. La interacción con otras personas se convierte en algo incómodo⁹⁹ (“Parte de lo que dice la gente me molesta, así que me alejo de ellos”⁴⁵), sin sentido (“Siento que lo que habla la gente es trivial

e irrelevante”⁴³), o directamente hiriente (“*El acto de socializar parece un acto de autolesión, exponerme a que me hagan daño*”, *comunicación personal*). La poetisa S. Plath, que luchó contra la depresión, señala la carga emocional que supone que se espere de uno que mantenga las apariencias: “*También odio que la gente pregunte alegremente cómo estás cuando saben que te sientes fatal y esperan que digas ‘bien’*”¹².

La falta de confianza o, en ocasiones, una sensación explícita de sentirse inseguro o amenazado por los demás son experiencias recurrentes que complican las relaciones interpersonales: “*Soy como un foco de ataque, ya sabes, parece que me rodean por todas partes, ya sabes*”⁵³. Esta falta de confianza suele ir acompañada de celos, resentimiento^{43,75,100} e incluso interpretaciones paranoides: “*Cuando la gente habla entre sí, creo que están hablando de mí*”⁴¹.

Apartarse de otras personas puede experimentarse como un alivio de la presión social: “*El aislamiento puede ayudarme. Esa es mi opción de refugio*” (*comunicación personal*). Evitar la interacción permite a la persona escapar de las complicaciones, de otro modo inevitables, de las relaciones interpersonales: “*Vivir solo es fabuloso. Cuando vives solo, puedes alejarte de todo*”¹⁰¹.

Aunque el aislamiento social puede funcionar como una forma de erigir un escudo protector contra otras personas (“*Solo quieres esconderte de todo, eso es todo*”⁶⁸), paradójicamente también se siente como una soledad extrema, que genera un grito desesperado por el contacto humano: “*¿Por qué quiero vivir en el mundo? Nadie me quiere. ¡Nadie!*”¹⁰². Esta profunda desconexión de los demás crea un anhelo agonizante hacia la intimidad y las relaciones sociales: “*Echo de menos la interdependencia en el matrimonio y en el trabajo; cuando pierdes eso, todo se desmorona*”¹⁰³.

Percibir estigmas y estereotipos

Una dimensión profundamente preocupante de la depresión es la omnipresente experiencia de estigmatización, que suele provocar sentimientos interiorizados de vergüenza, culpa y de no valer nada o ser débil^{78,100,104} (“*El estigma público está interiorizado en el autoestigma... de que somos vagos, inútiles*”, *comunicación personal*) o de ser algo menos capaz que otras personas (“*Decírselo a la gente es como mostrar tu debilidad, tu parte inferior, y pensarán menos de ti porque eres débil y no puedes hacer frente a la vida*”⁹⁴).

Ocultar el propio sufrimiento es una forma habitual de no tener que lidiar con el estigma: “*Es como si hubiera dos tú diferentes*”⁴³. Puede ser una ardua tarea ocultar constantemente el propio dolor tras un exceso de energía o una máscara de alegría: “*Siempre me las he arreglado para poner esta cara feliz*”⁵¹; “*Ya no podía ir a trabajar, fingir estar bien y mantener una valiente fachada de felicidad solo para llegar a casa llorando*”²⁰.

Los estereotipos hirientes a menudo empeoran la experiencia del sufrimiento (“*La gente cree que te estás haciendo la víctima, o que estás haciendo el tonto... que solo soy yo queriendo sentirme mal*”⁸⁵), o la falta de comprensión de la familia (“*Mis padres siguen sin creer que esté enfermo*”¹⁰⁵; “*No estaba preparado para aceptar el estigma de que mi propia familia me llamara loco*”¹⁹). Comentarios poco útiles como “*¿No puedes simplemente elegir ser feliz?*”⁵¹ o bien “*Oh, todos nos ponemos tristes*”⁹⁴ se experimentan como perjudiciales porque convierten el trastorno en “algo que no existe, algo que tú mismo provocas”⁸⁵. El estigma y los estereotipos pueden amplificar el sufrimiento al dar a entender que la persona es de algún modo responsable del trastorno depresivo.

LA EXPERIENCIA VIVIDA DE RECUPERARSE DE UNA DEPRESIÓN

En esta sección describimos la experiencia vivida de la recuperación de la depresión a través de cuatro temas narrativos generales: a) la naturaleza subjetiva de la recuperación de la depresión, b) la experiencia de recibir tratamientos farmacológicos, c) la experiencia de recibir psicoterapia, y d) la experiencia de recibir intervenciones de salud física y social.

La naturaleza subjetiva de la recuperación de la depresión

Sentir actitudes contrastadas hacia la recuperación

Los individuos suelen describir experiencias contrastadas sobre la recuperación de la depresión, reflejando una actitud ambivalente respecto a los distintos componentes del proceso. Incluso el propio significado de “recuperación” puede entenderse de forma variable como la simple desaparición de los síntomas, como una vuelta a “quién era yo”, como el futuro que empieza a abrirse, como una profunda maduración existencial o como un término medio entre estas experiencias. Como los procesos de curación parecen implicar algo impredecible, algunos pacientes pueden preferir hablar de “descubrimiento” en lugar de “recuperación”: “*Creo que más que la palabra ‘recuperación’, es ‘descubrimiento’... es un viaje de descubrimiento que no tiene necesariamente un final*” (*comunicación personal*).

El proceso de recuperación implica reconocer que la depresión no es simplemente un trastorno en el sentido biomédico sino, más ampliamente, una experiencia humana¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, aunque no sea un aspecto inevitable de todas las vidas humanas. La experiencia humana de la depresión es una forma diferente de estar en el mundo, una experiencia vital diferente¹⁰⁹. Así, la experiencia del mundo vital de la depresión también puede incluir un cambio existencial en sentido positivo: “*¿Qué ha cambiado? Creo que mi visión de la vida, amo la vida, realmente la amo*”¹¹⁰.

Algunos individuos describen la recuperación como el restablecimiento de la estabilidad y funcionamiento personal: “*Realmente tengo que esforzarme mucho para mantenerme estable, para funcionar con normalidad*”¹¹¹. Sin embargo, en lugar de aceptar que uno está de alguna manera atrapado en la depresión de por vida, la recuperación tiene que ver con recuperar un sentido de capacidad para ejercer poder de forma parcial sobre la propia existencia y una apreciación renovada de la vida⁷⁴. Los cambios y posibilidades reaparecen después de haber estado fuera de nuestro alcance durante mucho tiempo. Este redescubrimiento del bienestar no implica una negación de la depresión, sino una mayor conciencia de los propios límites: “*Me da esperanza de que todavía se puede tener vida aunque haya que cambiarla un poquito*”¹⁰⁵.

Reconocer la recuperación como un viaje

La mayoría de las personas describen la recuperación de la depresión como un viaje; se pasa por algo horrible para llegar a un destino pacífico, un estado de mayor fortaleza. Esto se consigue a través de la autocomprensión, que a menudo implica un cambio de perspectiva respecto a uno mismo y, por tanto, un crecimiento personal, aceptando que a veces la curación depende de factores que están fuera de nuestro control (p. ej., medicamentos

y otras personas): *“Muchas veces he dicho que hacer lidiar con la depresión me ha enriquecido... Vivo una vida más consciente y agradecida”*¹¹².

Por otro lado, la recuperación no siempre se experimenta como un proceso de crecimiento personal. Algunas personas están tan angustiadas que solo quieren borrar la enfermedad de su memoria y volver a su vida y a su yo del pasado como si nada hubiera pasado: *“Doctor, ¿cuándo volveré a ser el mismo de antes?”* (comunicación personal). Incluso se puede criticar la idealización de la experiencia de la depresión y de su recuperación: *“Para mí, hay poco que ‘aprender’ de estar deprimido. Ciertamente, no es un viaje espiritual o que pueda llevar a ‘encontrarse con uno mismo’”*¹¹⁶.

En realidad, la trayectoria del viaje rara vez es tan nítida y su punto final, tan claro: *“La recuperación no es un proceso en línea recta, habrá muchos altibajos. Es un proceso de largo recorrido. Es un aprendizaje vital”* (comunicación personal). Además, el proceso de recuperación puede ser experimentado de forma muy diferente por el mismo individuo en distintos momentos –no es un cuadro cristalizado en blanco o negro: *“Es más un viaje cíclico que un comienzo y un final”* (comunicación personal).

Reconocer la propia vulnerabilidad y la necesidad de ayuda profesional

Las personas con depresión afirman con frecuencia que no habrían podido salir de ella sin la ayuda y el apoyo de alguien: *“Si no fuera por ellos, no sé qué habría pasado”*¹¹³. Aunque algunas personas rechazan de plano la ayuda profesional, la mayoría expresa la necesidad de apoyo profesional que les acompañe durante el proceso de recuperación: *“Siempre había esa red debajo de mí para atraparme si me caía y no podía parar”*¹¹⁰.

Reconocer la propia vulnerabilidad y buscar ayuda profesional es complejo. Las personas con depresión suelen necesitar ayuda desesperadamente: *“Vas allí a pedir ayuda porque ya no puedes más”*¹¹⁴. Esto les hace especialmente vulnerables a los sentimientos de rechazo y abandono: *“¿Qué puede haber peor para alguien con depresión que ser abandonado?”*¹¹⁴. Algunas personas expresan la creencia subyacente de que los profesionales de la salud mental no conocen realmente en profundidad lo que están tratando porque no han experimentado personalmente la depresión: *“Yo he experimentado la depresión, porque cualquiera que trate o escriba sobre la depresión y que no haya estado él mismo deprimido es más bien como un dentista que no ha tenido dolor de muelas”*¹¹⁴.

La experiencia de recibir tratamientos farmacológicos

Sentirse ambivalente respecto a los antidepresivos

En los relatos sobre la recepción de tratamientos farmacológicos ha surgido una variedad de experiencias y una cierta ambivalencia: *“La depresión no puede curarse a pesar de la medicina. Sin embargo, me siento incómodo sin medicamentos. Tengo que tomarlo todos los días mientras viva, aunque me moleste el miedo a los efectos secundarios”*¹¹⁵. Aunque las experiencias subjetivas varían según las distintas culturas, la mayoría de las personas piensan que los antidepresivos son necesarios para mejorar sus síntomas y recuperarse: *“Creo que me ayudan, me dan una especie de base a*

*partir de la cual trabajar”*¹¹⁶. Incluso si no eliminan por completo la depresión, se perciben como útiles: *“(Mi antidepresivo) no erradica la depresión, pero hace que me preocupe mucho menos”*¹¹⁶. Al mismo tiempo, pueden ser temidos debido a la dependencia subjetivamente percibida: *“Uno se vuelve dependiente de la medicación para estar bien y poder hacer cosas”*⁸⁵.

La experiencia de recibir antidepresivos es peor cuando se recetan sin tener en cuenta a la persona individual^{117,118}. Esto también puede explicar por qué a veces los individuos sienten que los antidepresivos no están abordando sus problemas principales: *“Pensaba que la medicación no trataba las razones por las que me deprimía”* (comunicación personal). Cuando los psiquiatras explican detalladamente el funcionamiento y riesgos de los fármacos prescritos, los individuos con depresión se sienten reconocidos como seres humanos y, por consiguiente, aumenta la adherencia al tratamiento: *“Hay cosas que no sé y cosas que no entiendo, y él (el profesional clínico) me las explicará... y me gusta poder entenderlas, me hace sentir mucho mejor; me ayuda a tener una visión objetiva de mí mismo”*¹¹⁹. Sin embargo, al mismo tiempo, las personas pueden sentirse abrumadas por la cantidad de información técnica que hay que digerir y quedar paralizadas para tomar cualquier decisión: *“No sé qué me aportan las distintas pastillas. Es difícil cooperar y sugerir cambios cuando no se tiene la percepción necesaria”*¹²⁰.

La experiencia de recibir psicoterapia

Sentirse escuchado y apoyado

Las personas con depresión suelen experimentar la psicoterapia como un espacio seguro en el que sentirse bienvenidas y comprendidas, y donde pueden hablar libremente de sus sufrimientos y problemas. A veces se relatan sentimientos de alivio y liberación sin precedentes (*“Era la primera vez que podía hablar de mis sentimientos, y fue una gran liberación”*⁵²), y de libertad para ser ellos mismos y auténticos sin necesidad de ocultar sus debilidades.

Un aspecto que se menciona con frecuencia es la importancia de compartir los conocimientos de los expertos para mejorar la autogestión y la autoeficacia. La participación es importante para recuperar el sentido de agencia: *“Me hizo sentir empoderado”*¹²¹.

Sentirse mejorado a través del cambio

Los individuos que reciben psicoterapia describen varias mejoras en diversos aspectos de sus vidas, tanto interpersonales como intrapersonales: *“Mi psicoterapia ha mejorado mi vida... Todo ha cambiado en mi vida... mis relaciones, todo”* (comunicación personal). A menudo se informa de los beneficios psicoterapéuticos como mayor conciencia de uno mismo y mayor confianza en el futuro: *“Siento que ahora estoy armado, que puedo manejar mejor las desgracias porque he adquirido más conocimiento de mí mismo”*¹¹¹.

La superación personal conseguida a través de la psicoterapia permite a las personas entablar relaciones mejor enfocadas con otras personas: *“Ese es mi lema por el momento: No invierto en cosas que no me aporten nada. No creo que eso sea egoísmo, sino más bien un egoísmo sano. Significa tenerse en cuenta también a uno mismo”*¹¹¹. La psicoterapia puede ayudarles a comprender lo que quieren en la vida, ofreciéndoles nuevos puntos de vista y

nuevas perspectivas: “La psicoterapia me hizo reflexionar sobre las cosas y me dio algunas ideas diferentes sobre situaciones que... necesitaban ser vistas desde una perspectiva diferente”¹²².

Las personas pueden sentirse mejor porque saben cómo afrontar sus emociones y reconocen su estado: “Ni siquiera sabía que me estaba deprimiendo. (Ahora) si las cosas se ponen difíciles, puedo hacer algo al respecto”¹¹⁰. El éxito de la psicoterapia también implica tomar conciencia de la propia vulnerabilidad: “Sigo siendo frágil... que es donde entra en juego la habilidad de la terapia”¹²³.

Sentir que la psicoterapia amenaza al yo y es ineficaz

A pesar de las experiencias positivas mencionadas, la psicoterapia puede experimentarse a veces como una amenaza para uno mismo y su identidad, y un desafío a los valores, creencias y visiones de uno mismo: “Renunciar a parte de mí mismo” o “Descubrir mi tapadera”⁵². La gente puede tener miedo de iniciar una psicoterapia porque los expondrá y mostrará su debilidad: “No quería que me tacharan de débil o enfermo mental”⁵².

Algunas personas con depresión no están satisfechas con el propósito o eficacia de su psicoterapia: “Sigo sin entender el propósito de hablar de todas estas cosas; a menudo me sentía peor después de la sesión”¹²². Afirman que les faltaba algo y que la psicoterapia no respondía plenamente a sus necesidades o expectativas y no conducía a la recuperación a través del cambio: “Se desataron muchas cosas en la terapia, y algunas de esas cosas siguen siendo cabos sueltos, como si aún no hubieran encajado todas las piezas del rompecabezas”¹¹¹.

A veces, la ineficacia percibida de la psicoterapia se toma como evidencia de la imposibilidad de cambios futuros y de una completa recuperación: “Así que la psicoterapia ha terminado y una vez más no estoy en ninguna parte, no me ha ayudado, y solo me ha costado dinero, mucho tiempo y energía, y ¿para qué? Para nada”¹²².

La experiencia de recibir intervenciones de salud social y física

Potenciar el yo

Las personas que se están recuperando de una depresión afirman que la terapia ocupacional les proporciona un espacio para que se sientan empoderados en sus pensamientos y sentimientos, y mejora la autoeficacia, la confianza en sí mismos y la autoestima: “Me recordó los logros de mi vida y me dio esperanzas de que puedo volver a hacerlo”¹²⁴. A veces, las personas se emocionan al descubrir nuevas habilidades, que desconocían: “Siento que he hecho algo, que he conseguido algo a pesar de que era muy difícil”¹²⁵. Este descubrimiento de las propias capacidades puede conducir a nuevas percepciones de los retos de la vida y el deseo de resolverlos, alimentando la esperanza en el futuro: “Si quiere alcanzar metas en tu vida, debe empezar por los viejos asuntos y tratarlos, luego centrarse en los nuevos, entonces verás el progreso”¹²⁴.

Por lo general, las personas con depresión consideran que las intervenciones sociales también les ayudaron a centrarse en cuestiones prácticas: “No conocía mi creatividad hasta que hice un collar de cuentas. Me relajaba y no tenía tiempo para pensar en mis problemas”¹²⁴. La terapia ocupacional también se percibe como útil para distraerlos de sus pensamientos negativos:

“Ese día estaba muy deprimido, muy emocional, pero estar en el teclado liberó mi mente de donde estaba, y acabé estando feliz y riendo”¹²⁴.

Sin embargo, no todas las experiencias son positivas y las personas con depresión pueden sentirse incómodas al relacionarse con los demás o al enfrentarse a dificultades operativas.

Compartir el apoyo mutuo entre pares

El apoyo entre pares se vive frecuentemente como un momento de compartir en el que los individuos pueden sentirse aceptados y comprendidos. Tratar las experiencias de todos por igual permite a los individuos sentirse menos solos y extraños: “Todo el mundo se conoce y todos tenemos nuestros dolores y problemas, pero nos reímos de ello, y no tienes que sentirte como si estuvieras siendo aburrido”⁴⁹.

A veces, las personas con depresión que participan en el apoyo entre pares pueden hacer nuevos amigos que cultivan con gran esmero: “Dios puso a alguien en mi vida en ese momento, fue como mi ángel..., y me sacó de ese agujero oscuro”¹²⁶. Sin embargo, otras pueden sentirse incómodas asistiendo a grupos de apoyo entre pares y hablando de sus dificultades: “No me gusta ver a gente con enfermedades mentales evidentes... Me recuerda mucho a mí... Ojalá nunca me hubiera unido al grupo”¹⁰⁵.

Restaurar la experiencia corporal

Las personas que viven con depresión afirman que el ejercicio activa sus habilidades para participar en la vida y relacionarse con los demás: “Cuando hago ejercicio, no estoy en la burbuja, siento como si supiera lo que hace todo el mundo y yo estoy como ellos haciendo ejercicio”¹²⁵. El ejercicio puede servir para estructurarse, realizar tareas domésticas o tomar la iniciativa para más contactos sociales. Puede proporcionar una sensación de alivio de la depresión: “En cierto modo ayuda a rasgar el capullo en el que te encuentras. En cierto modo, me ayuda a coger fuerzas para salir de él”¹²⁵.

La gente suele hablar del ejercicio físico como una forma de volver a ser la persona que solían ser. A veces, refieren una nueva vitalidad que fluye por el cuerpo: “Noto que mi cuerpo se ablanda y me siento más vivo, más en contacto con mi cuerpo”¹²⁵. Sus relatos destacan cómo la experiencia corporal puede restablecerse a través del ejercicio físico: “Siento que vuelvo a ser yo mismo otra vez, tanto en cuerpo como en mente. Los estoy recuperando”¹²⁵. Debido a la experiencia corporal mejorada, las personas pueden informar de una mejora en su sentido del yo, ya que el cuerpo y el yo juntos forman un “yo encarnado” estructurado en una relación de interdependencia mutua^{59,127}.

Sin embargo, otras personas afirman necesitar una motivación externa para hacer ejercicio físico: “Necesitas a alguien que prácticamente te arrastre hasta allí. ¿Cómo podría obligarme a ir si nadie me espera allí?”¹²⁵. Para muchos, la falta de motivación les ha mantenido inactivos durante mucho tiempo: “Nunca me he sentido lo suficientemente motivado como para empezar una actividad física” (comunicación personal). Algunas personas también expresan su decepción porque los entrenamientos físicos no corresponden a sus expectativas o los perciben como carentes de sentido: “Esperaba sentir algunos momentos de euforia, pero no hubo nada de eso”¹²⁵.

DISCUSIÓN

Este documento sigue y transcribe las palabras vividas de individuos que se han enfrentado a la experiencia de la depresión unipolar. Hemos dado voz al sufrimiento interno de estos individuos, a sus emociones, a su soledad y a su desesperada necesidad de ayuda. El documento, como el nuestro anterior publicado en esta revista²³, pertenece en última instancia a todos los individuos con una experiencia vivida de la depresión, a sus familias y cuidadores.

Nuestro enfoque de co-escritura ofrece una nueva perspectiva integrada de la experiencia de la depresión. La viveza de la experiencia subjetiva del sufrimiento solo puede captarse permitiendo que afloren las percepciones personales, minimizando la exclusión y la tergiversación de las perspectivas de los individuos afectados¹²⁸. En particular, no estamos investigando si los relatos de la depresión representan adecuadamente la afección: el objetivo principal de este estudio es “dar la palabra” a los expertos por experiencia e integrar después las percepciones fenomenológicas, en lugar de probar principalmente las hipótesis de los investigadores. En este contexto, este estudio esboza algunas formas esenciales (paradigmáticas) por las que se expresa la depresión. Sin embargo, es evidente que no existe una experiencia única de depresión, que “aparece en varias formas clínicas diferentes”¹²⁹, sino más bien una pluralidad de experiencias individuales. Esta evidencia se alinea con los actuales esfuerzos de investigación clínica encaminados a la caracterización clínica de los trastornos depresivos a nivel de sujeto individual¹¹⁸.

A pesar de tal heterogeneidad, encontramos que la mayoría de las experiencias depresivas tienen en común temas más amplios, que expresan un cambio radical en la estructura general de la relación global de uno con las emociones y el cuerpo, el yo y el tiempo. Los cambios en la experiencia de las emociones y el cuerpo incluyen subtemas como sentirse abrumado por las emociones negativas, sentirse incapaz de experimentar emociones positivas, sentirse atrapado en un cuerpo pesado y dolorido, drenado de energía, y sentirse desapegado de la mente, el cuerpo y el mundo. Los cambios en la experiencia del yo se describen como pérdida del sentido de propósito y esperanza existencial, desajuste entre el pasado y el yo deprimido, sentirse dolorosamente encarcelado, pérdida de control sobre los propios pensamientos, pérdida de la capacidad de actuar en el mundo; sentirse entumecido, vacío, inexistente, muerto, y soñando con la muerte como posible vía de escape. Los individuos también refieren cambios en su percepción del tiempo (experimentan una alteración de los biorritmos vitales, un pasado abrumador, un estancamiento del presente y la imposibilidad de futuro). Estos cambios estructurales son aspectos inextricables de una experiencia unitaria alterada, una especie de cambio existencial global, un cambio envolvente en el sentido de pertenencia a un mundo compartido^{34,130}.

El mundo rara vez es un objeto explícito de experiencia; más bien, es algo en lo que ya estamos inmersos de forma práctica e irreflexiva, algo que pasa desapercibido cuando está intacto^{131,132}. Las experiencias descritas confirman que la depresión perturba algo fundamental en nuestras vidas: esta sensación de estar cómodamente inmersos en un mundo familiar³⁴. De hecho, los individuos suelen comentar la profundidad de lo que les ha ocurrido³⁴. Según nuestro análisis, la depresión es, por tanto, esencialmente una perturbación de la experiencia del mundo¹³⁰.

El cambio existencial en cómo uno se encuentra a sí mismo en el mundo puede expresarse no solo en términos de emociones, cuerpo, yo o tiempo. Además, se producen cambios en la estruc-

tura de la experiencia interpersonal, que dan lugar a una sensación generalizada de estar desconectado de otras personas. Los individuos afirman tener dificultades para comunicarse, experimentando soledad y distanciamiento, y percibiendo estigmas y estereotipos; estas características conducen a una pérdida general de dinamismo y apertura a la vida. Los individuos con depresión se encuentran en un mundo diferente, en un reino aislado y ajeno que es indiferente a los demás, dolorosamente aislado de ellos o experimentado solo en términos de amenaza³⁴.

También encontramos que estas experiencias son muy variables en las distintas culturas, minorías étnicas o raciales y géneros. Por ejemplo, en las culturas cuyos miembros se experimentan a sí mismos como parte integral de una comunidad social, la depresión se concibe menos como un trastorno intrapsíquico y más como una experiencia corporal e interpersonal⁵. La pérdida de vitalidad corporal es, al mismo tiempo, una privación de emociones y de uno mismo. La sensación de constricción de un cuerpo atrapado trasciende la distinción entre lo corporal y lo mental. Esto sugiere que, para comprender plenamente las experiencias de depresión, debemos evitar imponerles distinciones dualistas. El dualismo tradicional de mente y cuerpo se deriva de la dicotomía cartesiana de las ciencias positivas¹³³; localiza la mente y los afectos exclusivamente dentro del cerebro, un contenedor contemplado en abstracción del resto de la unidad viva, en movimiento y ambientalmente situada del organismo⁵. Por otro lado, el reduccionismo psicológico tiende a atribuir la depresión a mecanismos intrapsíquicos (p. ej., procesamiento defectuoso de la información^{134,135}). En ambos casos, las experiencias depresivas se desconectan del cuerpo y se colocan en un contenedor interior⁵. Como resultado, la experiencia real encarnada de los individuos con depresión se considera, en el mejor de los casos, un proceso de “somatización” secundario⁵. Por el contrario, la experiencia corporal de la depresión es la dimensión crucial de una visión no reduccionista. No debemos entender los trastornos depresivos simplemente como un estado intraindividual, localizable dentro de la psique o el cerebro, sino como una desintonización en sentido literal: una falta de sintonía corporal con el mundo compartido de las emociones⁵.

Observamos una variabilidad individual de actitudes hacia el proceso de recuperación. Algunas personas describieron la recuperación como un viaje basado en su capacidad para reconocer su vulnerabilidad y la necesidad de ayuda profesional, pero otras solo querían borrar la enfermedad de su memoria, o experimentaron el proceso de recuperación de forma muy diferente en distintos momentos. De manera similar, los individuos se mostraron ambivalentes sobre la experiencia de recibir tratamientos farmacológicos (los sentían como necesarios pero al mismo tiempo los temían debido a los efectos secundarios y a la dependencia percibida subjetivamente) y psicoterapia (algunos individuos se sintieron escuchados y apoyados, y mejoraron a través del cambio, pero otros experimentaron amenazas a sí mismos y preocupaciones acerca de su eficacia). Las intervenciones de salud física y social se consideraron en general como un apoyo, que permitía el autoempoderamiento, compartir el apoyo mutuo entre pares y restaurar la experiencia corporal. Una buena atención y unas prácticas fenomenológicamente informadas para las personas con depresión deberían basarse ante todo en comprender cómo es recibir estos tratamientos, partiendo de las realidades internas descritas en este estudio.

En conclusión, este estudio introduce el diálogo con expertos por experiencia en la práctica clínica y la investigación psiquiátrica. Mientras que los enfoques de orientación biológica tienden a dejar de lado y marginar la perspectiva personal, nosotros sostenemos

que no se puede entender la depresión si se descuida o trivializa esa experiencia. En la práctica clínica, nuestro estudio enriquecido fenomenológicamente puede complementar los enfoques biológicos permitiendo a los clínicos empatizar con las personas con depresión, porque “la ciencia de las personas... parte de una relación con el otro como persona y procede a un relato del otro todavía como persona”¹³⁶. Desde el punto de vista de la investigación, nuestro trabajo puede cumplir el propósito de alejarse de las complejidades académicas de los estudios fenomenológicos y filosóficos tradicionales, hablando en términos que todo el mundo puede entender.

Así pues, esperamos que nuestro trabajo sea útil para las personas que sufren depresión y para quienes desempeñan funciones de apoyo. Al mejorar de forma exhaustiva la comprensión de lo que supone vivir con depresión, este estudio encierra un potencial educativo para formar a los profesionales de la salud, y puede difundirse ampliamente entre los expertos por experiencia y las organizaciones familiares para mejorar sus conocimientos sobre salud mental. Los proveedores de atención sanitaria y los financiadores de la investigación también pueden acceder a esta fuente co-desarrollada de experiencias vividas de la depresión para fundamentar su agenda y sus prioridades estratégicas¹³⁷.

Por último, este viaje co-escrito en la experiencia vivida de la depresión también puede ayudarnos a comprender la naturaleza de nuestras propias emociones y sentimientos, qué es creer en algo, qué es tener esperanza y qué es ser un ser humano vivo.

RECONOCIMIENTO

P. Fusar-Poli y A. Estradé han contribuido equitativamente a este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Maj M. Development and validation of the current concept of major depression. *Psychopathology* 2012;45:135-46.
- World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization, 2021.
- 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.
- 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.
- Fuchs T. Depression, intercorporeality, and interaffectivity. *J Conscious Stud* 2013;20:219-38.
- Radden J. The self and its moods in depression and mania. *J Conscious Stud* 2013;20:80-102.
- Ratcliffe M. Depression, guilt and emotional depth. *Inquiry* 2010;53:602-26.
- Ratcliffe M. The phenomenology of depression and the nature of empathy. *Med Health Care Philos* 2014;17:269-80.
- Sass LA, Pienkos E. Varieties of self-experience: comparative phenomenology of melancholia, mania, and schizophrenia, Part 1. *J Conscious Stud* 2013;20:103-30.
- Stanghellini G, Broome MR, Fernandez A et al. The Oxford handbook of phenomenological psychopathology. Oxford: Oxford University Press, 2019.
- Merkin D. This close to happy: a reckoning with depression. New York: Farrar, Straus and Giroux, 2017.
- Plath S. The bell jar. London: Faber & Faber, 1966.
- Solomon A. The noonday demon. An anatomy of depression. London: Vintage, 2002.
- Wolpert L. Malignant sadness: the anatomy of depression. London: Faber & Faber, 1999.
- Styron W. Darkness visible: a memoir of madness. London: Vintage, 2001.
- Burnard P. Sisyphus happy: the experience of depression. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2006;13:242-6.
- Brampton S. Shoot the damn dog. A memoir of depression. London: Bloomsbury, 2008.
- Lott T. The scent of dried roses. New York: Viking, 1996.
- Anto SG, Colucci E. Free from pasung: a story of chaining and freedom in Indonesia told through painting, poetry and narration. *World Cult Psychiatry Res Rev* 2015;10:149-67.
- White LA. When the world leaves you behind. Unpublished manuscript.
- Scialabba G. How to be depressed. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2020.
- Tolstoj L. A confession. Mineola: Dover, 2005.
- Fusar-Poli P, Estradé A, Stanghellini G et al. The lived experience of psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *World Psychiatry* 2022;21:168-88.
- de Serpa OD, Leal EM, Muñoz NM. The centrality of narratives in the mental health clinic, care and research. *Philos Psychiatr Psychol* 2019;26:155-64.
- Estradé A, Onwumere J, Venables J et al. The lived experiences of family members and carers of people with psychosis: a bottom-up review co-written by experts by experience and academics. *Psychopathology* 2023; doi:10.1159/000528513.
- Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. Postpartum psychosis: madness, mania, and melancholia in motherhood. *Am J Psychiatry* 2016;173:1179-88.
- Jones I, Cantwell R. The classification of perinatal mood disorders – suggestions for DSMV and ICD11. *Arch Womens Ment Health* 2010;13:33-6.
- Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18022.
- Sheehan DV, Lecubrier Y, Sheehan H et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22-33.
- Maj M. Fixing thresholds along the continuum of depressive states. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:459-60.
- Maj M. When does depression become a mental disorder? *Br J Psychiatry* 2011;199:85-6.
- Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
- Fusar-Poli P, Raballo A, Parnas J. What is an attenuated psychotic symptom? On the importance of the context. *Schizophr Bull* 2017;43:687-92.
- Ratcliffe M. Experiences of depression: a study in phenomenology. Oxford: Oxford University Press, 2015.
- QSR International Pty Ltd. NVivo. <https://www.qsrinternational.com/nvivo-qualitative-data-analysis-software/home>.
- Broome MR, Harland R, Owen GS et al. The Maudsley reader in phenomenological psychiatry. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence. Payments guidance for re-searchers and professionals. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2022.
- Fuchs T. The phenomenology of shame, guilt and the body in body dysmorphic disorder and depression. *J Phenomenol Psychol* 2002;33:223-43.
- Rowe D. The experience of depression. Chichester: Wiley, 1978.
- Baune BT, Florea I, Ebert B et al. Patient expectations and experiences of anti-depressant therapy for major depressive disorder: a qualitative study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:2995-3006.
- Amini K, Negarandeh R, Cheraghi MA et al. Major depressive disorder: a qualitative study on the experiences of Iranian patients. *Issues Ment Health Nurs* 2013;34:685-92.
- Stanghellini G, Rosfort R. Borderline depression a desperate vitality. *J Conscious Stud* 2013;20:153-77.
- Rice NM, Grealy MA, Javaid A et al. Understanding the social interaction difficulties of women with unipolar depression. *Qual Health Res* 2011;21:1388-99.
- Shakespeare W. Hamlet. New York: Bantam Classics, 1988.
- Asadollahi F, Neshat Doost HT, Abedi MR et al. Exploring interpersonal relationship of female patients with persistent depressive disorder: a qualitative study with a phenomenological approach. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2021;15:e110483.
- Schulte W. Nichttraurigkeit im Kern melancholischen Erlebens. *Nervenarzt* 1961;32:23-4.
- Pang KYC. Symptoms of depression in elderly Korean immigrants: narration and the healing process. *Cult Med Psychiatry* 1998;22:93-122.
- Scheler M. Gesammelte Werke. Bonn: Francke, 1954.
- Danielsson L, Rosberg S. Depression embodied: an ambiguous striving against fading. *Scand J Caring Sci* 2015;29:501-9.

50. Poole L, Frost R, Rowlands H et al. Experience of depression in older adults with and without a physical long-term condition: findings from a qualitative interview study. *BMJ Open* 2022;12:e056566.
51. Hussain SA. Is this what depression looks like? Visual narratives of depression on social media. *Visual Stud* 2020;35:245-59.
52. Heifner C. The male experience of depression. *Perspect Psychiatr Care* 2009;33:10-8.
53. Rhodes JE, Hackney SJ, Smith JA. Emptiness, engulfment, and life struggle: an interpretative phenomenological analysis of chronic depression. *J Constr Psychol* 2019;32:390-407.
54. Stanghellini G, Raballo A. Differential typology of delusions in major depression and schizophrenia. A critique to the unitary concept of "psychosis". *J Affect Disord* 2015;171:171-8.
55. Stanghellini G, Ballerini M, Fernandez AV et al. Abnormal body phenomena in persons with major depressive disorder. *Psychopathology* 2021;54:203-13.
56. Stanghellini G, Ballerini M, Presenza S et al. Abnormal time experiences in major depression: an empirical qualitative study. *Psychopathology* 2017;50:125-40.
57. Braun N, Debener S, Spychala N et al. The senses of agency and ownership: a review. *Front Psychol* 2018;9:535.
58. Fuchs T. Corporealized and disembodied minds: a phenomenological view of the body in melancholia and schizophrenia. *Philos Psychiatr Psychol* 2005;12:95-107.
59. Stanghellini G. *Disembodied spirits and deanimated bodies: the psychopathology of common sense*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
60. Abdul Kadir NB, Bifulco A. Malaysian Moslem mothers' experience of depression and service use. *Cult Med Psychiatry* 2010;34:443-67.
61. Steinbock AJ. The phenomenology of despair. *Int J Philosoph Stud* 2007;15:435-51.
62. Binswanger L. *Melancholie und Manie: phänomenologische Studien*. Pfullingen: Neske, 1960.
63. Rungreangkulkij S, Kotnara I, Kittiwatanapaisan W et al. Loss of control: experiences of depression in Thai men. *Walailak J Sci & Tech* 2018;16:265-74.
64. Bjørkløf GH, Kirkevold M, Engedal K et al. Being stuck in a vice: the process of coping with severe depression in late life. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2015;10:27187.
65. Teh WL, Samari E, Cetty L et al. A reduced state of being: the role of culture in illness perceptions of young adults diagnosed with depressive disorders in Singapore. *PLoS One* 2021;16:e0252913.
66. Chernomas WM. Experiencing depression: women's perspectives in recovery. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 1997;4:393-400.
67. Vidler HC. Women making decisions about self-care and recovering from depression. *Womens Stud Int Forum* 2005;28:289-303.
68. Allan J, Dixon A. Older women's experiences of depression: a hermeneutic phenomenological study. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:865-73.
69. Minkowski E. *Lived time: phenomenological and psychopathological studies*. Evanston: Northwestern University Press, 2019.
70. Doerr-Zegers O. El cambio de la corporalidad y su importancia para la determinación de un síndrome depresivo fundamental o nuclear. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona* 1993;20:202-12.
71. Doerr-Zegers O, Irarrázaval L, Mundt A et al. Disturbances of embodiment as core phenomena of depression in clinical practice. *Psychopathology* 2017;50:273-81.
72. Cotard J. Du délire hypocondriaque dans une forme grave de la mélancolie anxieuse. *Ann Med Psychol* 1880;4:168-74.
73. Cotard J. *Du délire des négations aux idées d'énormité*. Paris: L'Harmattan, 2000.
74. Tellenbach H. *Melancholy: history of the problem, endogeneity, typology, patho genesis, clinical considerations*. Pittsburgh: Duquesne University Press, 1980.
75. Røseth I, Binder PE, Malt UF. Engulfed by an alienated and threatening emotional body: the essential meaning structure of depression in women. *J Phenomenol Psychol* 2013;44:153-78.
76. Bin K. *Écrits de psychopathologie phénoménologique*. Paris: Presses Universitaires de France, 1992.
77. Ey H. *Études psychiatriques*, 2nd ed. Perpignan: Crehey, 2006.
78. Ahlström BH, Skärsäter I, Danielson E. The meaning of major depression in family life: the viewpoint of the ill parent. *J Clin Nurs* 2010;19:284-93.
79. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129-36.
80. Deacon BJ. The biomedical model of mental disorder: a critical analysis of its validity, utility, and effects on psychotherapy research. *Clin Psychol Rev* 2013;33:846-61.
81. Handerer F, Kinderman P, Timmermann C et al. How did mental health be come so biomedical? The progressive erosion of social determinants in historical psychiatric admission registers. *Hist Psychiatry* 2021;32:37-51.
82. 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.
83. Lebowitz MS, Appelbaum PS. Biomedical explanations of psychopathology and their implications for attitudes and beliefs about mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:555-77.
84. Yokoya S, Maeno T, Sakamoto N et al. A brief survey of public knowledge and stigma towards depression. *J Clin Med Res* 2018;10:202-9.
85. Vargas SM, Cabassa LJ, Nicasio A et al. Toward a cultural adaptation of pharmacotherapy: Latino views of depression and antidepressant therapy. *Transcult Psychiatry* 2015;52:244-73.
86. Brown A, Scales U, Beever W et al. Exploring the expression of depression and distress in aboriginal men in central Australia: a qualitative study. *BMC Psychiatry* 2012;12:97.
87. Hussain FA, Cochrane R. Depression in South Asian women: Asian women's beliefs on causes and cures. *Ment Health Relig Cult* 2002;5:285-311.
88. Haroz EE, Ritchey M, Bass JK et al. How is depression experienced around the world? A systematic review of qualitative literature. *Soc Sci Med* 2017;183:151-62.
89. Nicolaidis C, Timmons V, Thomas MJ et al. "You don't go tell white people nothing": African American women's perspectives on the influence of violence and race on depression and depression care. *Am J Public Health* 2010;100:1470-6.
90. Fanon F. *Black skin, white masks*. London: Pluto Press, 1952.
91. Skärsäter I, Dencker K, Häggström L et al. A salutogenetic perspective on how men cope with major depression in daily life, with the help of professional and lay support. *Int J Nurs Stud* 2003;40:153-62.
92. Danielsson UE, Bengs C, Samuelsson E et al. "My greatest dream is to be normal": the impact of gender on the depression narratives of young Swedish men and women. *Qual Health Res* 2011;21:612-24.
93. Ramirez JL, Badger TA. Men navigating inward and outward through depression. *Arch Psychiatr Nurs* 2014;28:21-8.
94. Barney LJ, Griffiths KM, Christensen H et al. Exploring the nature of stigmatising beliefs about depression and help-seeking: implications for reducing stigma. *BMC Public Health* 2009;9:61.
95. Rydberg Sterner T, Dahlin-Ivanoff S, Gudmundsson P et al. 'I wanted to talk about it, but I couldn't', an H70 focus group study about experiencing depression in early late life. *BMC Geriatr* 2020;20:528.
96. Ratcliffe M. The interpersonal structure of depression. *Psychoanal Psychother* 2018;32:122-39.
97. Ricoeur P. *The rule of metaphor. The creation of meaning in language*. London: Routledge & Kegan Paul, 1978.
98. Bloc L, da Silva Melo AK, Leite E et al. Fenomenologia do corpo vivo na depressão. *Estud Psicol* 2015;20:217-8.
99. Stanghellini G, Bertelli M. Assessing the social behavior of unipolar depressives: the criteria for typus melancholicus. *Psychopathology* 2006;39:179-86.
100. Danielsson U, Bengs C, Lehti A et al. Struck by lightning or slowly suffocating – gendered trajectories into depression. *BMC Fam Pract* 2009;10:56.
101. Polacsek M, Boardman GH, McCann TV. Self-identity and meaning in life as enablers for older adults to self-manage depression. *Issues Ment Health Nurs* 2022;43:409-17.
102. Wang JY. The survival experiences of people with depression in Taiwan. *J Soc Serv Res* 2018;44:332-42.
103. Lyberg A, Holm AL, Lassenius E et al. Older persons' experiences of depressive ill-health and family support. *Nurs Res Pract* 2013;2013:837529.
104. Lee-Tauler SY, Lee-Kwan SH, Han H et al. What does depression mean for Korean American elderly?: A qualitative follow-up study. *Psychiatry Investig* 2016;13:558-65.
105. Woolley H, Levy E, Spector S et al. "I'm not alone": women's experiences of recovery oriented occupational therapy groups following depression. *Can J Occup Ther* 2020;87:73-82.
106. Didi-Huberman G. *The surviving image. Phantoms of time and time of phantoms: Aby Warburg's history of art*. Philadelphia: Penn State University Press, 2017.
107. Binswanger L. *Drei Formen missglückten Daseins*. Berlin: De Gruyter, 1956.
108. Binswanger L, Warburg A. *La guarigione infinita. Storia clinica di Aby Warburg*. Milano: Neri Pozza, 2005.
109. Binswanger L. *Being-in-the-World; selected papers of Ludwig Binswanger*. New York: Basic Books, 1963.

110. Tickell A, Byng R, Crane C et al. Recovery from recurrent depression with mindfulness-based cognitive therapy and antidepressants: a qualitative study with illustrative case studies. *BMJ Open* 2020;10:e033892.
111. De Smet MM, Meganck R, De Geest R et al. What “good outcome” means to patients: understanding recovery and improvement in psychotherapy for major depression from a mixed-methods perspective. *J Couns Psychol* 2020;67:25-39.
112. Smit D, Peelen J, Vrijzen JN et al. An exploration of the conditions for deploying self-management strategies: a qualitative study of experiential knowledge in depression. *BMC Psychiatry* 2020;20:210.
113. Skärsäter I, Dencker K, Bergbom I et al. Women’s conceptions of coping with major depression in daily life: a qualitative, salutogenic approach. *Issues Ment Health Nurs* 2003;24:419-39.
114. van Grieken RA, Beune EJAJ, Kirkenier ACE et al. Patients’ perspectives on how treatment can impede their recovery from depression. *J Affect Disord* 2014;167:153-9.
115. Li CC, Shu BC, Wang YM et al. The lived experience of midlife women with major depression. *J Nurs Res* 2017;25:262-7.
116. Wiles N, Taylor A, Turner N et al. Management of treatment-resistant depression in primary care: a mixed-methods study. *Br J Gen Pract* 2018;68:e673-81.
117. Strauss JS. The person-key to understanding mental illness: towards a new dynamic psychiatry, III. *Br J Psychiatry* 1992;161:19-26.
118. Maj M, Stein DJ, Parker G, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
119. Thomson L, Barker M, Kaylor-Hughes C et al. How is a specialist depression service effective for persistent moderate to severe depressive disorder?: A qualitative study of service user experience. *BMC Psychiatry* 2018;18:194.
120. Buus N, Johannessen H, Stage KB. Explanatory models of depression and treatment adherence to antidepressant medication: a qualitative interview study. *Int J Nurs Stud* 2012;49:1220-9.
121. Gibson A, Cooper M, Rae J et al. Clients’ experiences of shared decision making in an integrative psychotherapy for depression. *J Eval Clin Pract* 2020;26:559-68.
122. De Smet MM, Meganck R, Van Nieuwenhove K et al. No change? A grounded theory analysis of depressed patients’ perspectives on non-improvement in psychotherapy. *Front Psychol* 2019;10:588.
123. Bayliss P, Holtum S. Experiences of antidepressant medication and cognitive-behavioural therapy for depression: a grounded theory study. *Psychol Psychother Theory Res Pract* 2015;88:317-34.
124. Ramano EM, de Beer M, Roos JL. The perceptions of adult psychiatric inpatients with major depressive disorder towards occupational therapy activity-based groups. *S Afr J Psychiatry* 2021;27:1612.
125. Danielsson L, Kihlbom B, Rosberg S. “Crawling out of the cocoon”: patients’ experiences of a physical therapy exercise intervention in the treatment of major depression. *Phys Ther* 2016;96:1241-50.
126. Curtis C, Morgan J, Laird L. Mothers’ gardens in arid soil: a study of religious and spiritual coping among marginalized U.S. mothers with depression. *J Spiritual Ment Health* 2018;20:293-320.
127. Fuchs T, Schlimme JE. Embodiment and psychopathology: a phenomenological perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:570-5.
128. Kidd IJ, Medina J, Pohlhaus G. *The Routledge handbook of epistemic injustice*. London: Routledge, 2017.
129. Freud S. *Mourning and melancholia*. London: Penguin, 1917.
130. Fuchs T. The phenomenology of affectivity. In: Fulford KWM, Davies M, Gipps RGT (eds). *The Oxford handbook of philosophy and psychiatry*. Oxford: Oxford University Press, 2013:612-31.
131. Husserl E. *The crisis of European sciences and transcendental phenomenology: an introduction to phenomenological philosophy*. Evanston: Northwestern University Press, 1970.
132. Stanghellini G, Mancini M. *The therapeutic interview in mental health. A values-based and person-centered approach*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
133. Berrios GE. Historical epistemology of the body-mind interaction in psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:5-13.
134. Beck A, Rush A, Shaw B. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford, 1979.
135. Beck A, Alford B. *Depression: causes and treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 2009.
136. Laing RD. *The divided self*. London: Tavistock, 1959.
137. Herrman H, Patel V, Kieling C et al. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet* 2022;399:957-1022.

DOI:10.1002/wps.21111

Comorbilidad entre el trastorno depresivo mayor y las enfermedades físicas: una revisión exhaustiva de la epidemiología, los mecanismos y el tratamiento

Michael Berk¹, Ole Köhler-Forsberg^{2,3}, Megan Turner¹, Brenda W.J.H. Penninx⁴, Anna Wrobel¹, Joseph Firth^{5,6}, Amy Loughman¹, Nicola J. Reavley⁷, John J. McGrath⁸⁻¹⁰, Natalie C. Momen¹¹, Oleguer Plana-Ripoll^{8,11}, Adrienne O'Neil¹, Dan Siskind^{9,12,13}, Lana J. Williams¹, Andre F. Carvalho¹, Lianne Schmaal^{14,15}, Adam J. Walker¹, Olivia Dean¹, Ken Walder¹, Lesley Berk¹, Seetal Dodd^{1,14}, Alison R. Yung¹, Wolfgang Marx¹

¹Institute for Mental and Physical Health and Clinical Translation (IMPACT), School of Medicine, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; ²Psychosis Research Unit, Aarhus University Hospital - Psychiatry, Aarhus, Denmark; ³Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁴Department of Psychiatry and Amsterdam Public Health, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; ⁵Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ⁶Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK; ⁷Centre for Mental Health, Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ⁸National Centre for Register-Based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁹Queensland Centre for Mental Health Research, Park Centre for Mental Health, Brisbane, QLD, Australia; ¹⁰Queensland Brain Institute, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ¹¹Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University and Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ¹²Metro South Addiction and Mental Health Service, Brisbane, QLD, Australia; ¹³Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ¹⁴Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ¹⁵Orygen, Parkville, VIC, Australia

Las poblaciones con enfermedades físicas comunes –como enfermedades cardiovasculares, cáncer y trastornos neurodegenerativos– experimentan tasas sustancialmente más altas de trastorno depresivo mayor (TDM) que la población general. Por otra parte, las personas que padecen TDM tienen mayor riesgo de padecer muchas enfermedades físicas. Este alto nivel de comorbilidad se asocia a peores resultados, menor adherencia al tratamiento, mortalidad más elevada y mayor utilización y costes de la atención sanitaria. La comorbilidad también puede dar lugar a una variedad de desafíos clínicos, como una alianza terapéutica más complicada, problemas relacionados con conductas adaptativas de salud, interacciones entre fármacos y efectos adversos inducidos por medicamentos utilizados para trastornos físicos y mentales. Las posibles explicaciones de la elevada prevalencia de la comorbilidad mencionada implican vías genéticas y biológicas compartidas. Estas últimas incluyen la inflamación, el microbioma intestinal, la función mitocondrial y el metabolismo energético, la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y la estructura y función cerebrales. Además, el TDM y las enfermedades físicas tienen en común varios antecedentes relacionados con factores sociales (p. ej., estatus socioeconómico), variables relacionadas con el estilo de vida (p. ej., actividad física, dieta, sueño) y acontecimientos vitales estresantes (p. ej., traumas infantiles). Las farmacoterapias y psicoterapias son tratamientos efectivos para el TDM comórbido, y la introducción de intervenciones sobre el estilo de vida, así como los modelos de atención colaborativa y las tecnologías digitales, proporcionan estrategias prometedoras para mejorar el tratamiento. El objetivo de este artículo es ofrecer una descripción detallada de la epidemiología de la comorbilidad del TDM y de enfermedades físicas específicas, incluyendo la prevalencia y el riesgo bidireccional; de las vías biológicas compartidas potencialmente implicadas en la patogenia del TDM y de las enfermedades físicas comunes; de los factores socio-ambientales que sirven como factores de riesgo y de protección compartidos; y del manejo del TDM y de las enfermedades físicas, incluyendo prevención y tratamiento. Concluimos con futuras direcciones e investigaciones emergentes relacionadas con el cuidado óptimo de las personas con TDM y enfermedades físicas coexistentes.

Palabras clave: Depresión, enfermedades físicas, comorbilidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer, inflamación, factores relacionados con el estilo de vida, trauma infantil, atención colaborativa, tecnologías digitales.

(Berk M, Köhler-Forsberg O, Turner M, Penninx BWJH, Wrobel A, Firth J, et al. Comorbidity between major depressive disorder and physical diseases: a comprehensive review of epidemiology, mechanisms and management. *World Psychiatry* 2023;22:366–387)

El trastorno depresivo mayor (TDM) es prevalente en la población general, con una prevalencia puntual global aproximada del 4,7%¹. En poblaciones con enfermedades físicas comunes –como enfermedades cardiovasculares^{2,3}, cáncer⁴ y trastornos neurodegenerativos⁵⁻⁸– esta prevalencia es mucho mayor, y en varios metaanálisis se informa sobre tasas de TDM de hasta el 41% en enfermedades físicas seleccionadas²⁻⁸. Esta relación suele ser bidireccional, y tanto los estudios observacionales como algunos de aleatorización mendeliana demuestran que el TDM y las enfermedades físicas pueden ser predictores y resultados entre sí⁹⁻¹⁴.

Existen diversas explicaciones potenciales para el alto nivel de comorbilidad entre TDM y enfermedades físicas¹⁵⁻¹⁸. Las vías genéticas y biológicas compartidas indican que existen numerosos mecanismos patológicos implicados tanto en TDM como en las enfermedades físicas que pueden aumentar el riesgo o exacerbar la comorbilidad^{15,16}. Además, existen varios factores de riesgo sociales, relacionados con el estilo de vida y acontecimientos vitales precedentes compartidos para el TDM y las enfermedades fisi-

cas^{17,18}. Además, los factores desencadenados por una enfermedad pueden aumentar el riesgo de otra. Por ejemplo, las deficiencias motivacionales presentes en el TDM pueden afectar a la capacidad de hacer ejercicio y mantener una dieta saludable, lo que se traduce en un mayor riesgo de enfermedades físicas.

Las consecuencias de este alto nivel de comorbilidad tienen gran alcance, con evidencia que respalda peores resultados¹⁹, menor adherencia al tratamiento²⁰, mayor mortalidad²¹ y un incremento de la utilización y costes de la atención sanitaria²²⁻²⁶. El TDM supone una carga de enfermedad sustancial, ocupando el segundo lugar entre las principales causas de años vividos con discapacidad según el Estudio sobre Carga Global de las Enfermedades²⁷. Utilizando datos del registro danés y métodos publicados previamente²⁸, más de un tercio de la carga total no mortal (34,4%) en personas con TDM se debía a enfermedades físicas comórbidas, como enfermedades respiratorias (p. ej., asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), afecciones relacionadas con el dolor, enfermedades cardiovasculares y trastornos gastrointestinales.

La comorbilidad del TDM y las enfermedades físicas también introduce varios retos clínicos que a menudo no son evidentes en la literatura publicada, en la que las poblaciones clínicas pueden ser altamente seleccionadas. Entre ellos se incluyen una mayor prevalencia de otros trastornos mediadores o moderadores como el abuso de sustancias y los trastornos de la personalidad, una alianza terapéutica más complicada, cuestiones relativas a las conductas adaptativas de salud²⁹, interacciones entre fármacos y efectos adversos inducidos por medicamentos utilizados para enfermedades físicas y mentales.

Este artículo se basa en metaanálisis y estudios de aleatorización mendeliana, así como en ensayos controlados aleatorizados (ECA) cuando procede, para ofrecer una visión general detallada y actualizada de: a) la epidemiología de la comorbilidad de TDM y las enfermedades físicas, incluida la prevalencia y el riesgo bidireccional; b) las vías biológicas compartidas implicadas en la patogenia del TDM y las enfermedades físicas, c) los factores socio-ambientales que representan factores de riesgo y protección compartidos; d) la gestión clínica del TDM y las enfermedades físicas, incluidas las consideraciones relativas a prevención y tratamiento; y e) las direcciones futuras e investigaciones emergentes relacionadas con la atención óptima de personas con TDM y enfermedades físicas coexistentes.

Aunque esta revisión se centra y se refiere principalmente al TDM y su relación con las enfermedades físicas, también se basa en evidencia sobre constructos estrechamente relacionados, como los

síntomas depresivos elevados, así como en estudios que investigan la depresión pero que no han utilizado diagnósticos formalizados conforme a los criterios del DSM-5 y la CIE-11 para el TDM. Además, utilizamos el término “enfermedades físicas” en todo el documento para referirnos a las enfermedades no psiquiátricas y no transmisibles tratadas en la revisión. No obstante, reconocemos que se trata de una definición imperfecta, ya que el propio TDM también puede considerarse una enfermedad física con mecanismos físicos (como se comenta en el artículo) y manifestaciones clínicas bien observadas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA COMORBILIDAD DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y ENFERMEDADES FÍSICAS ESPECÍFICAS

En esta sección, ofrecemos una visión general de la asociación entre TDM y enfermedades físicas específicas, tal y como se desprende de los datos metaanalíticos.

El TDM se ha identificado como un factor de riesgo para varias enfermedades físicas (Figura 1), con mucha evidencia que sugiere una relación bidireccional. Exploramos esto más a fondo utilizando los resultados de los estudios de aleatorización mendeliana, que utilizan la variación genética como experimento natural para investigar las relaciones causales entre los factores de riesgo potencialmente modificables y los resultados en la salud³⁰. Podría argumentarse que este método es menos susceptible a las limitaciones conocidas

	ES	IC 95%
Mortalidad		
Cualquier causa	1,48	1,39-1,58
Arteriopatía coronaria	1,56	1,08-2,24
Cáncer		
Cualquier localización	1,15	1,09-1,22
Mama	1,07	0,93-1,23
Colorrectal	1,03	0,89-1,20
Hígado	1,20	1,01-1,43
Pulmón	1,33	1,04-1,72
Próstata	1,08	0,86-1,37
Trastornos cardiovasculares y metabólicos		
Cardiopatía coronaria	1,30	1,22-1,40
Infarto de miocardio	1,30	1,18-1,44
Hipertensión	1,42	1,09-1,86
Obesidad (IMC>30)	1,37	1,17-1,48
Sobrepeso (IMC 25-29,99)	1,17	0,77-1,77
Síndrome metabólico	1,38	1,17-1,64
Diabetes tipo 2	1,18	1,12-1,24
Ictus	1,40	1,27-1,53
Trastornos neurológicos		
Demencia por cualquier causa	1,96	1,59-2,43
Demencia vascular	2,71	2,48-2,97
Enfermedad de Alzheimer	1,90	1,52-2,38
Enfermedad de Parkinson	2,19	1,34-3,15
Miscelánea		
Riesgo de fractura	1,39	1,19-1,62
Asma	1,43	1,28-1,61

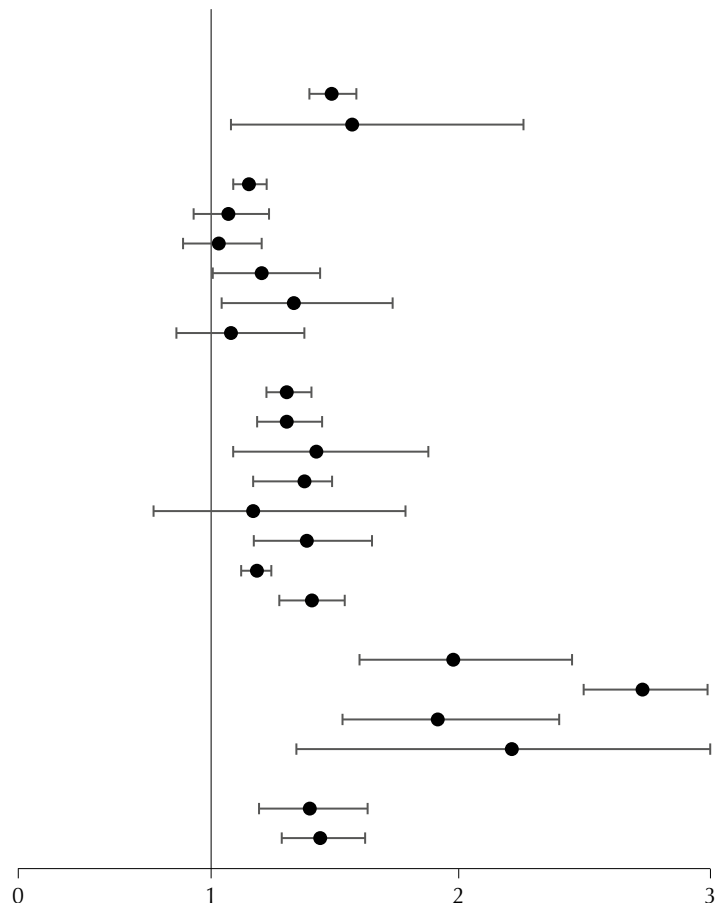


Figura 1 Datos metaanalíticos sobre el riesgo de mortalidad y enfermedades físicas en individuos con trastorno depresivo mayor en comparación con personas sin esta afección. ES, magnitud de efecto (risk ratio u odds ratio); IMC, índice de masa corporal (ver también información complementaria).

de los estudios observacionales, como la confusión o causalidad inversa³⁰, complementando así la extensa literatura observacional en este ámbito.

El TDM también es muy prevalente en una serie de enfermedades físicas (Figura 2), con una prevalencia puntual agregada

media aproximada del 25%. Aunque esta cifra es superior a la de la población general^{1,31}, los metaanálisis que han sintetizado las estimaciones de prevalencia suelen referir una elevada heterogeneidad (con una I² típicamente superior al 90%)³²⁻³⁴, sugiriendo que la prevalencia es muy variable. En la determinación de estas

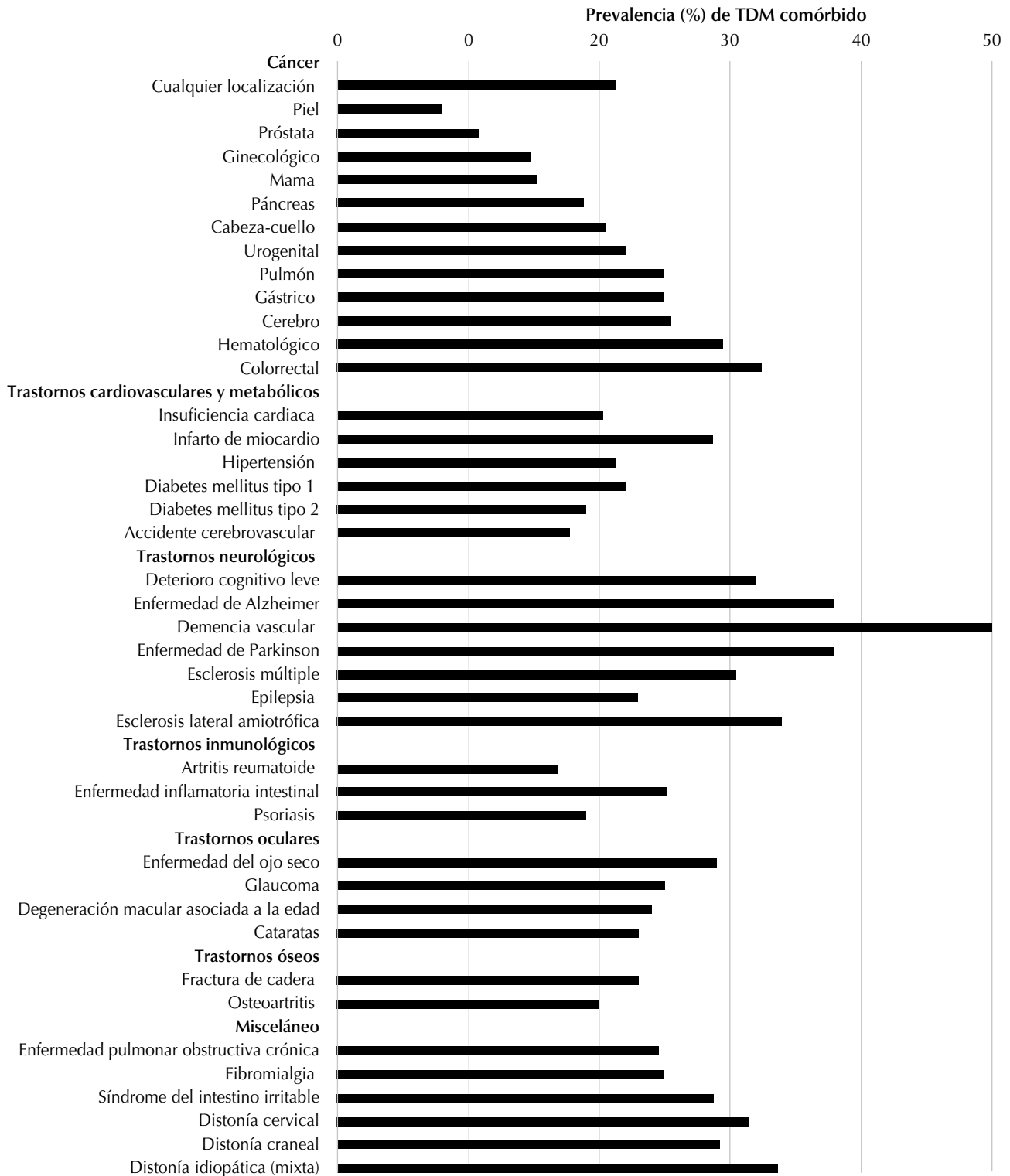


Figura 2 Prevalencia puntual del trastorno depresivo mayor (TDM) comórbido en enfermedades físicas, utilizando estimaciones de metaanálisis publicados (ver también información complementaria).

estimaciones debe tenerse en cuenta la influencia de factores como el estadio de la enfermedad, gravedad, entorno (p. ej., hospital vs. comunidad), momento (p. ej., inmediato vs. años después del inicio de la enfermedad), métodos de medición (p. ej., autoinforme, diagnóstico clínico, calificación por el clínico) y definición de TDM utilizada (p. ej., puntos de corte clínicos vs. síntomas elevados). Dichos factores se exploran en las siguientes secciones específicas de cada enfermedad.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado que la prevalencia puntual de TDM tras un infarto de miocardio es del 28,7%, mientras que es del 17,7% tras un ictus^{33,35}. Las tasas de prevalencia de TDM se ven influidas por la gravedad de la enfermedad coexistente³⁶. Por ejemplo, en personas con insuficiencia cardíaca, las tasas de TDM oscilan entre el 11% en personas con menos deterioro funcional (clase 1 según la *New York Heart Association*) y el 42% en aquellas con deterioro grave (clase 4)³⁶.

Muchas directrices y declaraciones de posicionamiento, como las de la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology*^{2,37}, consideran el TDM como un factor de riesgo potencialmente modificable para las enfermedades cardiovasculares. De

hecho, varios metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes han señalado que el TDM basal aumenta el riesgo de futuros episodios cardiovasculares³⁸⁻⁴¹. Aunque metaanálisis anteriores han suscitado inquietud en relación con diversos factores potenciales de confusión³⁹, un metaanálisis reciente de cohortes de registros daneses que tuvo en cuenta estos factores de confusión informó que el diagnóstico de TDM se asociaba con mayor riesgo de cardiopatía isquémica posterior (hazard ratio, HR: 1,63; IC 95%: 1,36-1,95) y de ictus (HR: 1,94; IC 95%: 1,63-2,30)¹¹. Por otro lado, la cardiopatía isquémica basal (HR: 1,79; IC 95%: 1,43-2,23) y el ictus (HR: 2,62; IC 95%: 2,09-3,29) se asociaron con TDM posterior, lo que demuestra una relación bidireccional¹¹.

Estudios recientes de aleatorización mendeliana han indicado que la susceptibilidad genética al TDM conlleva más riesgo de arteriopatía coronaria (odds ratio, OR: 1,26; IC 95%: 1,10-1,43)⁴², ictus de vasos pequeños (OR: 1,33; IC 95%: 1,08-1,65)⁴³ e infarto de miocardio (OR: 1,15; IC 95%: 1,07-1,23)⁴⁴, mientras que existe nula asociación entre la susceptibilidad genética a enfermedades cardiovasculares y el posterior aumento del riesgo de TDM (Figura 3)⁴²⁻⁴⁴.

En personas con enfermedades cardiovasculares y supervivientes de ictus, el TDM se asocia con mayores costes sanitarios y de rehospitalizaciones no planificadas^{23,25}, mayor riesgo de fibrilación auricular y dolor torácico² y disminución significativa de la calidad



Figura 3 Asociación entre trastorno depresivo mayor (TDM) y enfermedades físicas según los estudios de aleatorización mendeliana. Los asteriscos indican afeciones en las que la evidencia es mixta (ver también información complementaria).

de vida^{45,46}. Además, el TDM que se produce tras un episodio cardiovascular se asocia a con peor adherencia al tratamiento y a los cambios adaptativos en el estilo de vida²⁰, incluida la asistencia a rehabilitación y su finalización⁴⁷, que mejora tras la resolución de los síntomas depresivos⁴⁸.

Diabetes mellitus

La prevalencia puntual del TDM es alta tanto en diabetes mellitus tipo 1 (22%) como en la de tipo 2 (19%)³². Las personas con TDM tienen mayor riesgo de diabetes tipo 2 (risk ratio, RR: 1,18; IC 95%: 1,12-1,24)⁴⁹ y las personas con diabetes tipo 2 tienen un mayor riesgo de TDM (RR: 1,15; IC 95%: 1,02-1,30)⁵⁰. Metaanálisis anteriores de estudios de cohortes prospectivos señalan una asociación bidireccional entre TDM y la diabetes tipo 2. Sin embargo, estudios recientes de aleatorización mendeliana sugieren una relación unidireccional, y la susceptibilidad genética al TDM se asocia a mayor riesgo de diabetes tipo 2^{42,51}.

El TDM comórbido en personas con diabetes tipo 2 se asocia con peor adherencia al tratamiento de la diabetes⁵² y de las actividades de autocuidado (p. ej., ejercicio, alimentación sana)^{53,54}, aumento de los costes sanitarios^{22,54}, menor control glucémico^{55,56} y aumento de los ingresos hospitalarios y las complicaciones⁵⁷⁻⁶⁰. Un metaanálisis reciente refirió que el TDM basal se asocia a mayor riesgo de aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes (HR: 1,14; IC 95%: 1,07-1,21)⁵⁷. El riesgo de discapacidad funcional también aumenta sustancialmente en personas con TDM y diabetes comórbidos en comparación con individuos con una sola enfermedad⁵⁸.

Además, el TDM y la diabetes comórbidos pueden aumentar el riesgo de otras enfermedades físicas⁵⁹. Por ejemplo, un estudio prospectivo informó que los individuos con diabetes y TDM comórbidos tenían mayor riesgo de demencia (HR: 2,69; IC 95%: 1,77-4,07) en comparación con individuos que solo padecían diabetes^{41,59}.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico incluye resistencia a la insulina, obesidad central, intolerancia a la glucosa, triglicéridos elevados, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), esteatosis hepática no alcohólica e hipertensión⁶¹. Es un factor de riesgo importante para la aparición tanto de diabetes tipo 2 como de enfermedades cardiovasculares, así como de mortalidad prematura⁶².

Existe una asociación bidireccional entre TDM y síndrome metabólico. Las personas con TDM tienen 1,38 (IC 95%: 1,17-1,64) veces más probabilidades que la población general de desarrollar síndrome metabólico⁶³, mientras que las personas con síndrome metabólico tienen 1,49 (IC 95%: 1,20-1,87) veces más probabilidades de padecer TDM¹⁰. Esta asociación existe tanto en adultos como en personas mayores⁶⁴. Sin embargo, un estudio de aleatorización mendeliana sugiere que el TDM predicho genéticamente se asocia positivamente con el riesgo de síndrome metabólico, pero que el síndrome metabólico predicho genéticamente no se asocia con el riesgo de TDM⁶⁵.

Los componentes individuales del síndrome metabólico, como la obesidad, también pueden tener una asociación bidireccional con el TDM. Metaanálisis de estudios observacionales prospectivos señalan que el TDM basal aumenta el riesgo de desarrollar obesidad (RR: 1,37; IC 95%: 1,17-1,48), y la obesidad basal aumenta el riesgo de aparición de un futuro TDM (RR: 1,18; IC 95%: 1,04-

1,35)⁶⁶. Sin embargo, varios estudios recientes de aleatorización mendeliana han demostrado que el aumento del índice de masa corporal y de masa grasa predicho genéticamente se asocian a mayor riesgo de TDM, mientras que lo contrario no es cierto⁶⁷⁻⁷⁰.

Los estudios emergentes también sugieren que el perfil metabólico puede influir en la asociación entre obesidad y TDM; un metaanálisis reciente de estudios transversales informaba de que la obesidad metabólicamente no saludable se asociaba con un riesgo de entre un 30% y un 83% mayor de TDM, mientras que la obesidad con un perfil metabólico favorable no se asociaba con un aumento de ese riesgo⁷¹. Además, un estudio de cohortes reveló que, si bien el síndrome metabólico en general no se asociaba a la resolución de síntomas del TDM, niveles alterados de triglicéridos y colesterol circulantes se asociaban a menor probabilidad de resolución de los síntomas⁷². Esto concuerda con otro pequeño estudio de casos y controles que mostró una asociación entre colesterol HDL bajo y peor pronóstico de TDM⁷³.

Cáncer

Grandes metaanálisis han estimado que la prevalencia puntual de TDM en personas con cáncer se sitúa en torno al 21%^{4,74,75}. Sin embargo, esta estimación es muy variable en función de una serie de factores relacionados con el curso de la enfermedad (p. ej., estadios tempranos vs. avanzados), momento del tratamiento (tratamiento agudo vs. supervivencia) y método de evaluación (autodiagnóstico o diagnóstico clínico)^{4,74,75}.

Un metaanálisis previo demostró que las tasas de prevalencia del TDM suelen ser más elevadas durante las fases agudas de la enfermedad y durante el tratamiento (estimaciones entre 14% y 27%)⁴. Las tasas de prevalencia a los 2 y 5 años después del tratamiento suelen volver a estimaciones similares a las de la población general o controles sanos^{76,77}.

Metaanálisis anteriores y grandes estudios de cohortes también han identificado que la prevalencia del TDM puede variar sustancialmente en función del tipo de cáncer⁷⁸⁻⁸⁰. Aunque existe cierta inconsistencia entre los estudios, se suelen identificar los cánceres hematológicos, gastrointestinales, pulmonares y ginecológicos con mayor prevalencia de TDM en comparación con otros tipos de cáncer⁷⁸⁻⁸⁰.

Se ha asociado un gran número de factores con mayor riesgo de padecer TDM en personas con cáncer⁸¹. Una revisión sistemática reciente identificó una serie de factores somáticos (p. ej., estadio avanzado del cáncer, comorbilidades, dolor), sociodemográficos (p. ej., género femenino), sociales (p. ej., bajo nivel socioeconómico, apoyo social reducido) y psiquiátricos (p. ej., antecedentes de TDM) que se asociaban comúnmente con mayor riesgo de TDM. El TDM preexistente y factores de personalidad como el neuroticismo fueron los que se asociaron de forma más constante⁸¹.

El TDM puede aumentar moderadamente el riesgo de aparición de cáncer y la mortalidad. Un metaanálisis reciente señaló que el TDM y la ansiedad se asociaban con un riesgo significativamente mayor de incidencia de cáncer (RR: 1,13; IC 95%: 1,06-1,19) y de mortalidad específica por cáncer (RR: 1,21; IC 95%: 1,16-1,26)⁸². Estas estimaciones son similares a las de un metaanálisis previo en el que se examinó el TDM por separado de la ansiedad^{83,84}.

Estudios de aleatorización mendeliana sugieren que el TDM predicho genéticamente se asocia a un riesgo ligeramente mayor de cáncer de mama (OR: 1,09; IC 95%: 1,02-1,17), pero no de otros tipos de cáncer^{85,86}. Algunos estudios también han informado que

el TDM puede predecir una menor expresión de citocinas en las células T y reducir la adherencia o el inicio del tratamiento^{87,88}, mientras que la mejoría de los síntomas depresivos se ha asociado con mayor supervivencia en personas con cáncer⁸⁹.

Enfermedades neurológicas

El TDM está asociado a múltiples enfermedades neurológicas. Los datos metaanalíticos de estudios longitudinales indican que el TDM es un factor de riesgo significativo para la futura aparición de la enfermedad de Alzheimer (RR: 1,90; IC 95%: 1,52-2,38)⁹⁰, demencia por cualquier causa (RR: 1,96; IC 95%: 1,59-2,43)⁹⁰, demencia vascular (RR: 2,71; IC 95%: 2,48-2,97)⁹⁰ y enfermedad de Parkinson (RR: 2,20; IC 95%: 1,87-2,58)⁹¹. Algunos autores sugieren que el TDM puede considerarse un pródromo de estas enfermedades neurológicas⁹².

Los estudios de aleatorización mendeliana proporcionan más apoyo a una asociación unidireccional para algunas enfermedades neurológicas, pero no para todas. El TDM genéticamente predicho es un factor de riesgo para la enfermedad de Parkinson y la epilepsia, mientras que no hay evidencia de que las enfermedades neurológicas genéticamente predichas sean un factor de riesgo para el TDM^{93,94}. Dos estudios de aleatorización mendeliana proporcionaron resultados contrastantes para TDM y enfermedad de Alzheimer^{95,96}, y dos estudios no encontraron ninguna asociación entre el TDM predicho genéticamente y la esclerosis múltiple^{97,98}.

Los metaanálisis y revisiones indican una prevalencia global elevada de TDM en la enfermedad de Parkinson (38%)³⁴, epilepsia (22,9%)⁵, migraña (hasta 47,9%)⁹⁹, esclerosis múltiple (30,5%)⁶, deterioro cognitivo leve (32%)⁷ y enfermedad de Alzheimer (41%)⁸. El TDM se asocia consistentemente con menor calidad de vida en varias enfermedades neurológicas¹⁰⁰, así como con mayor discapacidad y peor funcionamiento. Por ejemplo, TDM se asocia con un aumento de convulsiones en personas con epilepsia y con somnolencia diurna excesiva en la enfermedad de Parkinson^{101,102}.

Además, TDM aumenta el riesgo de progresión y cronicidad¹⁰³⁻¹⁰⁵. Por ejemplo, los síntomas depresivos se asocian con una progresión más rápida del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer¹⁰⁴. En otro estudio se informaron de resultados similares para la migraña, en que los síntomas depresivos aumentaban de forma dosis-dependiente el riesgo de progresión de enfermedad episódica a crónica¹⁰⁵.

Osteoporosis

Cada vez hay más evidencia de que el TDM se asocia a mala salud ósea¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Un metaanálisis que agrupó los resultados de 21 estudios transversales, en que participaron 1.842 participantes con TDM y 17.401 controles, mostró que TDM se asociaba a menor densidad mineral ósea en la columna lumbar, fémur y cadera total, con magnitudes de efecto pequeñas o medianas¹¹⁰.

Un metaanálisis independiente también mostró que el TDM se asociaba prospectivamente con un aumento de la tasa de pérdida ósea anual del 0,35% (IC 95%: 0,18-0,53), y un 39% más de riesgo de fractura (RR: 1,39; IC 95%: 1,19-1,62)¹⁰⁶. Para complicar esta situación, el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asocia de forma independiente con la osteoporosis¹⁰⁷.

En un reciente análisis de aleatorización mendeliana no se pudieron corroborar estos hallazgos, y se informó que una predis-

posición genética hacia el TDM no mostraba ningún efecto sobre la densidad mineral ósea o el riesgo de fractura, concluyendo que podrían estar en juego la causalidad inversa o los factores de confusión residuales¹⁰⁸. En apoyo a estos últimos datos, existe cierta evidencia de que la prevalencia del TDM aumenta en personas con osteoporosis; con un metaanálisis reciente reportando que el 23% de los adultos mayores con osteoporosis también informaron de TDM¹⁰⁹. El TDM también es común después de fracturas, probablemente debido al dolor asociado y a la reducción del estado funcional¹¹¹.

Mortalidad

Aunque tanto el TDM como varias enfermedades físicas se asocian con aumentos independientes de la mortalidad, cuando coexisten aumenta este riesgo. Por ejemplo, un análisis prospectivo realizado con el Biobank del Reino Unido (N=499.830) informó que tanto el TDM (HR: 1,26; IC 95%: 1,19-1,33) como la diabetes mellitus (HR: 1,62; IC 95%: 1,52-1,72) aumentaban de forma independiente el riesgo de mortalidad; sin embargo, la presencia de ambas afecciones amplificaba ese riesgo (HR: 2,16; IC 95%: 1,94-2,42)¹¹². Además, una revisión general reciente mostró que el TDM aumentaba la mortalidad por cualquier causa o la relacionada con el sistema cardiovascular en pacientes con varias enfermedades físicas (es decir, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, ictus, cáncer, nefropatía crónica, diabetes mellitus)¹¹³. Las asociaciones entre TDM y mortalidad por cualquier causa entre poblaciones con cáncer, post-infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca mostraron el nivel de evidencia más sólido¹¹³. También existe evidencia de que el aumento de los niveles de angustia psicológica puede conferir mayor riesgo de muerte prematura por enfermedades cardiovasculares¹¹⁴.

En una investigación que utilizó registros daneses y la recientemente introducida métrica de años de vida perdidos¹¹⁵ se examinó la reducción global de la esperanza de vida asociada a TDM, y se exploró cómo los diferentes tipos de enfermedades físicas contribuyen a dicha mortalidad prematura²¹. En general, los hombres y mujeres con TDM perdieron 8,27 (IC 95%: 8,10-8,47) y 6,40 (IC 95%: 6,25-6,55) años de vida, respectivamente, en comparación con los controles emparejados por edad y género de la población general. La coexistencia de un trastorno del estado de ánimo como el TDM y los trastornos por consumo de sustancias (p. ej., trastorno por consumo de alcohol) tuvo un impacto adicional sustancial en la mortalidad prematura, con una pérdida adicional de ~6 años¹¹⁶. La contribución de las enfermedades cardiovasculares comórbidas a la mortalidad prematura en personas con TDM fue equivalente en hombres y mujeres (~1 año), mientras que las enfermedades respiratorias supusieron una pérdida adicional de 0,71 y 0,99 años en hombres y mujeres, respectivamente.

COVID-19 y secuelas neuropsiquiátricas

Se ha estimado un aumento global del 27,6% (IC 95%: 25,1-30,3) en la prevalencia del TDM debido a la pandemia de COVID-19¹¹⁷, aunque este hallazgo sigue siendo controvertido¹¹⁸. Las consecuencias psiquiátricas y físicas a largo plazo de la infección o "COVID persistente" no están claras en la actualidad y constituyen un área de investigación emergente^{119,120}.

El COVID persistente se ha asociado con la nueva aparición de varias enfermedades físicas (p. ej., enfermedades cardiovasculares,

diabetes tipo 2)¹²⁰. También parece existir un mayor riesgo de TDM, así como de otros trastornos mentales¹²¹. Sin embargo, este riesgo puede ser transitorio y similar al de infecciones respiratorias graves no causadas por COVID¹²².

Además, la COVID-19 también se ha implicado en varios procesos biológicos relevantes para el TDM y las enfermedades físicas asociadas, como la activación inmune, particularmente en aquellos con infección aguda grave^{120,123}. Los estudios de neuroimagen en personas que se han recuperado de la infección también han identificado pequeños cambios cerebrales numerosos, incluidas alteraciones estructurales y funcionales en el hipocampo¹²⁴. Es necesario seguir investigando para dilucidar las posibles secuelas neuropsiquiátricas de la infección por COVID-19.

FACTORES DE RIESGO COMPARTIDOS

Factores de riesgo de estilo de vida y conductuales

Para comprender plenamente la comorbilidad entre TDM y las enfermedades físicas, es crucial tener en cuenta el papel de las conductas de salud. En la población general, está ampliamente aceptado que los comportamientos adversos para la salud, como consumo de alcohol, tabaquismo o consumo de drogas ilícitas pueden aumentar el riesgo de enfermedades físicas y de la mortalidad asociada^{125,126}. Además, existe evidencia sólida de que la escasa actividad física, la mala alimentación y los malos patrones de sueño son factores clave de las posteriores enfermedades físicas.

Por ejemplo, las Directrices de Actividad Física 2020 de la Organización Mundial de la Salud presentaron evidencia de certeza moderada de una relación dosis-respuesta curvilínea entre la actividad física y el riesgo de mortalidad por cualquier causa y de múltiples enfermedades físicas potencialmente mortales, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus e incluso los cánceres¹²⁷. Del mismo modo, el Estudio sobre la Carga Global de Morbilidad de 2016¹²⁸ proporcionó datos sorprendentes sobre el impacto de los hábitos alimentarios, identificando los “malos hábitos alimentarios” como uno de los principales factores de riesgo de mortalidad en todo el mundo: casi una quinta parte de todas las muertes son atribuibles a ello.

Aunque la relación entre sueño y enfermedad no es lineal, los estudios a gran escala indican claramente que los problemas de sueño son un factor de riesgo de enfermedades físicas comunes¹²⁹, y que una duración del sueño demasiado corta o demasiado larga se asocia a un mayor riesgo de mortalidad¹³⁰.

También es probable que estos factores relativos al estilo de vida sean un impulsor central de las mayores tasas de enfermedades físicas (y mortalidad asociada) observadas en el TDM, especialmente si se tiene en cuenta la amplia evidencia de que las personas con TDM se ven afectadas por los mismos riesgos para la salud relacionados con el estilo de vida y el comportamiento^{131,132}. Por ejemplo, las revisiones sistemáticas han mostrado que las personas con TDM son significativamente más propensas al consumo excesivo de alcohol y tabaco^{131,132}, y tienen mayor ingesta total de alimentos y menor calidad de la dieta¹³³, mayores niveles de comportamiento sedentario¹³⁴, y peor continuidad y calidad del sueño¹³⁵, en comparación con las personas no deprimidas.

A pesar de las tendencias observadas, la causalidad de las relaciones entre conductas relacionadas con la salud y TDM no está clara y es probable que sea bidireccional. Por un lado, múltiples

metaanálisis independientes de datos prospectivos han demostrado que la inactividad física, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, problemas de sueño y dieta inadecuada al inicio del estudio se asocian a mayor riesgo posterior de desarrollar TDM^{136,137}. Por otro lado, desarrollar TDM puede tener un pronunciado impacto perjudicial en las conductas relativas a la salud de un individuo, como el deterioro del sueño, baja motivación para la actividad física, comer en exceso o en grado insuficiente y la propensión a automedicarse con tabaco, alcohol o consumo de sustancias^{138,139}.

El TDM también se asocia con una menor adherencia al tratamiento para enfermedades crónicas, lo que puede agravar aún más los resultados de la enfermedad¹⁴⁰. Además, algunos medicamentos utilizados para tratar el TDM pueden inducir riesgos conductuales. Por ejemplo, los efectos de aumento del apetito de medicamentos como mirtazapina y quetiapina pueden explicar parcialmente el mayor riesgo de obesidad y enfermedades cardiometabólicas entre personas tratadas con estos medicamentos^{141,142}, mientras que los efectos sedantes de agentes como mirtazapina y antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, clomipramina)¹³⁸ podrían inhibir a los individuos de realizar una actividad física regular.

Acontecimientos vitales estresantes

Los factores estresantes de la vida pueden tener consecuencias negativas tanto en la salud mental como en la física a lo largo de la vida. La investigación sobre el estrés en los primeros años de vida –a menudo denominado adversidad en la infancia o experiencias adversas en la infancia– se centra principalmente en las experiencias de maltrato (p. ej., abuso o negligencia) y disfunción del hogar (p. ej., violencia doméstica o enfermedad mental de los padres)^{143,144}. Por ejemplo, la evidencia acumulada de varios metaanálisis de estudios retrospectivos y prospectivos indica que las experiencias adversas en la infancia están relacionadas con un aumento de más del doble del riesgo de padecer TDM en la edad adulta^{143,145}.

Paralelamente, una reciente meta-revisión de 16 metaanálisis indicó asociaciones moderadas entre experiencias adversas en la infancia y enfermedades respiratorias ($d=0,44$), enfermedades gastrointestinales ($d=0,38$), enfermedades neurológicas y dolor ($d=0,34$) y enfermedades cardiovasculares ($d=0,32$), así como asociaciones débiles con el cáncer ($d=0,24$), enfermedades del sistema musculoesquelético ($d=0,21$) y enfermedades endocrinas y metabólicas ($d=0,17$) en la edad adulta¹⁴⁴.

Las experiencias adversas en la infancia también se asocian con una mayor probabilidad de experimentar más adelante otros acontecimientos vitales estresantes graves (p. ej., pérdida del trabajo o divorcio)¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. En particular, los acontecimientos vitales estresantes graves preceden con frecuencia a la aparición de un primer episodio de TDM¹⁵⁰. Además, un metaanálisis de seis ECA¹⁵¹ sugiere que, aunque los acontecimientos vitales estresantes graves afectan al pronóstico de las personas que buscan tratamiento para TDM, estos efectos se comparten en gran medida con factores ambientales (p. ej., apoyo social o situación laboral) que pueden ser consecuencia de la experiencia traumática.

Los acontecimientos vitales estresantes graves también se asocian a un mayor riesgo de enfermedades físicas, particularmente enfermedades cardiovasculares¹⁵². Los adultos de la población general que experimentaron un acontecimiento vital estresante tenían un riesgo de entre 1,1 y 1,6 veces mayor de sufrir enfermedad coronaria e ictus¹⁵². Los acontecimientos vitales estresantes también pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad en

individuos con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, y como factor agravante del pronóstico de estas enfermedades¹⁵². Otra consideración es que las enfermedades físicas y sus síntomas relacionados (p. ej., dolor, fatiga), así como los factores relacionados con el tratamiento (p. ej., intervención quirúrgica, efectos secundarios de la medicación), pueden ser un acontecimiento vital estresante acompañado de sentimientos de pena, estrés, vergüenza y otros estados psicológicos negativos que pueden exacerbar o aumentar el riesgo de TDM.

Es importante tener en cuenta que no todos los individuos que experimentan estrés vital desarrollan TDM y/o enfermedad física^{153,154}. De hecho, un metaanálisis de estudios transversales demostró que la resiliencia (es decir, la capacidad de adaptarse con éxito a acontecimientos vitales difíciles, desafiantes o disruptivos) medió significativamente en la asociación entre experiencias adversas en la infancia y síntomas de TDM¹⁵⁵. Asimismo, la conexión social y la pertenencia, los comportamientos adaptativos del estilo de vida, la crianza positiva y las relaciones de apoyo por parte de los cuidadores, amigos y dentro de la comunidad son factores que fomentan la resiliencia y que pueden tener un efecto protector sobre el riesgo de un individuo de padecer TDM tras experiencias adversas en la infancia^{156,157}.

Factores de riesgo sociales

Reducir la morbilidad relacionada con el TDM y la mala salud física requiere que el enfoque vaya más allá de los factores de riesgo y de protección individuales para considerar los determinantes sociales de la salud, es decir, “las condiciones en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen”¹⁵⁸. En este contexto, los factores de riesgo y de protección se agrupan y entrelazan en múltiples niveles. Algunos se producen en distintos momentos, mientras que otros persisten a lo largo de la vida¹⁵⁹.

Existe evidencia clara de que tanto el TDM como las enfermedades físicas son más comunes en personas procedentes de entornos desfavorecidos^{160,161}. Tanto la pobreza absoluta (es decir, nivel de ingresos necesario para mantener un nivel de vida básico) como la pobreza o privación relativa (es decir, nivel de ingresos necesario para mantener un nivel de vida mínimo en relación con el de una sociedad o país) tienen impactos adversos independientes sobre la salud mental y física. Los indígenas, los pertenecientes a minorías culturales o lingüísticas, inmigrantes o refugiados y personas con alguna discapacidad tienen más probabilidades de sufrir desventajas socioeconómicas que otros individuos de la comunidad¹⁶². La pobreza y el trauma intergeneracional también son comunes y confieren un riesgo adicional a los familiares de padres que viven en la pobreza.

Otros determinantes sociales comunes que se entrecruzan con las variables antes mencionadas son la desigualdad de género y las normas restrictivas de género que, en muchos entornos, privilegiaban al hombre o lo masculino sobre la mujer o lo femenino¹⁶³. La discriminación, marginación y victimización vinculadas al género se asocian a un mayor riesgo de experimentar una mala salud mental y física. Esto parece estar mediado por la exposición a experiencias relacionadas con el estrés, pero también puede estar impulsado por las disparidades específicas de género en el acceso a la educación, propiedad de la vivienda y seguridad en el hogar y en el empleo (mujeres y niñas), o por una sobrerrepresentación en el sistema de justicia penal y un acceso reducido a la atención sanitaria (hombres y niños)¹⁶⁴.

La condición de minoría racial, étnica o sexual se asocia a tasas más elevadas de problemas de salud, a través de experiencias de discriminación y prejuicios sistémicos¹⁶⁵. El racismo estructural, racismo cultural¹⁶⁶ y trauma intergeneracional también pueden repercutir en la salud mental y física. Al igual que con las normas de género, las normas relacionadas con la raza se arraigan en la infancia y adolescencia tardía, y sus efectos persisten durante toda la vida¹⁶⁷.

Los determinantes sociales mencionados ejercen su impacto sobre la salud mental y física a través de múltiples mecanismos interrelacionados. Los efectos sobre la salud pueden ser directos (p. ej., a través del acceso restringido a una nutrición de calidad) o mediados a través de factores individuales (p. ej., la seguridad que proporciona una vivienda y/o un vecindario seguros), relacionales (p. ej., exposición al estrés de los padres en la infancia; presencia de relaciones positivas con los compañeros en la adolescencia), psicológicos (p. ej., efectos sobre la autoeficacia) o institucionales (p. ej., desventajas del vecindario, acceso a la atención sanitaria)¹⁶⁸. Estos factores interactúan de forma compleja con otros determinantes sociales (p. ej., desigualdad de género, exposición a trabajos peligrosos, trabajo infantil). Por ejemplo, un estatus social bajo debido a la pobreza puede asociarse a discriminación y otras desventajas (p. ej., exposición a la violencia, aislamiento social o soledad), todos ellos relacionados con una salud mental y física deficiente¹⁶⁹⁻¹⁷².

Estos procesos también tienen un aspecto evolutivo y transgeneracional¹⁶¹. Los impactos de la exposición a la adversidad pueden diferir según los periodos de desarrollo, y los impactos sobre la salud también pueden variar según el tipo de adversidad. Los niños y adolescentes criados en la pobreza pueden tener menos probabilidades de acumular el “capital de salud” que contribuye a los logros educativos, la alfabetización sanitaria, un estilo de apego saludable entre padres e hijos, las relaciones positivas con los compañeros, el desarrollo de habilidades sociales y emocionales, y la capacidad de ser padres más adelante en su propia vida¹⁷³. En consecuencia, la pobreza en los primeros años de vida contribuye a ciclos intergeneracionales de pobreza y a la transmisión de riesgos para la salud mental y física¹⁷³. Por el contrario, factores de protección, como el acceso a los recursos (p. ej., educación), las relaciones consistentes (es decir, familias estables y solidarias) y factores sociales y políticos (p. ej., acceso a atención médica asequible, bienestar social) pueden ayudar a las personas a superar los efectos de la adversidad¹⁷⁴.

MECANISMOS BIOLÓGICOS COMPARTIDOS

Varias vías biológicas están implicadas en la patogenia tanto del TDM como de las enfermedades físicas (Figura 4). Aquí, en primer lugar, ofrecemos una visión conceptual de cómo estas vías compartidas contribuyen a los resultados de la enfermedad y, a continuación, analizamos varios mecanismos biológicos investigados de forma destacada. Es poco probable que la patogenia esté impulsada únicamente por una vía en particular, sino más bien por la interacción de múltiples vías que afectan tanto a la salud mental como a la física.

Neuroprogresión y somatoprogresión

El término “neuroprogresión” hace referencia al proceso de aceleración de la enfermedad psiquiátrica y a sus factores operati-

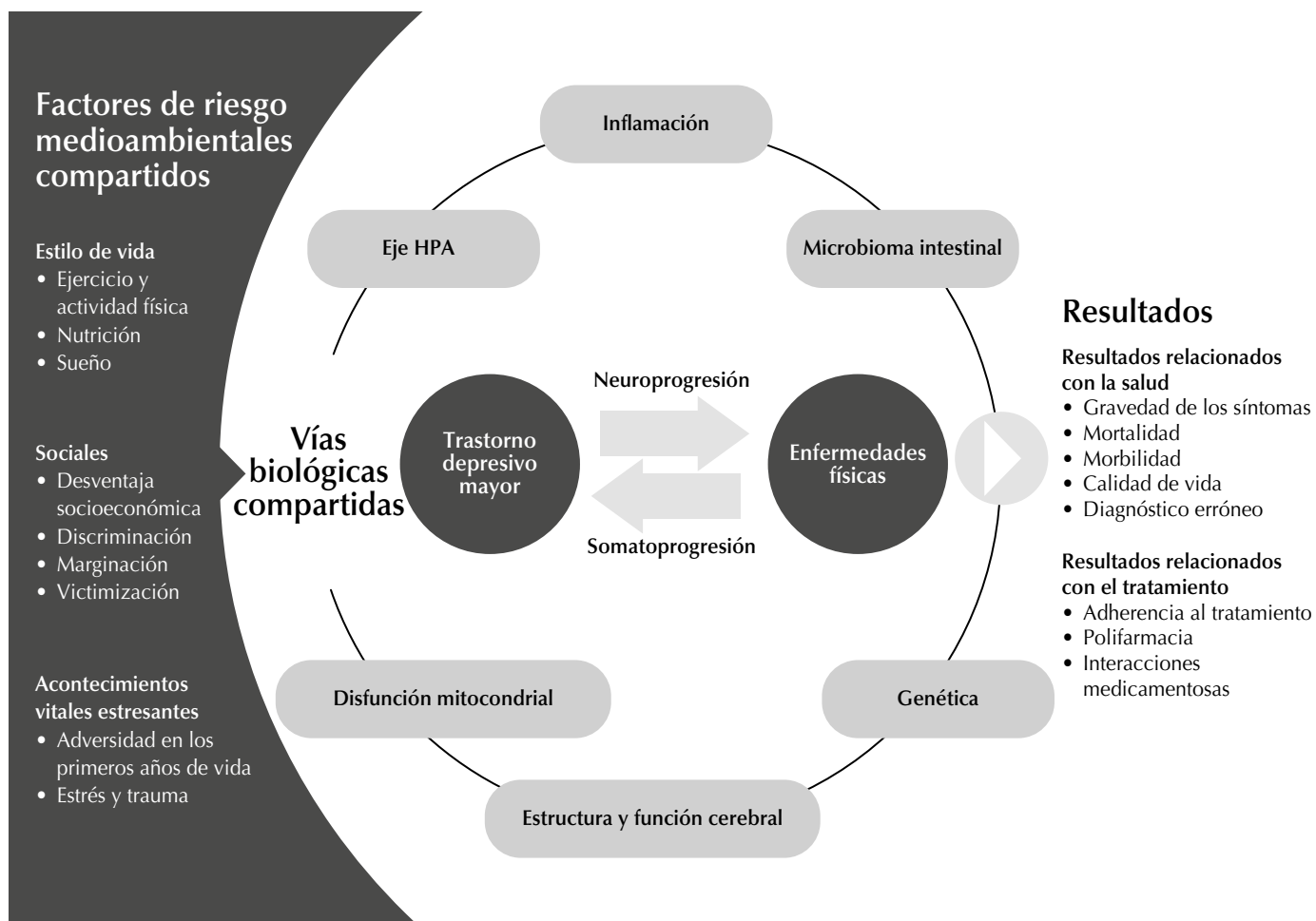


Figura 4 Factores ambientales y biológicos que influyen en la comorbilidad entre trastorno depresivo mayor y enfermedades físicas. HPA, hipotálamo-hipofisario-adrenal.

vos subyacentes, incluyendo la reducción de la neurogénesis y el aumento de la apoptosis, así como la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA), el estrés inmune y oxidativo y la disfunción mitocondrial. Sus manifestaciones, como el deterioro de la función cognitiva y los cambios estructurales en las neuroimágenes, y el consiguiente deterioro de la función y disminución de la respuesta al tratamiento, tienden a aumentar con el estadio^{175,176}.

Las mismas vías (p. ej., inflamación, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial) que intervienen en la neuroprogresión del TDM tienen un papel paralelo en la génesis y progresión de muchas comorbilidades físicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el síndrome metabólico. El término “somatoprogresión” se refiere a estas vías y a la acumulación de una comorbilidad física que a menudo se produce en paralelo a la neuroprogresión. Este constructo se solapa con el de carga alostática, que engloba los efectos biológicos secundarios a la carga agregada de estrés y desgaste del organismo¹⁷⁷.

Los dos procesos paralelos anteriores proporcionan una base teórica para la comorbilidad entre TDM y las enfermedades físicas. La comprensión de estos procesos también proporciona una base mecanicista para el constructo de la estadificación clínica¹⁷⁸. Muchos de los elementos individuales de progresión –como inflamación¹⁷⁹, estrés oxidativo¹⁸⁰ y neurogénesis¹⁸¹– también son individualmente abordables y potencialmente plásticos.

Genética

Tanto el TDM como varias enfermedades físicas tienen un componente genético sustancial. Por ejemplo, los estudios sobre familias y gemelos sugieren que la contribución genética al TDM representa aproximadamente el 37% de la variación de la susceptibilidad¹⁸². Se estiman tasas similares para enfermedades físicas como la arteriopatía coronaria (~43%)¹⁸³ y el ictus (~38%)¹⁸⁴. Además, varios metaanálisis grandes de estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado loci genéticos asociados con TDM¹⁸⁵, así como con muchas enfermedades físicas, como obesidad¹⁸⁶, diabetes mellitus tipo 2¹⁸⁷ y cardiopatías¹⁸⁸.

Existen varios factores genéticos compartidos entre TDM y las enfermedades físicas. Por ejemplo, en un amplio estudio realizado en Reino Unido, se identificaron correlaciones genéticas significativas entre TDM y el índice de masa corporal, la arteriopatía coronaria y la diabetes mellitus tipo 2¹⁸⁹. El significativo solapamiento genético entre TDM y las afecciones cardiometabólicas, en particular la arteriopatía coronaria y la obesidad, se ha confirmado en otros estudios¹⁹⁰. Por el contrario, un amplio estudio del Consorcio Brainstorm informó sobre un escaso solapamiento genético entre enfermedades neurológicas comunes (como la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson) y enfermedades psiquiátricas, incluido el TDM¹⁹¹.

Una revisión sistemática reciente identificó 24 genes pleiotrópicos compartidos entre trastornos del estado de ánimo y afecciones cardiometabólicas¹⁹². Se detectaron vías genéticas compartidas entre la diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, obesidad y TDM, relacionadas con la guía axonal (p. ej., la glucógeno sintasa cinasa-3 beta, el factor de crecimiento similar a la insulina-1), la hormona liberadora de corticotropina y la señalización de la proteína cinasa activada por el monofosfato de adenosina 5¹⁹².

Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal

El estrés es un importante factor precipitante de la aparición y progresión de trastornos psiquiátricos, incluido el TDM. La desregulación del eje HPA se ha implicado en el inicio, perfil sintomático, gravedad, cronicidad, respuesta al tratamiento y resistencia al tratamiento en TDM¹⁹³⁻¹⁹⁶. Un amplio metaanálisis informó que los individuos con TDM tienden a mostrar niveles elevados de cortisol ($d=0,33$; IC 95%: 0,21-0,45) y de hormona adrenocorticotropa (ACTH) ($d=0,27$; IC 95%: 0,00-0,54)¹⁹⁵.

La desregulación del eje HPA en el TDM se vuelve más generalizada con la edad. Por ejemplo, el cortisol basal está elevado durante todas las fases del ciclo diurno en adultos mayores con TDM ($g=0,88$; IC 95%: 0,60-1,15)¹⁹⁷. Esto es digno de mención, ya que el TDM tardío se asocia a desregulación inmunitaria y altas tasas de enfermedades físicas comórbidas¹⁹⁷ y la consiguiente polifarmacia.

Desde un punto de vista mecanicista, la transducción de señales de los glucocorticoides está implicada en una serie de procesos conductuales, cardiovasculares, cognitivos, inmunitarios, metabólicos y reproductivos^{198,199}. Según los datos longitudinales de un estudio de cohortes a gran escala²⁰⁰, el aumento de los niveles de cortisol capilar era predictivo de los síntomas somáticos del TDM. Además, los resultados de un metaanálisis¹⁹⁵ apoyan la idea de que la hiperactividad del eje HPA es un vínculo entre TDM y enfermedades físicas comórbidas, como diabetes mellitus, demencia, cardiopatía coronaria y osteoporosis. Este vínculo parece ser especialmente pronunciado en personas que presentan rasgos melancólicos o psicóticos¹⁹⁵. No obstante, vale la pena señalar que existen otras vías implicadas en la respuesta al estrés que pueden ser relevantes para la comorbilidad entre TDM y algunas enfermedades físicas, incluido el sistema renina-angiotensina²⁰¹.

Lamentablemente, a pesar de la aparentemente común coexistencia de la desregulación del eje HPA, el TDM y las enfermedades físicas comórbidas, pocos estudios clínicos han investigado específicamente su interacción. En los ensayos clínicos se han aplicado a menudo criterios de exclusión a personas con TDM y enfermedad física comórbida.

Existen algunos indicios de que en los seres humanos existen diferencias específicas por género en la desregulación del eje HPA. Sin embargo, la evidencia relevante es algo contradictoria (posiblemente debido a la variabilidad en la fase del ciclo menstrual, salud, edad o modalidad de estrés)²⁰². Esta área sigue estando muy poco investigada.

Inflamación

En general, se considera que el TDM está asociado a la inflamación²⁰³, al menos en una proporción de individuos (~30-50%)²⁰⁴. En amplios metaanálisis, el TDM se ha relacionado con la regulación al alza o a la baja de los reactantes de fase aguda²⁰⁵, citocinas²⁰⁶ y

quimiocinas²⁰⁷. La inflamación de bajo grado –indicada por una concentración de proteína C reactiva (PCR) superior a 3 mg/L– es más probable en individuos con depresión que en controles emparejados, produciéndose en alrededor de una cuarta parte de los primeros según un gran metaanálisis (OR: 1,46; IC 95%: 1,22-1,75)²⁰⁵.

La inflamación crónica de bajo grado también es una característica de diversas enfermedades físicas (p. ej., enfermedades cardiovasculares, metabólicas y respiratorias; cáncer, osteoporosis, artritis), así como de otros trastornos mentales graves²⁰⁸⁻²¹¹. Tanto en las afecciones ateroscleróticas como en los episodios depresivos, puede inducirse un estado proinflamatorio por hipercortisolemia, reducción de los niveles de paraoxonasa-1, así como reducción de HDL y elevación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que provoca lesiones endoteliales y liberación descendente de interleucina-6 (IL-6), PCR, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y moléculas solubles de adhesión endotelial²¹¹. Las células inmunitarias activadas liberan IL-1 β , estimulando la producción de interferón gamma y TNF α , que suelen estar elevados en el TDM, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas como diabetes mellitus y afecciones autoinmunes como la artritis reumatoide²¹².

El análisis GWAS basado en datos respalda la asociación entre TDM y la susceptibilidad a trastornos inmunitarios. Un estudio reciente (N=500.199) mostró que el TDM se correlacionaba positivamente con la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hipertiroidismo y asma (puntuaciones Z: 0,09-0,19; $q<0,05$)²¹³. La asociación más sólida se observó para el asma (OR: 1,25; IC 95%: 1,13-1,37)²¹³. La IL-4 es una citocina importante implicada en el asma, y se asocia a una respuesta de células T helper (Th)-2²¹². En el TDM, la inducción de células de macrófagos M1 puede conducir a la producción de IL-4 a través de la respuesta Th-2 del sistema inmuno-regulador compensatorio (CIRS)²¹². Otro punto de posible solapamiento es la elevación de las células Th-17 altamente proinflamatorias, implicadas en los trastornos autoinmunes²¹². La evidencia emergente respalda el papel de las células Th-17 en la génesis y progresión del TDM^{214,215}. Esto sugiere que puede haber un subgrupo de personas con TDM con un “inmunofenotipo linfoide” (respuesta inmune adaptativa), que contrasta con el inmunofenotipo mielóide de respuesta inmune innata²⁰⁴.

Función mitocondrial y metabolismo energético

La función mitocondrial está ampliamente reconocida como un factor en la fisiopatología de varios trastornos psiquiátricos, incluido el TDM²¹⁶, y una variedad de afecciones físicas, como enfermedades metabólicas²¹⁷, enfermedades cardiovasculares²¹⁸ y trastornos neurodegenerativos²¹⁹.

Las mitocondrias son orgánulos dinámicos que generan trifosfato de adenosina (ATP) y participan en la homeostasis del calcio, además de desempeñar papeles clave en el estado redox de la célula y la apoptosis. Por ejemplo, la dinámica mitocondrial afecta sustancialmente a la salud de los cardiomiocitos, y múltiples estudios en roedores muestran que las alteraciones de procesos como la fusión y fisión pueden provocar miocardiopatía, hipertensión, aterosclerosis e insuficiencia cardíaca²²⁰. La producción de ATP también está alterada en personas con TDM en comparación con controles sanos^{221,222}. Los modelos preclínicos de TDM suprimen la función mitocondrial²²³. En humanos, hay evidencia de reducción de la respiración mitocondrial²²¹ y evidencia de disminución de la generación de energía en las neuroimágenes²²⁴ en el TDM.

El estrés oxidativo se produce cuando hay un exceso de especies reactivas al oxígeno, que son producidas predominantemente por las mitocondrias durante el proceso de respiración, y especialmente cuando la respiración es ineficiente. Aunque las especies reactivas al oxígeno son necesarias para las células y desempeñan un papel en procesos como la señalización celular, un exceso sostenido de estas especies puede causar daños en el ADN y en diversas estructuras celulares²²⁵. Existe abundante evidencia de que el estrés oxidativo se asocia tanto a TDM²²⁷ como a varias afecciones físicas, como la resistencia a la insulina²¹⁷ y las enfermedades cardiovasculares^{218,227}.

La mitofagia es la degradación selectiva de las mitocondrias disfuncionales o dañadas, y es un proceso crucial para la función celular óptima y en la adaptación al estrés celular. Una mitofagia adecuada no solo es necesaria para una producción óptima de ATP, sino también para reducir el estrés oxidativo, y las alteraciones de la mitofagia se han asociado tanto a TDM como a enfermedades físicas como las cardiovasculares^{228,229} y los trastornos neurodegenerativos²³⁰. Por ejemplo, se ha demostrado que una mitofagia insuficiente desempeña un papel en el desarrollo de la aterosclerosis, que se ve parcialmente mitigada por procesos inflamatorios, y podría contribuir a la miocardiopatía, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio²³¹.

Microbioma intestinal

El microbioma intestinal, cada vez más implicado en el TDM y otros trastornos psiquiátricos²³², así como en varias enfermedades físicas, puede sustentar potencialmente sus interacciones. El microbioma afecta al eje intestino-cerebro a través de varios de los mecanismos compartidos antes mencionados, es decir, regulando la homeostasis fisiológica a través del sistema nervioso autónomo y el eje HPA, y la señalización dentro y entre los sistemas nerviosos entérico y central a través de metabolitos neuromoduladores y respuestas inmunomoduladoras²³³.

Existe un solapamiento en las vías mecanicistas relevantes entre TDM y las enfermedades físicas. El principal de ellos es el mantenimiento físico de la integridad de las uniones estrechas del epitelio intestinal, que contiene vías de señalización inmune y está mediada por el microbioma y sus metabolitos²³⁴. Las alteraciones de la pared celular del epitelio intestinal y la transferencia de patrones moleculares asociados a microorganismos, como los lipopolisacáridos (LPS), provocan una cascada inmunitaria a través de la activación de los receptores tipo toll (TLR) y respuestas inflamatorias, con efectos de flujo sobre la función de la barrera hematoencefálica y la neuroinflamación^{235,236}. Además de un conjunto convincente de evidencia preclínica²³⁷, se han hallado biomarcadores plasmáticos de mayor permeabilidad intestinal, incluidos LPS y zonulina, en mayor abundancia en personas con trastornos depresivos en comparación con controles sanos²³⁸.

Se ha observado evidencia de translocación bacteriana del tubo digestivo a la circulación sistémica en varios órganos y tejidos, y se considera que contribuye a una serie de enfermedades físicas. Por ejemplo, las placas ateroscleróticas tienen comunidades microbianas parecidas a los microbiomas intestinal y oral. La activación inmune resultante puede contribuir a la fisiopatología de las placas en el contexto de la enfermedad cardiovascular²³⁹. En el síndrome metabólico, el LPS sistémico activa una respuesta inflamatoria mediada por el TLR4 y altera la señalización de la insulina dentro del tejido adiposo blanco²⁴⁰. Se ha observado aumento de la actividad osteoclástica y reducción de la densidad mineral ósea

tras un aumento de la permeabilidad intestinal en el contexto de la osteoporosis²⁴¹. La evidencia de IgG en suero y plasma contra las bacterias periodontales en estudios humanos y animales de la enfermedad de Alzheimer también han respaldado la relevancia sistémica y neurológica del microbioma oral²⁴².

Los metabolitos microbianos –sobre todo, los ácidos grasos de cadena corta, el N-óxido de trimetilamina y los ácidos biliares– tienen efectos específicos sobre las células del sistema nervioso central, así como sobre los órganos periféricos implicados en las comorbilidades del TDM²³³. La fuerza de la evidencia de la causalidad microbiana varía según las afecciones, siendo relativamente más fuerte en el síndrome metabólico. Por ejemplo, los ratones libres de gérmenes son resistentes a los efectos obesogénicos de las dietas ricas en grasas²⁴³, mientras que los ratones salvajes y libres de gérmenes experimentan alteraciones metabólicas por las intervenciones con antibióticos moduladores de la microbiota y el trasplante de microbiota fecal²⁴⁴⁻²⁴⁷. Sin embargo, este vínculo está menos establecido en la osteoporosis y los cánceres que no son de tipo colorrectal^{241,248}. Se necesitan estudios longitudinales de cohortes y de intervención más amplios para trasladar las observaciones preclínicas a todas las enfermedades.

Estructura y función cerebral

La angustia emocional grave puede afectar directa o indirectamente (p. ej., a través de la reorganización funcional de redes neuronales asociadas) a sustratos neuronales que son clave en la modulación de los síntomas depresivos²⁴⁹, como hipocampo, amígdala, hipotálamo, ínsula, cuerpo estriado y cortezas medial y orbitofrontal, así como la cingulada anterior²⁵⁰⁻²⁵². Las enfermedades físicas (p. ej., ictus, tumores cerebrales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson), así como las lesiones o neurodegeneración inducidas por dichas enfermedades, pueden afectar de forma similar a estos sustratos neurales a través de patología específica de la enfermedad o indirectamente a través de una elevada angustia emocional (p. ej., en el momento del diagnóstico y del ajuste).

Los circuitos neuronales comunes también pueden surgir de mecanismos biológicos subyacentes compartidos. Éstos constituyen mecanismos subyacentes comunes que influyen en la propensión tanto al TDM como a las enfermedades físicas, o bien mecanismos mediadores en las relaciones causales entre TDM y enfermedades físicas. Las desregulaciones autonómicas, inmunoinflamatorias y neuroendocrinas influyen en los circuitos homeostáticos, cognitivos, de recompensa y emocionales del cerebro²⁵³. La ínsula, el hipotálamo (particularmente el núcleo paraventricular) y la corteza cingulada anterior desempeñan un papel fundamental en el seguimiento del estado homeostático del organismo. Las deficiencias en la señalización inmunológica, glucocorticoide y metabólica (p. ej., leptina, insulina) afectan a la actividad de estas regiones interoceptivas y a su conectividad con las principales regiones cerebrales emocionales, cognitivas y motivacionales²⁵⁴.

Las alteraciones en las regiones interoceptivas se asocian al “comportamiento de enfermedad”, caracterizado por falta de energía, debilidad, hiperalgesia, pérdida de apetito e insomnio, comúnmente asociado tanto al TDM como a enfermedades físicas como el cáncer^{255,256}, así como a síntomas de aumento del apetito, alteraciones del equilibrio energético e hipersomnia, que comparten el TDM atípico y enfermedades metabólicas como la obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus^{15,257}. Las deficiencias en

la señalización endocrina e inmunológica a través de las vías interoceptivas también pueden provocar interrupciones en la señalización dopaminérgica en los circuitos cerebrales de recompensa y motivación²⁵⁸, sobre todo en la corteza orbitofrontal y prefrontal ventromedial, área tegmental ventral y cuerpo estriado ventral^{259,260}. Una extensa bibliografía implica alteraciones compartidas en los circuitos de recompensa en el TDM, trastornos neurodegenerativos y obesidad²⁶¹⁻²⁶³.

La red interoceptiva recibe proyecciones aferentes del nervio vago a través del núcleo del tracto solitario y el tálamo²⁶⁴, recibiendo así información de fuentes respiratorias, cardíacas y gástricas. Se ha propuesto una red cerebral frontal-vagal –que incluye la médula del tronco encefálico, hipotálamo, amígdala, ínsula, así como las cortezas prefrontal dorsolateral, cingulada anterior y orbitofrontal– vincula las enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas y TDM, por su influencia en el sistema cardiovascular, estado de ánimo, apetito y sueño²⁶⁵.

Por último, la atrofia del hipocampo es común a TDM y a muchas enfermedades físicas. El deterioro de la neurogénesis, neuroplasticidad y remodelación dendrítica del hipocampo está críticamente vinculado a varias afecciones físicas²⁶⁶⁻²⁶⁸. Por otra parte, el menor volumen del hipocampo es una de las anomalías estructurales cerebrales más consistentemente notificadas en el TDM^{250,269}. El hipocampo forma parte de la red de modo predefinido del cerebro. La materia gris y la conectividad funcional de esta red suelen verse afectadas en el TDM y enfermedades neurológicas^{270,271}.

TRATAMIENTO CLÍNICO

Diagnóstico de TDM y enfermedades físicas comórbidas

Diagnosticar el TDM comórbido en personas con enfermedades físicas puede ser difícil, ya que varios síntomas depresivos se solapan con síntomas de estas enfermedades (p. ej., fatiga, dolor, alteraciones del sueño, cambios de apetito y peso), por lo que muestran peor sensibilidad y especificidad en este contexto. Además, el dolor y la angustia debidos a enfermedades físicas son frecuentes, sobre todo en estados patológicos graves (p. ej., cáncer terminal), y pueden dar lugar a dificultades clínicas para distinguir entre reacciones de adaptación o «tristeza apropiada» y TDM²⁷². Por ejemplo, un estudio informó que solo la mitad de personas con TDM y diabetes mellitus fueron reconocidas como depresivas durante la atención estándar y, de las correctamente identificadas, pocas recibieron un tratamiento adecuado²⁷³.

Existen complejidades similares para el diagnóstico adecuado de enfermedades físicas en personas con TDM. Esto se ha denominado “ensombrecimiento diagnóstico”, que describe la tendencia de los clínicos a atribuir erróneamente los síntomas físicos (p. ej., dolor) al trastorno mental de una persona en lugar de a una posible enfermedad física comórbida²⁷⁴.

Prevención del TDM comórbido

Se han explorado intervenciones destinadas a prevenir el TDM en personas con enfermedades físicas de riesgo. Una revisión Cochrane²⁷⁵ reveló evidencia de muy baja certeza procedente de diez ECA que apoyaban el uso de medicamentos antidepresivos

en la prevención del TDM. Las revisiones sistemáticas de ensayos que exploran los medicamentos antidepresivos como medio para prevenir el TDM relacionado con la administración de interferón alfa han informado de resultados similares. Sin embargo, debido a la limitada base de evidencia, no se ha evaluado rigurosamente la tolerabilidad y aceptabilidad del uso preventivo de antidepresivos. Es necesario seguir investigando para garantizar que los beneficios de las intervenciones profilácticas superan las posibles consideraciones médicas (p. ej., efectos secundarios) y económicas.

Las intervenciones de psicoterapia preventiva han sido igualmente poco estudiadas. La revisión Cochrane citada anteriormente²⁷⁵ solo identificó un ensayo (N=193), que examinó la terapia de resolución de problemas en la degeneración macular asociada a la edad, y mostró menores probabilidades de desarrollar TDM en comparación con el tratamiento habitual (OR: 0,43; IC 95%: 0,20-0,95). Un metaanálisis reciente de ECA de psicoterapia –principalmente terapia cognitivo-conductual (TCC)– como intervención preventiva para el TDM mostró resultados positivos, incluso para una submuestra de personas con enfermedades físicas (n=11; RR: 0,71)²⁷⁶. Una revisión sistemática de cinco ECA que evaluaron la eficacia de la psicoterapia en la prevención de TDM en adultos con cáncer reveló que era superior a la atención habitual (diferencia de medias estandarizada, DME: -0,23). En una cohorte de personas con cáncer de mama, los resultados fueron igualmente favorables (SMD: -0,32)²⁷⁷.

Sin embargo, un ECA a gran escala en personas con enfermedades cardiovasculares y/o diabetes mostró que no hubo ningún efecto significativo de un programa preventivo basado en TCC. Cuatro factores de riesgo predijeron el TDM en el seguimiento: síntomas basales de ansiedad y de TDM, acontecimientos vitales estresantes y presencia de tres o más enfermedades crónicas²⁷⁸. Es posible que los programas preventivos sean más eficaces si se dirigen a cohortes de alto riesgo, como las que presentan síntomas depresivos subclínicos elevados (prevención indicada) u otros factores de riesgo de TDM (prevención selectiva).

En resumen, el tratamiento proactivo para prevenir TDM en individuos de riesgo con enfermedades físicas puede ser un enfoque viable, pero se necesitan ECA amplios y de alta calidad.

Tratamiento de TDM comórbido

En individuos con TDM y una enfermedad física, las revisiones sistemáticas de ECA han demostrado que los antidepresivos, en comparación con el placebo, muestran magnitudes de efecto similares o incluso mayores (es decir, DME superiores a 0,50)²⁷⁹⁻²⁸⁶ que en aquellos con TDM sin comorbilidad física, donde las DME oscilan entre 0,17 y 0,49²⁸⁷. Tales magnitudes de efecto se han notificado para el TDM comórbido con enfermedades cardiovasculares (p. ej., arteriopatía coronaria²⁸¹, cardiopatía isquémica²⁸², infarto de miocardio²⁸⁸), enfermedades neurológicas (p. ej., esclerosis múltiple²⁷⁹, enfermedad de Parkinson²⁸⁹, ictus^{290,291}), diabetes mellitus²⁹², cáncer^{286,293}, artritis reumatoide²⁸⁰ e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁹⁴. Es necesario estudiar más a fondo si estas mayores magnitudes de efecto se deben a procesos biológicos diferentes, a efectos placebo menores o a otras causas como la inflación de pequeños estudios. De hecho, la mayoría de los metaanálisis se basaron en unos pocos ECA pequeños.

En otras enfermedades –como epilepsia, enfermedad inflamatoria intestinal, lesión cerebral traumática, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica– se han realizado pocos o ningún ECA

sobre el tratamiento antidepresivo para TDM comórbido²⁹⁵⁻³⁰¹, lo que se traduce en una base de evidencia escasa para las recomendaciones de tratamiento.

Muchos estudios han demostrado que las psicoterapias³⁰² –incluyendo TCC³⁰³⁻³⁰⁵, intervenciones basadas en la atención plena³⁰⁶⁻³⁰⁸, terapias centradas en la compasión^{309,310} y la terapia de resolución de problemas³¹¹– permiten tratar eficazmente el TDM en personas con enfermedades como cáncer^{307,308}, diabetes mellitus^{312,313}, enfermedades cardiovasculares³¹⁴⁻³¹⁸, infección por VIH³¹⁹, psoriasis³²⁰, esclerosis múltiple^{279,321,322}, enfermedad inflamatoria intestinal³⁰⁵, enfermedad pulmonar obstructiva crónica³²³⁻³²⁵ e insuficiencia renal³²⁶⁻³²⁸.

Independientemente del tipo de intervención, las magnitudes de efecto suelen ser bajas o moderadas³⁰⁹, y muchos estudios individuales presentan riesgo de sesgo³⁰⁹, tienen bajos tamaños de muestra y utilizan diseños de investigación heterogéneos³¹⁰. Los hallazgos relativos a las enfermedades cardiovasculares son más sólidos, sobre todo en personas con insuficiencia cardíaca. En una revisión general se concluyó que existe evidencia sólida de que la psicoterapia permite tratar el TDM en personas con cardiopatía isquémica, basándose en los hallazgos de cuatro revisiones sistemáticas³¹⁸. Del mismo modo, en una revisión general de nueve ensayos de psicoterapia, siete mostraron reducciones significativas de los síntomas de TDM, aunque dos no mantuvieron el beneficio en el seguimiento a más largo plazo³¹⁴.

La psicoterapia también puede administrarse online o por teléfono a personas con enfermedades físicas, con resultados equivalentes a la administración presencial^{303,304,322,329}, sobre todo si está guiada por un profesional clínico³⁰³. También se ha demostrado, lo que es muy importante, que estas modalidades son aceptables para personas^{330,331} que pueden tener dificultades de movilidad o accesibilidad³²².

Efecto de los tratamientos de TDM en los resultados de la enfermedad física

Además de mejorar los síntomas depresivos, la medicación antidepresiva puede tener efectos positivos sobre los resultados de las enfermedades físicas. Por ejemplo, una revisión general reciente mostró que los ISRS pueden mejorar la glucosa en ayunas/HbA1c y el dolor³³², y pueden reducir las tasas de hospitalización por arteriopatía coronaria²⁸¹. Los ECA informan que, en individuos con diabetes mellitus, el tratamiento antidepresivo mejora el control glucémico²⁹², y se asocia a menor mortalidad³³³ y a menor riesgo de infarto de miocardio³³⁴. Además, los antidepresivos mejoran la función motora y la discapacidad tras un ictus²⁹⁰, y los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson²⁸⁹.

También hay evidencia tentativa de que las psicoterapias pueden mejorar la calidad de vida relacionada con la salud física y la glucosa en ayunas/HbA1C³³², y tener un impacto positivo en los resultados físicos de personas con cardiopatía isquémica³¹⁸. Sin embargo, los resultados están limitados por la baja calidad de los ensayos, y los recientes avances en la atención médica pueden haber superado los beneficios demostrados anteriormente de la psicoterapia³¹⁸. Una revisión sistemática mostró que no estaba claro el efecto de la psicoterapia sobre la actividad de la enfermedad en personas con enfermedad inflamatoria intestinal³⁰⁵.

Una revisión sistemática centrada en personas con afecciones reumáticas informó que la TCC condujo a una reducción de la intensidad del dolor en cuatro de siete estudios, y a una reducción

significativa de la fatiga en uno de cuatro estudios³²⁹. La psicoterapia también puede conducir a un mayor compromiso con conductas relativas al estilo de vida que influyen positivamente en la salud física^{327,335}. Por ejemplo, se ha observado que la TCC mejora la adherencia a la medicación en personas en diálisis³²⁷. Sin embargo, aún no se sabe si estos cambios se traducen en una mejora de los resultados físicos³²⁷.

Efecto de los tratamientos de la enfermedad física en los resultados del TDM

Medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina e inhibidores de las citocinas pueden producir efectos positivos adicionales cuando se agregan a un antidepresivo^{179,336-339}, reduciendo los síntomas depresivos en individuos con una enfermedad física^{338,339}. Como ejemplo destacado, un reciente metaanálisis reveló que los antiinflamatorios mejoraban los síntomas depresivos con una DME de 0,64 (IC 95%: 0,40-0,88) cuando se utilizaban como complemento de los antidepresivos en el TDM, y de 0,41 (IC 95%: 0,22-0,60) cuando se utilizaban como monoterapia en personas con una enfermedad física³³⁸. Además, la adición de antiinflamatorios a los antidepresivos en TDM mejoraba las tasas de respuesta y remisión³³⁸.

Los fármacos antiinflamatorios estudiados con más frecuencia son los AINE, los inhibidores de las citocinas y las estatinas. Varios de estos medicamentos (p. ej., estatinas) se dirigen contra enfermedades físicas que son desproporcionadamente frecuentes en personas con TDM (p. ej., enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus)³⁴⁰. Los efectos antidepresivos de estos fármacos proporcionan más apoyo a los anteriormente señalados mecanismos biológicos compartidos del TDM y enfermedades físicas (p. ej., inflamación, activación del eje HPA y disfunción mitocondrial)³⁴¹.

Por otra parte, muchos tratamientos de uso común para enfermedades físicas pueden inducir síntomas depresivos como efecto secundario³⁴². Un ejemplo bien conocido es el tratamiento con interferón o IL-2, en que hasta el 80% de los individuos presenta síntomas depresivos, a menudo dominados por manifestaciones somáticas o neurovegetativas en las primeras semanas, y el 25% desarrolla un episodio depresivo mayor en 48 semanas³⁴³. El mecanismo propuesto es proinflamatorio e inmunoactivador³⁴⁴, con la administración de citocinas proinflamatorias que representa uno de los modelos humanos más sólidos de TDM³⁴⁵.

Efectos adversos y consideraciones clínicas del tratamiento

En los individuos con enfermedades físicas, es importante equilibrar los posibles efectos antidepresivos de la farmacoterapia con los posibles efectos secundarios. El perfil de efectos adversos de cualquier antidepresivo debe adaptarse al perfil sintomático y de riesgo de la enfermedad física comórbida y del individuo concreto. Los efectos adversos potenciales comprenden el aumento de peso y el riesgo relacionado de desarrollar o exacerbar la diabetes mellitus (particularmente relevante para antidepresivos tricíclicos y mirtazapina)³⁴⁶; la toxicidad cardíaca y prolongación del QTc (mayor riesgo con antidepresivos tricíclicos y menor con sertralina)^{347,348}; el impacto en el metabolismo óseo, aumentando

el riesgo de osteoporosis y fracturas (especialmente con ISRS)³⁴⁹; y las hemorragias, que aumentan aún más cuando se combinan varias clases de medicamentos (p. ej., ISRS y AINE³⁵⁰). Además, los clínicos deben tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas, que se dividen en farmacodinámicas (más frecuentes con los antidepresivos más antiguos) y farmacocinéticas (p. ej., que afectan al metabolismo hepático, ya que los antidepresivos suelen depender del metabolismo del citocromo P450)³⁵¹.

En general, el tratamiento antidepresivo del TDM comórbido con una enfermedad física se beneficiará de la atención interdisciplinaria (p. ej., conversaciones frecuentes con el médico responsable del tratamiento de la enfermedad física), la consideración de los factores relacionados con el paciente (p. ej., edad, dolor, polifarmacia y ensayos antidepresivos previos, que afectan todos ellos a la elección del fármaco antidepresivo) y la atención continuada. Por último, los ensayos de psicoterapia no han evaluado sistemáticamente los efectos adversos ni las contraindicaciones³⁵²⁻³⁵⁴. Por lo tanto, los ensayos de intervención psicoterapéutica en individuos con enfermedades físicas han informado hasta ahora de muy pocos efectos adversos, pero está indicada la supervisión clínica^{310,324}.

DIRECCIONES FUTURAS Y CONCLUSIONES

En este artículo revisa la sustancial base de evidencia que documenta que el TDM es altamente prevalente en poblaciones con diversas enfermedades físicas comunes, y viceversa. Este alto nivel de comorbilidad se traduce en peores resultados económicos y de tratamiento.

Se ha implicado una serie de mecanismos tanto en el TDM como en las enfermedades físicas comórbidas, lo que sugiere una fisiopatología compartida. Hemos analizado vías prominentes, como la inflamación, el microbioma intestinal, la función mitocondrial, la estructura y función cerebrales, y el eje HPA. Otras vías que requieren más investigación son la disfunción endotelial y autonómica, la señalización de la leptina y la insulina, y el envejecimiento biológico^{2,15}.

Los mecanismos compartidos ofrecen oportunidades de tratamiento que pueden beneficiar tanto al TDM como a las enfermedades físicas comórbidas, pero también pueden fundamentar la investigación de posibles intervenciones fuera de indicación y de estrategias de reconversión de fármacos. Por ejemplo, el tratamiento con estatinas, prescrito habitualmente para enfermedades cardiovasculares, se está probando para TDM^{355,356}. La metformina (medicamento que suele recetarse para la diabetes mellitus tipo 2) y el candesartán (bloqueador de los receptores de angiotensina II) también se están ensayando para la depresión³⁵⁷.

Asimismo, existe una serie de factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, fisiológicos, sociales y genéticos que comparten el TDM y las enfermedades físicas³⁵⁸. Las intervenciones que abordan estos factores pueden mejorar tanto los resultados psiquiátricos como los físicos. Un ejemplo es la base de evidencia en desarrollo para apoyar el uso de enfoques de estilo de vida en la atención a la salud mental. Las guías clínicas³⁵⁹ sugieren cada vez más que las intervenciones sobre el estilo de vida deberían ser un componente importante del tratamiento del TDM. De los ámbitos del estilo de vida revisados en una de estas guías³⁶⁰, las recomendaciones más firmes para el tratamiento del TDM fueron ejercicio, relajación e intervenciones basadas en el trabajo, el sueño y la atención plena. Hubo más evidencia que respalda las intervenciones dietéticas y en espacios verdes, pero menos datos

procedentes de ECA que apoyaran las intervenciones dirigidas al tabaquismo, soledad o apoyo social.

Además de la necesidad de estrategias adicionales de intervención y prevención, se necesitan nuevos modelos que aborden los retos de una atención accesible e integren las consideraciones psiquiátricas y físicas³⁶¹. Padecer TDM, así como síntomas depresivos subumbrales, que sean comórbidos con una afección de salud física, amplifica las barreras para acceder y participar en tratamientos potencialmente útiles y estrategias de autogestión¹⁶. Las necesidades de tratamiento son a menudo múltiples, diversas y crónicas, lo que ejerce presión sobre los servicios asistenciales y las familias, especialmente en países de ingresos bajos y medios, minorías culturales y lingüísticas y pueblos de las Primeras Naciones, así como en zonas rurales con escasos recursos³⁶². Se necesitan estrategias innovadoras para superar estas barreras, incorporando atención integrada a las afecciones físicas (en particular a las enfermedades cardiometabólicas) en el TDM³⁶³.

Un ejemplo es el modelo de atención colaborativa, en el que suelen participar un clínico y al menos otro profesional sanitario (a veces con el apoyo de pares o cuidadores) que se comunican entre sí y con la persona con TDM de forma estructurada y planificada, para optimizar el tratamiento y la atención^{16,61}. Las citas de contacto y seguimiento están organizadas por un coordinador central (p. ej., un gestor de casos) que promueve estrategias de autogestión (p. ej., seguimiento y gestión de los síntomas y el tratamiento, fijación de objetivos, resolución de problemas, hábitos de vida saludables y gestión del estrés)³⁶⁴. También puede hacerse hincapié en potenciar la toma de decisiones centrada en el paciente y en tener en cuenta los objetivos de recuperación más amplios de los pacientes^{16,365}. Incluir la aportación de la experiencia vivida también puede reforzar y apoyar los objetivos más amplios de la gestión centrada en la persona.

Las intervenciones de atención colaborativa han mostrado efectos positivos en personas con síntomas depresivos y enfermedad coronaria³⁶⁶, cáncer de mama³⁶⁷ y diabetes mellitus^{292,364}. Dichas intervenciones parecen ser igualmente efectivas a la hora de prestar atención al TDM en personas con y sin enfermedades físicas³⁶⁸. Sin embargo, su efecto sobre la salud física varía en función de cada enfermedad concreta^{292,369}. La puesta en práctica de intervenciones de atención colaborativa también requiere una cuidadosa consideración de los recursos de liderazgo y prestación, costes de la atención continuada y contexto cultural³⁷⁰.

Otra forma potencial de ampliar el alcance y ámbito de un tratamiento y una atención eficaces es la que proporcionan las tecnologías digitales. Las intervenciones de eSalud y mSalud (eHealth, mHealth) abarcan desde programas psicosociales intensivos multicomponentes hasta intervenciones más breves y específicas de autogestión (p. ej., dirigidas al ejercicio)^{16,371-373}. Pueden adaptarse al contexto y a las capacidades de los recursos, aunque la mayoría de los ECA se están llevando a cabo en países de ingresos altos³⁷².

Un metaanálisis de ECA de intervenciones digitales informó de un efecto moderado significativo sobre los resultados depresivos ($g=-0,37$; IC 95%: $-0,60$ a $-0,14$)³⁷¹. Los predictores clave de efectos significativos fueron un “bucle de comunicación clínico-paciente” bidireccional, sumado a la supervisión del progreso y ajuste del tratamiento, así como estrategias de autocuidado a lo largo del tiempo^{362,371}. Las intervenciones exitosas abarcaron desde las realizadas por teléfono hasta otras más complejas realizadas a través de plataformas web, destacando la adaptabilidad de los enfoques digitales³⁷¹. En esta fase, sin embargo, el número de ensayos sobre cada enfermedad física comórbida varía y los resultados son

inconsistentes^{371,372}. También es necesario prestar más atención a la escalabilidad y validación de las intervenciones digitales y a cómo pueden integrarse mejor en los servicios sanitarios^{362,372}.

En resumen, en la actualidad existe un conjunto sustancial de evidencia que documenta una patogénesis biológica y ambiental compartida entre TDM y varias enfermedades físicas. Se requieren esfuerzos adicionales para desarrollar estrategias de prevención e intervención dirigidas a estas vías compartidas. Éstas incluyen la investigación de terapias dirigidas a mecanismos biológicos solapados (p. ej., estatinas, metformina, intervenciones sobre el microbioma intestinal) y la integración de estrategias que aborden factores de riesgo como el comportamiento referido al estilo de vida (p. ej., ejercicio, dieta). Además, actualmente se requieren esfuerzos de investigación e implementación para acelerar el desarrollo y traducción de modelos de atención transdiagnósticos e interdisciplinarios que consideren tanto las presentaciones psiquiátricas como somáticas.

AGRADECIMIENTOS

M. Berk cuenta con el apoyo de becas del National Health and Medical Research Council (NHMRC) Senior Principal Research Fellowship and Leadership 3 Investigator grants (n° 1156072 y 2017131). A.J. Walker cuenta con el apoyo de una beca Trisno Family Fellowship, financiada en parte por una beca NHMRC Centres of Research Excellence grant (n° 1153607); L. Schmaal con una beca NHMRC Leadership 1 Investigator Grant (n° 2017962); L.J. Williams con una beca NHMRC Emerging Leadership Fellowship (n° 1174060); W. Marx con una beca del NHMRC Investigator Grant (n.º 2008971) y una beca de inicio de carrera de Multiple Sclerosis Research Australia; J.J. McGrath con una beca de Danish National Research Foundation; O. Plana-Ripoll por una beca de la Fundación Lundbeck (n° R345-2020-1588) y subvenciones del Independent Research Fund Denmark (n° 2066-00009B y 1030-00085B); A. O'Neil con una beca NHMRC Emerging Leader 2 Fellowship (n° 2009295), y J. Firth con una beca UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship (n° MR/T021780/1). La información complementaria sobre este estudio está disponible en https://osf.io/j53aq/?view_only=d0d1ff8d25c94ff086cc-95536ff68aa6.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrari A, Somerville A, Baxter A et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013;43:471-81.
2. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020;41:1687-96.
3. Wu Q-E, Zhou A-M, Han YP et al. Poststroke depression and risk of recurrent stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Medicine* 2019;98:e17235.
4. Krebber A, Buffart L, Kleijn G et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psycho oncology* 2014;23:121-30.
5. Scott AJ, Sharpe L, Hunt C et al. Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2017;58:973-82.
6. Boeschoten RE, Braamse AM, Beekman AT et al. Prevalence of depression and anxiety in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;372:331-41.
7. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE et al. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:58-67.

8. Leung DK, Chan WC, Spector A et al. Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2021;36:1330-44.
9. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9.
10. Pan A, Keum N, Okereke OI et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-80.
11. Wium-Andersen MK, Wium-Andersen IK, Prescott EIB et al. An attempt to explain the bidirectional association between ischaemic heart disease, stroke and depression: a cohort and meta-analytic approach. *Br J Psychiatry* 2020;217:434-41.
12. Zhang F, Rao S, Baranova A. Shared genetic liability between major depressive disorder and osteoarthritis. *Bone Joint Res* 2022;11:12-22.
13. Cai L, Bao Y, Fu X et al. Causal links between major depressive disorder and insomnia: a Mendelian randomisation study. *Gene* 2021;768:145271.
14. Cao H, Li S, Baranova A et al. Shared genetic liability between major depressive disorder and atopic diseases. *Front Immunol* 2021;12:665160.
15. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EF et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry* 2019;24:18-33.
16. Gold SM, Köhler-Forsberg O, Moss-Morris R et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:69.
17. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
18. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021;20:417-36.
19. Ho CS, Feng L, Fam J et al. Coexisting medical comorbidity and depression: multiplicative effects on health outcomes in older adults. *Int Psychogeriatr* 2014;26:1221-9.
20. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:547-59.
21. Weye N, Momen NC, Christensen MK et al. Association of specific mental disorders with premature mortality in the Danish population using alternative measurement methods. *JAMA Netw Open* 2020;3:e206646.
22. Egede LE, Walker RJ, Bishu K et al. Trends in costs of depression in adults with diabetes in the United States: Medical Expenditure Panel Survey, 2004-2011. *J Gen Intern Med* 2016;31:615-22.
23. Baumeister H, Haschke A, Munzinger M et al. Inpatient and outpatient costs in patients with coronary artery disease and mental disorders: a systematic review. *Biopsychosoc Med* 2015;9:11.
24. Welch CA, Czerwinski D, Ghimire B et al. Depression and costs of health care. *Psychosomatics* 2009;50:392-401.
25. Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001;161:1849-56.
26. Christensen MK, McGrath JJ, Momen N et al. The health care cost of comorbidity in individuals with mental disorders: a Danish register-based study. *Aust N Z J Psychiatry* 2023;57:91422.
27. 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.
28. Weye N, Santomauro DF, Agerbo E et al. Register-based metrics of years lived with disability associated with mental and substance use disorders: a register-based cohort study in Denmark. *Lancet Psychiatry* 2021;8:310-9.
29. Berk M, Berk L, Dodd S et al. The sick role, illness cognitions and outcomes in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013;146:146-9.
30. Davies NM, Holmes MV, Smith GD. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ* 2018;362:k601.
31. Lim GY, Tam WW, Lu Y et al. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. *Sci Rep* 2018;8:2861.
32. Farooqi A, Gillies C, Sathanapally H et al. A systematic review and meta-analysis to compare the prevalence of depression between people with and without type 1 and type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2022;16:1-10.
33. Feng L, Li L, Liu W et al. Prevalence of depression in myocardial infarction: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e14596.
34. Cong S, Xiang C, Zhang S et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;141:104749.
35. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2017;47:48-60.

36. Rutledge T, Reis VA, Linke SE et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1527-37.
37. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1350-69.
38. Gan Y, Gong Y, Tong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014;14:371.
39. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-74.
40. Van der Kooy K, Van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:613-26.
41. 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.
42. Tang B, Yuan S, Xiong Y et al. Major depressive disorder and cardiometabolic diseases: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020;63:1305-11.
43. Cai H, Cai B, Zhang H et al. Major depression and small vessel stroke: a Mendelian randomization analysis. *J Neurol* 2019;266:2859-66.
44. Li GH-Y, Cheung C-L, Chung AK-K et al. Evaluation of bi-directional causal association between depression and cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study. *Psychol Med* 2022;52:1765-76.
45. Cai W, Mueller C, Li YJ et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2019; 50:102-9.
46. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002;52:253-64.
47. Rao A, Zecchin R, Newton PJ et al. The prevalence and impact of depression and anxiety in cardiac rehabilitation: a longitudinal cohort study. *Eur J Prevent Cardiol* 2020;27:478-89.
48. Bauer LK, Caro MA, Beach SR et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol* 2012;109:1266-71.
49. Graham EA, Deschenes SS, Khalil MN et al. Measures of depression and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;265:224-32.
50. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2383-90.
51. Tao H, Fan S, Zhu T et al. Psychiatric disorders and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional Mendelian randomization. *Eur J Clin Invest* 2023;53:e13893.
52. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2398-403.
53. Lin EH, Katon W, Von Korff M et al. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004;27:2154-60.
54. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000;160:3278-85.
55. Richardson LK, Egede LE, Mueller M et al. Longitudinal effects of depression on glycemic control in veterans with type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30:509-14.
56. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
57. Nouwen A, Adriaanse M, van Dam K et al. Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019;36:1562-72.
58. Egede LE. Diabetes, major depression, and functional disability among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:421-8.
59. Katon WJ, Lin EH, Williams LH et al. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *J Gen Intern Med* 2010;25:423-9.
60. Cohen A. Addressing comorbidity between mental disorders and major noncommunicable diseases: background technical report to support implementation of the WHO European Mental Health Action Plan 2013-2020 and the WHO European Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2016-2025. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2017.
61. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
62. Mottillo S, Filion KB, Genest J et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
63. Moradi Y, Albatineh AN, Mahmoodi H et al. The relationship between depression and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Clin Diabetes Endocrinol* 2021;7:4.
64. Repousi N, Masana MF, Sanchez-Niubo A et al. Depression and metabolic syndrome in the older population: a review of evidence. *J Affect Disord* 2018;237:56-64.
65. Zhang M, Chen J, Yin Z et al. The association between depression and metabolic syndrome and its components: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study. *Transl Psychiatry* 2021;11:633.
66. Mannan M, Mamun A, Doi S et al. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatry* 2016;21:51-66.
67. van den Broek N, Treur JL, Larsen JK et al. Causal associations between body mass index and mental health: a Mendelian randomisation study. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:708-10.
68. Casanova F, O'Loughlin J, Martin S et al. Higher adiposity and mental health: causal inference using Mendelian randomization. *Hum Mol Genet* 2021;30:2371-82.
69. Tyrrell J, Mulugeta A, Wood AR et al. Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on depression. *Int J Epidemiol* 2019;48:834-48.
70. Speed MS, Jepsen OH, Børghlum AD et al. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization. *Transl Psychiatry* 2019;9:184.
71. Malmir H, Mirzababaei A, Moradi S et al. Metabolically healthy status and BMI in relation to depression: a systematic review of observational studies. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:1099-103.
72. Virtanen M, Ferrie JE, Akbaraly T et al. Metabolic syndrome and symptom resolution in depression: a 5-year follow-up of older adults. *J Clin Psychiatry* 2017;78:11776.
73. Lehto SM, Niskanen L, Tolmunen T et al. Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:279-83.
74. Zhu J, Fang F, Sjölander A et al. First-onset mental disorders after cancer diagnosis and cancer-specific mortality: a nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2017;28:1964-9.
75. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12:160-74.
76. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J et al. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:721-32.
77. Brandenbarg D, Maass SW, Geerse OP et al. A systematic review on the prevalence of symptoms of depression, anxiety and distress in long-term cancer survivors: implications for primary care. *Eur J Cancer Care* 2019;28:e13086.
78. Linden W, Vodermaier A, MacKenzie R et al. Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord* 2012;141:343-51.
79. Riedl D, Schuessler G. Prevalence of depression and cancer – a systematic review. *Z Psychosom Med Psychother* 2022;68:74-86.
80. Caruso R, Nanni M, Riba M et al. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta Oncol* 2017;56:146-55.
81. Riedl D, Schübler G. Factors associated with and risk factors for depression in cancer patients – A systematic literature review. *Transl Oncol* 2022;16:101328.
82. Wang Y-H, Li J-Q, Shi J-F et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2020;25:1487-99.
83. Pinquart M, Duberstein P. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40:1797-810.
84. Jia Y, Li F, Liu Y et al. Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health* 2017;149:138-48.
85. Zhu G-L, Xu C, Yang K-B et al. Causal relationship between genetically predicted depression and cancer risk: a two-sample bi-directional Mendelian randomization. *BMC Cancer* 2022;22:353.
86. Chen X, Kong J, Diao X et al. Depression and prostate cancer risk: a Mendelian randomization study. *Cancer Med* 2020;9:9160-7.

87. Lutgendorf SK, Lamkin DM, DeGeest K et al. Depressed and anxious mood and T-cell cytokine expressing populations in ovarian cancer patients. *Brain Behav Immun* 2008;22:890-900.
88. Colleoni M, Mandala M, Peruzzotti G et al. Depression and degree of acceptance of adjuvant cytotoxic drugs. *Lancet* 2000;356:1326-7.
89. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KM et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:413-20.
90. Stafford J, Chung WT, Sommerlad A et al. Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2022;37:10.1002.
91. Wang S, Mao S, Xiang D et al. Association between depression and the subsequent risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;86:186-92.
92. Invernizzi S, Simoes Loureiro I, Kandana Arachchige KG et al. Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2021;50:414-24.
93. Mulugeta A, Zhou A, King C et al. Association between major depressive disorder and multiple disease outcomes: a phenome-wide Mendelian randomisation study in the UK Biobank. *Mol Psychiatry* 2020;25:1469-76.
94. Yuan S, Tomson T, Larsson SC. Modifiable risk factors for epilepsy: a twosample Mendelian randomization study. *Brain Behav* 2021;11:e02098.
95. Harerimana NV, Liu Y, Gerasimov ES et al. Genetic evidence supporting a causal role of depression in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2022;92:2533.
96. Huang J, Zuber V, Matthews PM et al. Sleep, major depressive disorder, and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study. *Neurology* 2020;95:e1963-70.
97. Harroud A, Marrie RA, Fitzgerald KC et al. Mendelian randomization provides no evidence for a causal role in the bidirectional relationship between depression and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27:2077-84.
98. Binzer S, Jiang X, Hillert J et al. Depression and multiple sclerosis: a bidirectional Mendelian randomisation study. *Mult Scler* 2021;27:1799-802.
99. Antonaci F, Nappi G, Galli F et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12:115-25.
100. Prinsie JC, Sajobi TT, Wang M et al. Effects of depression and anxiety on quality of life in five common neurological disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;52:58-63.
101. Feng F, Cai Y, Hou Y et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;85:133-40.
102. Chen E, Sajatovic M, Liu H et al. Demographic and clinical correlates of seizure frequency: findings from the Managing Epilepsy Well Network database. *J Clin Neurol* 2018;14:206-11.
103. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:e1316-23.
104. Brendel M, Pogarell O, Xiong G et al. Depressive symptoms accelerate cognitive decline in amyloid-positive MCI patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:716-24.
105. Ashina S, Serrano D, Lipton RB et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain* 2012;13:615-24.
106. Wu Q, Liu B, Tonmoy S. Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int* 2018;29:1303-12.
107. Zhou C, Fang L, Chen Y et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018;29:1243-51.
108. He B, Lyu Q, Yin L et al. Depression and osteoporosis: a Mendelian randomization study. *Calcif Tissue Int* 2021;109:675-84.
109. Heidari ME, Irvani SSN, Dalvand P et al. Prevalence of depression in older people with hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Int J Orthop Trauma Nurs* 2021;40:100813.
110. Schweiger JU, Schweiger U, Huppe M et al. Bone density and depressive disorder: a meta-analysis. *Brain Behav* 2016;6:e00489.
111. Silverman SL, Shen W, Minshall ME et al. Prevalence of depressive symptoms in postmenopausal women with low bone mineral density and/or prevalent vertebral fracture: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) study. *J Rheumatol* 2007;34:140-4.
112. Prigge R, Wild SH, Jackson CA. Depression, diabetes, comorbid depression and diabetes and risk of all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *Diabetologia* 2022;65:1450-60.
113. 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.
114. Hockey M, Rocks T, Ruusunen A et al. Psychological distress as a risk factor for all-cause, chronic disease- and suicide-specific mortality: a prospective analysis using data from the National Health Interview Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2022;57:541-52.
115. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019;394:1827-35.
116. Plana-Ripoll O, Musliner KL, Dalsgaard S et al. Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study. *World Psychiatry* 2020;19:339-49.
117. 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.
118. 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.
119. Penninx BW. Psychiatric symptoms and cognitive impairment in "Long COVID": the relevance of immunopsychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:357-8.
120. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023;21:133-46.
121. Xu E, Xie Y, Al-Aly Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;28:2406-15.
122. Clift AK, Ranger TA, Patone M et al. Neuropsychiatric ramifications of severe COVID-19 and other severe acute respiratory infections. *JAMA Psychiatry* 2022;79:690-8.
123. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.
124. Penninx BW, Benros ME, Klein RS et al. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nat Med* 2022;28:2027-37.
125. Glantz S, Gonzalez M. Effective tobacco control is key to rapid progress in reduction of non-communicable diseases. *Lancet* 2012;379:1269-71.
126. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. *Addiction* 2011;106:1718-24.
127. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020;54:1451-62.
128. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-422.
129. Basnet S, Merikanto I, Lahti T et al. Associations of common chronic non-communicable diseases and medical conditions with sleep-related problems in a population-based health examination study. *Sleep Sci* 2016;9:249-54.
130. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009;18:148-58.
131. Fornaro M, Carvalho AF, De Prisco M et al. The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:289-303.
132. Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG. The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *Am J Med* 2005;118:330-41.
133. Firth J, Stubbs B, Teasdale SB et al. Diet as a hot topic in psychiatry: a population-scale study of nutritional intake and inflammatory potential in severe mental illness. *World Psychiatry* 2018;17:365-7.
134. Schuch F, Vancampfort D, Firth J et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2017;210:139-50.
135. Baglioni C, Nanovska S, Regen W et al. Sleep and mental disorders: a metaanalysis of polysomnographic research. *Psychol Bull* 2016;142:969.
136. 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.
137. Li J, Wang H, Li M et al. Effect of alcohol use disorders and alcohol intake on the risk of subsequent depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction* 2020;115:1224-43.
138. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.

139. Brière FN, Rohde P, Seeley JR et al. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr Psychiatry* 2014;55:526-33.
140. Grenard JL, Munjas BA, Adams JL et al. Depression and medication adherence in the treatment of chronic diseases in the United States: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2011;26:1175-82.
141. Byrne P. Premature mortality of people with severe mental illness: a renewed focus for a new era. *Ir J Psychol Med* 2023;40:74-83.
142. Højlund M, Andersen K, Ernst MT et al. Use of low-dose quetiapine increases the risk of major adverse cardiovascular events: results from a nationwide active comparator-controlled cohort study. *World Psychiatry* 2022;21:444-51.
143. Sahle BW, Reavley NJ, Li W et al. The association between adverse childhood experiences and common mental disorders and suicidality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022;31:1489-99.
144. Lovis-Schmidt A, Schilling J, Pudschun C et al. Adverse childhood experiences and physical diseases in adulthood: a summary of meta-analyses. *Traumatology* 2022; doi:10.1037/trm00 00412.
145. Nelson J, Klumparendt A, Doebler P et al. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2017;210:96104.
146. Hammen C. Risk factors for depression: an autobiographical review. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:1-28.
147. Cotter J, Drake RJ, Yung AR. Adulthood revictimization: looking beyond childhood trauma. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:368.
148. Colman RA, Widom CS. Childhood abuse and neglect and adult intimate relationships: a prospective study. *Child Abuse Negl* 2004;28:1133-51.
149. Nelson EC, Heath AC, Madden PA et al. Association between self-reported childhood sexual abuse and adverse psychosocial outcomes: results from a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:139-45.
150. Monroe SM, Anderson SF, Harkness KL. Life stress and major depression: the mysteries of recurrences. *Psychol Rev* 2019;126:791-816.
151. Buckman JEJ, Saunders R, Arundell LL et al. Life events and treatment prognosis for depression: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Affect Disord* 2022;299:298-308.
152. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:215-29.
153. Cohen S, Murphy MLM, Prather AA. Ten surprising facts about stressful life events and disease risk. *Annu Rev Psychol* 2019;70:577-97.
154. Lippard ETC, Nemeroff CB. The devastating clinical consequences of child abuse and neglect: increased disease vulnerability and poor treatment response in mood disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:20-36.
155. Watters ER, Aloe AM, Wojciak AS. Examining the associations between childhood trauma, resilience, and depression: a multivariate meta-analysis. *Trauma Violence Abuse* 2023;24:231-44.
156. Braithwaite EC, O'Connor RM, Degli-Esposti M et al. Modifiable predictors of depression following childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1162.
157. Morris AS, Hays-Grudo J. Protective and compensatory childhood experiences and their impact on adult mental health. *World Psychiatry* 2023; 22:150-1.
158. World Health Organization. A conceptual framework for action on the social determinants of health. Geneva: World Health Organization, 2010.
159. Marmot M. Social justice, epidemiology and health inequalities. *Eur J Epidemiol* 2017;32:537-46.
160. Patel V, Burns JK, Dhingra M et al. Income inequality and depression: a systematic review and meta-analysis of the association and a scoping review of mechanisms. *World Psychiatry* 2018;17:76-89.
161. Suglia SF, Appleton AA, Bleil ME et al. Timing, duration, and differential susceptibility to early life adversities and cardiovascular disease risk across the lifespan: implications for future research. *Prev Med* 2021;153:106736.
162. Aldridge RW, Story A, Hwang SW et al. Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018;391:241-50.
163. Heise L, Greene ME, Opper N et al. Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. *Lancet* 2019;393:2440-54.
164. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA et al. Understanding how discrimination can affect health. *Health Serv Res* 2019;54(Suppl. 2):1374-88.
165. Young C, Hanson C, Craig JC et al. Psychosocial factors associated with the mental health of indigenous children living in high income countries: a systematic review. *Int J Equity Health* 2017;16:153.
166. Williams DR, Etkins OS. Racism and mental health. *World Psychiatry* 2021; 20:194-5.
167. Trent M, Dooley DG, Douge J et al. The impact of racism on child and adolescent health. *Pediatrics* 2019;144:e20191765.
168. Yoshikawa H, Aber JL, Beardslee WR. The effects of poverty on the mental, emotional, and behavioral health of children and youth: implications for prevention. *Am Psychol* 2012;67:272-84.
169. Landstedt E, Almqvist YB. Intergenerational patterns of mental health problems: the role of childhood peer status position. *BMC Psychiatry* 2019;19: 286.
170. Schmitt MT, Branscombe NR, Postmes T et al. The consequences of perceived discrimination for psychological well-being: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 2014;140:921-48.
171. Castellvi P, Miranda-Mendizabal A, Pares-Badell O et al. Exposure to violence, a risk for suicide in youths and young adults. A meta-analysis of longitudinal studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:195-211.
172. Elovainio M, Hakulinen C, Pulkki-Raback L et al. Contribution of risk factors to excess mortality in isolated and lonely individuals: an analysis of data from the UK Biobank cohort study. *Lancet Public Health* 2017;2:e260-6.
173. Cheng TL, Johnson SB, Goodman E. Breaking the intergenerational cycle of disadvantage: the three generation approach. *Pediatrics* 2016;137:e20152467.
174. Gartland D, Riggs E, Muyeen S et al. What factors are associated with resilient outcomes in children exposed to social adversity? A systematic review. *BMJ Open* 2019;9:e024870.
175. Moylan S, Maes M, Wray N et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013;18:595-606.
176. Ruiz NAL, Del Ángel DS, Olgún HJ et al. Neuroprogression: the hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:2837-45.
177. Walker AJ, Kim Y, Price JB et al. Stress, inflammation, and cellular vulnerability during early stages of affective disorders: biomarker strategies and opportunities for prevention and intervention. *Front Psychiatry* 2014;5:34.
178. Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: a crosscutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013;202:243-5.
179. Salagre E, Fernandes BS, Dodd S et al. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2016;200:235-42.
180. Berk M, Dean OM, Cotton SM et al. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014;75:628-36.
181. Dean OM, Kanchanatawan B, Ashton M et al. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: a proof of concept trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:829-40.
182. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552-62.
183. Polderman TJ, Benyamin B, De Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702-9.
184. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genome-wide associations. *Stroke* 2012;43:3161-7.
185. Hyde CL, Nagle MW, Tian C et al. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent. *Nat Genet* 2016;48:1031-6.
186. Locke AE, Kahali B, Berndt SI et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015;518:197-206.
187. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16.
188. Nikpay M, Goel A, Won HH et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet* 2015;47:1121-30.
189. Hagenaars SP, Coleman JR, Choi SW et al. Genetic comorbidity between major depression and cardio-metabolic traits, stratified by age at onset of major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2020;183:309-30.
190. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet* 2018;50:668-81.
191. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018;360:eaap8757.
192. Amare AT, Schubert KO, Klingler-Hoffmann M et al. The genetic overlap between mood disorders and cardiometabolic diseases: a systematic review of genome wide and candidate gene studies. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1007.
193. Juruena MF, Bocharova M, Agustini B et al. Atypical depression and non-atypical depression: is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *J Affect Disord* 2018;233:45-67.

194. Juruena MF, Gadelrab R, Cleare AJ et al. Epigenetics: a missing link between early life stress and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;109:110231.
195. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011;73:114-26.
196. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2022;136:105625.
197. Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V et al. HPA axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2014;41:46-62.
198. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 2018;21:403-16.
199. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:617-26.
200. Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Mol Psychiatry* 2020;25:1130-40.
201. Vian J, Pereira C, Chavarria V et al. The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med* 2017;15:144.
202. Heck AL, Handa RJ. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis' response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:45-58.
203. Berk M, Williams LJ, Jacka FN et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
204. Felger JC, Miller AH. Identifying immunophenotypes of inflammation in depression: dismantling the monolith. *Biol Psychiatry* 2020;88:136-8.
205. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G et al. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;49:1958-70.
206. Kohler CA, Freitas TH, Maes M et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373-87.
207. Leighton SP, Nerurkar L, Krishnadas R et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2018;23:48-58.
208. Teixeira AL, Martins LB, Berk M et al. Severe psychiatric disorders and general medical comorbidities: inflammation-related mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Sci* 2022;136:1257-80.
209. Miller AH. Beyond depression: the expanding role of inflammation in psychiatric disorders. *World Psychiatry* 2020;19:108-9.
210. Halaris A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;31:45-70.
211. Walker AJ, Kim Y, Borissiouk I et al. Statins: neurobiological underpinnings and mechanisms in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;128:693-708.
212. Maes M, Carvalho AF. The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in depression and bipolar disorder. *Mol Neurobiol* 2018;55:8885903.
213. Tylee DS, Lee YK, Wendt FR et al. An atlas of genetic correlations and genetically informed associations linking psychiatric and immune-related phenotypes. *JAMA Psychiatry* 2022;79:667-76.
214. Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression. *Brain Behav Immun* 2018;69:28-34.
215. Slyepchenko A, Maes M, Köhler CA et al. T helper 17 cells may drive neuroprogression in major depressive disorder: proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:83-100.
216. Giménez-Palomo A, Dodd S, Anmella G et al. The role of mitochondria in mood disorders: from physiology to pathophysiology and to treatment. *Front Psychiatry* 2021;12:977.
217. Kim J-A, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res* 2008;102:401-14.
218. Stamerra CA, Di Giosia P, Giorgini P et al. Mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease: pathophysiology and emerging therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:9530007.
219. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006;443:787-95.
220. Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current understanding of the pivotal role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases and senescence. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:905072.
221. Karabatsiakis A, Böck C, Salinas-Manrique J et al. Mitochondrial respiration in peripheral blood mononuclear cells correlates with depressive symptoms and severity of major depression. *Transl Psychiatry* 2014;4:e397.
222. Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:610-8.
223. Rezin GT, Cardoso MR, Gonçalves CL et al. Inhibition of mitochondrial respiratory chain in brain of rats subjected to an experimental model of depression. *Neurochem Int* 2008;53:395-400.
224. Kennedy SH, Evans KR, Krüger S et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:899-905.
225. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:8416763.
226. Mandal PK, Gaur S, Roy RG et al. Schizophrenia, bipolar and major depressive disorders: overview of clinical features, neurotransmitter alterations, pharmacological interventions, and impact of oxidative stress in the disease process. *ACS Chem Neurosci* 2022;13:2784-802.
227. Zullo A, Guida R, Sciarillo R et al. Redox homeostasis in cardiovascular disease: the role of mitochondrial sirtuins. *Front Endocrinol* 2022;13:858330.
228. Scaini G, Mason BL, Diaz AP et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: does inflammation play a role? *Mol Psychiatry* 2022;27:1095-102.
229. Diao RY, Gustafsson ÅB. Mitochondrial quality surveillance: mitophagy in cardiovascular health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2022;322:C218-30.
230. Fivenson EM, Laustrup S, Sun N et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging. *Neurochem Int* 2017;109:202-9.
231. Li A, Gao M, Liu B et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Cell Death Dis* 2022;13:444.
232. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2022;27:1920-35.
233. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev* 2019;99:1877-2013.
234. Blachier F, Mariotti F, Huneau J-F et al. Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids* 2007;33:547-62.
235. Sun L, Ma L, Ma Y et al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein Cell* 2018;9:397-403.
236. Morris G, Fernandes BS, Puri BK et al. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:924-48.
237. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:392.
238. Stevens BR, Goel R, Seungbum K et al. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* 2018;67:1555-7.
239. Ahmad AF, Dwivedi G, O'Gara F et al. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;317:H923-38.
240. Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health – pathophysiology and therapeutic strategies. *Gastroenterology* 2021;160:573-99.
241. Contaldo M, Itró A, Lajolo C et al. Overview on osteoporosis, periodontitis and oral dysbiosis: the emerging role of oral microbiota. *Appl Sci* 2020;10:6000.
242. Jungbauer G, Stahli A, Zhu X et al. Periodontal microorganisms and Alzheimer disease – A causative relationship? *Periodontol* 2000 2022;89:59-82.
243. Rabot S, Membrez M, Bruneau A et al. Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J* 2010;24:4948-59.
244. Cho I, Yamanishi S, Cox L et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012;488:621-6.
245. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241214.
246. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
247. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129:4050-7.
248. Scott AJ, Alexander JL, Merrifield CA et al. International Cancer Microbiome Consortium consensus statement on the role of the human microbiome in carcinogenesis. *Gut* 2019;68:1624.
249. Padmanabhan JL, Cooke D, Joutsa J et al. A human depression circuit derived from focal brain lesions. *Biol Psychiatry* 2019;86:749-58.

250. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2016;21:806-12.
251. Schmaal L, Hibar D, Sämann PG et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2017;22:900-9.
252. Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry* 2015;72:603-11.
253. Duric V, Clayton S, Leong ML et al. Comorbidity factors and brain mechanisms linking chronic stress and systemic illness. *Neural Plast* 2016;2016:5460732.
254. Bertson GG, Khalsa SS. Neural circuits of interoception. *Trends Neurosci* 2021;44:17-28.
255. Polityńska B, Pokorska O, Wojtkiewicz AM et al. Is depression the missing link between inflammatory mediators and cancer? *Pharmacol Ther* 2022;240:108293.
256. Fraile-Martinez O, Alvarez-Mon MA, Garcia-Montero C et al. Understanding the basis of major depressive disorder in oncological patients: biological links, clinical management, challenges, and lifestyle medicine. *Front Oncol* 2022;12:956923.
257. Sen ZD, Danyeli LV, Woelfer M et al. Linking atypical depression and insulin resistance-related disorders via low-grade chronic inflammation: integrating the phenotypic, molecular and neuroanatomical dimensions. *Brain Behav Immun* 2021;93:335-52.
258. Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:609-25.
259. Felger JC. The role of dopamine in inflammation-associated depression: mechanisms and therapeutic implications. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;31:199-219.
260. Khanh DV, Choi Y-H, Moh SH et al. Leptin and insulin signaling in dopaminergic neurons: relationship between energy balance and reward system. *Front Psychol* 2014;5:846.
261. Ng TH, Alloy LB, Smith DV. Meta-analysis of reward processing in major depressive disorder reveals distinct abnormalities within the reward circuit. *Transl Psychiatry* 2019;9:293.
262. Syan SK, McIntyre-Wood C, Minuzzi L et al. Dysregulated resting state functional connectivity and obesity: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:270-92.
263. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR et al. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2019;39:3159.
264. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-66.
265. Iseger TA, van Bueren NE, Kenemans JL et al. A frontal-vagal network theory for major depressive disorder: implications for optimizing neuromodulation techniques. *Brain Stimul* 2020;13:1-9.
266. Weerasinghe-Mudiyanselage PD, Ang MJ, Kang S et al. Structural plasticity of the hippocampus in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23:3349.
267. Morris G, Berk M, Puri BK. A comparison of neuroimaging abnormalities in multiple sclerosis, major depression and chronic fatigue syndrome (myalgic encephalomyelitis): is there a common cause? *Mol Neurobiol* 2018;55:3592-609.
268. Alosco ML, Hayes SM. Structural brain alterations in heart failure: a review of the literature and implications for risk of Alzheimer's disease. *Heart Fail Rev* 2015;20:561-71.
269. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB et al. Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Am J Psychiatry* 2020;177:422-34.
270. Sha Z, Xia M, Lin Q et al. Meta-connectomic analysis reveals commonly disrupted functional architectures in network modules and connectors across brain disorders. *Cereb Cortex* 2018;28:4179-94.
271. Crossley NA, Mechelli A, Scott J et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 2014;137:238295.
272. Lloyd-Williams M. Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminally ill cancer patient. *Postgrad Med J* 2000;76:555-8.
273. Katon WJ, Simon G, Russo J et al. Quality of depression care in a population-based sample of patients with diabetes and major depression. *Med Care* 2004;42:1222-9.
274. Jones S, Howard L, Thornicroft G. 'Diagnostic overshadowing': worse physical health care for people with mental illness. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:169-71.
275. Kampling H, Baumeister H, Bengel J et al. Prevention of depression in adults with long-term physical conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD011246.
276. Cuijpers P, Pineda BS, Quero S et al. Psychological interventions to prevent the onset of depressive disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2021;83:101955.
277. Zahid J, Grummedal O, Madsen M et al. Prevention of depression in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2020;120:11323.
278. Pols A, Adriannse M, van Tulder M et al. Two-year effectiveness of a stepped-care depression prevention intervention and predictors of incident depression in primary care patients with diabetes type 2 and/or coronary heart disease and subthreshold depression: data from the Step-Dep cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018;8:eo20412.
279. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;5:12-26.
280. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2017;23:425-34.
281. Tully PJ, Ang SY, Lee EJ et al. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;12:CD008012.
282. Ostuzzi G, Turrini G, Gastaldon C et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2019;34:65-75.
283. Rayner L, Price A, Evans A et al. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3:CD007503.
284. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:914-23.
285. Taylor D, Meader N, Bird V et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. *Br J Psychiatry* 2011;198:179-88.
286. Ostuzzi G, Benda L, Costa E et al. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2015;41:714-24.
287. 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.
288. Zhou W, Zhang Y, Meng H et al. Efficacy and safety of newer-generation antidepressants for patients with myocardial infarction and depression: a meta-analysis. *Chin J Evid Based Med* 2018;18:715-20.
289. Mills KA, Greene MC, Dezube R et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33:642-51.
290. Su D, Zhang Y, Wang A et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors on promoting motor recovery after stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Neurother* 2021;21:1179-89.
291. Feng R, Wang P, Gao C et al. Effect of sertraline in the treatment and prevention of poststroke depression: a meta-analysis. *Medicine* 2018;97:e13453.
292. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Brain Behav* 2021;11:e01981.
293. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S et al. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD011006.
294. Eshun-Wilson I, Siegfried N, Akena DH et al. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD008525.
295. Maguire MJ, Marson AG, Nevitt SJ. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD010682.
296. Palmer SC, Natale P, Ruospo M et al. Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD004541.
297. Mikocka-Walus A, Prady SL, Pollok J et al. Adjuvant therapy with antidepressants for the management of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD012680.
298. Pollok J, Van Agteren JEM, Carson-Chahhoud KV. Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD012346.
299. Zhuang J, Wang X, Xu L et al. Antidepressants for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008575.

300. Beedham W, Belli A, Ingaralingam S et al. The management of depression following traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis. *Brain Inj* 2020;34:1287-304.
301. Tran L, Sharrad K, Kopsaftis Z et al. Pharmacological interventions for the treatment of psychological distress in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2021;58:759-69.
302. Miguel C, Karyotaki E, Ciharova M et al. Psychotherapy for comorbid depression and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2023;53:2503-13.
303. Mehta S, Peynenburg VA, Hadjistavropoulos HD. Internet-delivered cognitive behaviour therapy for chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis. *J Behav Med* 2019;42:169-87.
304. Cojocar C, Popa C, Suci N et al. The efficacy of cognitive-behavioral therapy for treating major depressive disorder comorbid with chronic disease. *Acta Mariseiensis Seria Medica* 2021;67:12-5.
305. Chen J, Chen X, Sun Y et al. The physiological and psychological effects of cognitive behavior therapy on patients with inflammatory bowel disease before COVID-19: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2021;21:469.
306. Long J, Briggs M, Astin F. Overview of systematic reviews of mindfulness meditation-based interventions for people with long-term conditions. *Adv Mind Body Med* 2017;31:26-36.
307. Piet J, Würtzen H, Zachariae R. The effect of mindfulness-based therapy on symptoms of anxiety and depression in adult cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:1007-20.
308. Cillessen L, Johannsen M, Speckens AEM et al. Mindfulness-based interventions for psychological and physical health outcomes in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology* 2019;28:2257-69.
309. Kilic A, Hudson J, McCracken LM et al. A systematic review of the effectiveness of self-compassion-related interventions for individuals with chronic physical health conditions. *Behav Ther* 2021;52:607-25.
310. Austin J, Drossaert C, Schroevers M et al. Compassion-based interventions for people with long-term physical conditions: a mixed methods systematic review. *Psychol Health* 2020;36:16-42.
311. Frost R, Bauernfreund Y, Walters K. Non-pharmacological interventions for depression/anxiety in older adults with physical comorbidities affecting functioning: systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr* 2019; 31:1121-36.
312. Rustad JK, Musselman DL, Nemeroff CB. The relationship of depression and diabetes: pathophysiological and treatment implications. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1276-86.
313. Racaru S, Sturt J, Celik A. The effects of psychological interventions on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Manag Nurs* 2021;22:302-11.
314. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e018686.
315. Thombs B, de Jonge P, Coyne J et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care. *JAMA* 2008;300:2161-71.
316. Berkman L, Blumenthal J, Burg M et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
317. Freedland K, Carney R, Rich M et al. Cognitive behavior therapy for depression and self-care in heart failure patients. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1773-82.
318. Biondi-Zoccai G, Mazza M, Roeber L et al. Evidence-based psychotherapy in ischemic heart disease: umbrella review and updated meta-analysis. In: Roncella A, Pristipino C (eds). *Psychotherapy for ischemic heart disease*. Cham: Springer, 2016:131-58.
319. Van Luenen S, Garnefski N, Spinhoven P et al. The benefits of psychosocial interventions for mental health in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav* 2018;22:9-42.
320. Sijercic I, Ennis N, Monson CM. A systematic review of cognitive and behavioral treatments for individuals with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2020; 31:631-8.
321. Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: is one approach for its management enough? *Mult Scler Relat Disord* 2021;51:102904.
322. Ratajska A, Zurawski J, Healy B et al. Computerized cognitive behavioral therapy for treating depression in multiple sclerosis: a narrative review of current findings and future directions. *Int J MS Care* 2019;21:113-23.
323. Coventry PA, Gellatly JL. Improving outcomes for COPD patients with mild-to-moderate anxiety and depression: a systematic review of cognitive behavioural therapy. *Br J Health Psychol* 2008;13:381-400.
324. Fritzsche A, Clamor A, von Leupoldt A. Effects of medical and psychological treatment of depression in patients with COPD – a review. *Respir Med* 2011;105:1422-33.
325. Zhang X, Yin C, Tian W et al. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Respir J* 2020;14:891-900.
326. Nadort E, Schouten RW, Witte SHS et al. Treatment of current depressive symptoms in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;67:26-34.
327. Cukor D, Ver Halen N, Asher D et al. Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:196-206.
328. Ahmad Othman A, Wan Jaafar WM, Zainuddin ZN et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy on depression among haemodialysis patients: a systematic review of literature. *Cogent Psychol* 2020;7:1.
329. Terpstra J, van der Vaart R, Ding J et al. Guided internet-based cognitive behavioral therapy for patients with rheumatic conditions: a systematic review. *Internet Interv* 2021;26:100444.
330. Treanor CJ, Kouvonon A, Lallukka T et al. Acceptability of computerized cognitive behavioral therapy for adults: umbrella review. *JMIR Ment Health* 2021;8:e23091.
331. Alberts N, Hadjistavropoulos HD, Titov N et al. Patient and provider perceptions of internet-delivered cognitive behavior therapy for recent cancer survivors. *Support Care Cancer* 2018;26:597-603.
332. Croatto G, Vancampfort D, Miola A et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: an umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. *Mol Psychiatry* 2023;28:369-90.
333. Chen HM, Yang YH, Chen KJ et al. Antidepressants reduced risk of mortality in patients with diabetes mellitus: a population-based cohort study in Taiwan. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:4619-25.
334. Chen AC, Huang KL, Chen HM et al. Antidepressants and the risk of myocardial infarction among patients with diabetes: a population-based cohort study. *J Affect Disord* 2021;294:109-14.
335. Glozier N, Christensen J, Naismith S et al. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. *PLoS One* 2013;8:e59139.
336. Kessing LV, Rytgaard HC, Gerds TA et al. New drug candidates for depression – a nationwide population-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139: 68-77.
337. Kohler O, Gasse C, Petersen L et al. The effect of concomitant treatment with SSRIs and statins: a population-based study. *Am J Psychiatry* 2016;173:807-15.
338. Kohler-Forsberg O, Lydholm CN, Hjorthoj C et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:404-19.
339. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry* 2018;23:335-43.
340. Köhler-Forsberg O, Otte C, Gold SM et al. Statins in the treatment of depression: hype or hope? *Pharmacol Ther* 2020;215:107625.
341. Marrie RA, Bernstein CN. Psychiatric comorbidity in immune-mediated inflammatory diseases. *World Psychiatry* 2021;20:298-9.
342. Qato DM, Ozenberger K, Olsson M. Prevalence of prescription medications with depression as a potential adverse effect among adults in the United States. *JAMA* 2018;319:2289-98.
343. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1128-38.
344. Kovacs D, Kovacs P, Eszlari N et al. Psychological side effects of immune therapies: symptoms and pathomechanism. *Curr Opin Pharmacol* 2016;29:97-103.
345. DellaGioia N, Hannestad J. A critical review of human endotoxin administration as an experimental paradigm of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:130-43.
346. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363-70.
347. Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:434-42.
348. Beach SR, Kostis WJ, Celano CM et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry* 2014;75: e441-9.

349. Williams LJ, Berk M, Hodge JM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2018;103:125-30.
350. de Abajo FJ, Garcia-Rodriguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:795-803.
351. Bahar MA, Kamp J, Borgsteede SD et al. The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2704-15.
352. Klatter R, Strauss B, Fluckiger C et al. Defining and assessing adverse events and harmful effects in psychotherapy study protocols: a systematic review. *Psychotherapy* 2023;60:130-48.
353. Wong S, Chan J, Zhang D et al. The safety of mindfulness-based interventions: a systematic review of randomized controlled trials. *Mindfulness* 2018; 9:1344-57.
354. Berk M, Parker G. The elephant on the couch: side-effects of psychotherapy. *Aust N Z J Psychiatry* 2009;43:787-94.
355. De Giorgi R, Rizzo Pesci N, Quinton A et al. Statins in depression: an evidencebased overview of mechanisms and clinical studies. *Front Psychiatry* 2021;12:702617.
356. Otte C, Chae WR, Nowacki J et al. Simvastatin add-on to escitalopram in patients with comorbid obesity and major depression (SIMCODE): study protocol of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e040119.
357. El Massry M, Alaeddine LM, Ali L et al. Metformin: a growing journey from glycemic control to the treatment of Alzheimer's disease and depression. *Curr Med Chem* 2021;28:2328-45.
358. Domschke K. Prevention in psychiatry: a role for epigenetics? *World Psychiatry* 2021;20:227-8.
359. Malhi GS, Bell E, Bassett D et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:7-117.
360. Marx W, Manger SH, Blencowe M et al. Clinical guidelines for the use of lifestyle-based mental health care in major depressive disorder: World Federation of Societies for Biological Psychiatry (WFSBP) and Australasian Society of Lifestyle Medicine (ASLM) taskforce. *World J Biol Psychiatry* 2023;24:333-86.
361. 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.
362. Shah A, Hussain-Shamsy N, Strudwick G et al. Digital health interventions for depression and anxiety among people with chronic conditions: scoping review. *J Med Internet Res* 2022;24:e38030.
363. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
364. Wang Y, Hu M, Zhu D et al. Effectiveness of collaborative care for depression and HbA1c in patients with depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Integr Care* 2022;22:12.
365. Ali MK, Chwastiak L, Poongothai S et al. Effect of a collaborative care model on depressive symptoms and glycated hemoglobin, blood pressure, and serum cholesterol among patients with depression and diabetes in India: the INDEPENDENT randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:651-62.
366. Tully PJ, Baumeister H. Collaborative care for comorbid depression and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5:e009128.
367. Li M, Kennedy EB, Byrne N et al. Systematic review and meta-analysis of collaborative care interventions for depression in patients with cancer. *Psychooncology* 2017;26:573-87.
368. Panagioti M, Bower P, Kontopantelis E et al. Association between chronic physical conditions and the effectiveness of collaborative care for depression: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:978-89.
369. Castelijns H, Eijlsbroek V, Cees AT et al. Illness burden and physical outcomes associated with collaborative care in patients with comorbid depressive disorder in chronic medical conditions: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2018;50:1-14.
370. Tuudah E, Foye U, Donetto S et al. Non-pharmacological integrated interventions for adults targeting type 2 diabetes and mental health comorbidity: a mixed-methods systematic review. *Int J Integr Care* 2022;22:27.
371. Maisto M, Diana B, Di Tella S et al. Digital interventions for psychological comorbidities in chronic diseases – a systematic review. *J Pers Med* 2021;11:30.
372. White V, Linardon J, Stone J et al. Online psychological interventions to reduce symptoms of depression, anxiety, and general distress in those with chronic health conditions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2022;52:548-73.
373. 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.

DOI:10.1002/wps.21110

Atención comunitaria a personas con enfermedad mental: desafíos emergentes en la década de 2020 y consiguientes recomendaciones

Los últimos años del siglo XX y primeros del XXI –coincidiendo con la desinstitucionalización y el cambio hacia la gestión de los problemas de salud mental fuera de los hospitales– se han caracterizado por varias tendencias socioeconómicas de gran importancia para las estrategias de atención comunitaria en salud mental^{1,2}.

La urbanización desenfrenada es una de estas tendencias. Todas las predicciones coinciden en que al menos el 60% de la población mundial vivirá en ciudades en el año 2050. La urbanización tiene muchos efectos positivos, pero también afecta a la noción de comunidad. La creciente densidad de población, unida a la falta de vínculos o relaciones entre vecinos, reduce su tolerancia ante comportamientos que antes no se consideraban molestos.

Otra tendencia relevante para la psiquiatría comunitaria es la mercantilización, es decir, la tendencia a medirlo todo en términos financieros de pérdidas y ganancias. La conversión de la asistencia sanitaria, que ha pasado de ser una obligación ética de la sociedad a ser una oportunidad económica, ha conducido a un aumento de las instituciones sanitarias y otros servicios de propiedad privada. También está provocando una negligencia en la atención a los pobres y desempleados. Los centros asistenciales privados atraen a los mejores especialistas ofreciéndoles salarios elevados, lo que deja a los servicios sanitarios gubernamentales con menos posibilidades de contratar al mejor personal. Asimismo, dificulta la organización de la asistencia sanitaria en la comunidad.

El enorme desarrollo de las redes sociales también está contribuyendo a la obsolescencia del concepto de comunidades definidas geográficamente. Al mismo tiempo, los pobres, ancianos y otras personas que no utilizan las redes sociales se están separando cada vez más de los que sí lo hacen, aunque vivan en la misma localidad o cerca de los que tienen acceso a las herramientas de la era de internet y las habilidades para utilizarlas.

La evolución de los países de ingresos bajos y medios debería ser un motivo aún mayor de preocupación. En muchos países, los ricos se han retirado a recintos cerrados, a veces protegidos por alambradas de espino del resto de la población. El hecho de que vivan en la misma zona geográfica rara vez hace que estén interesados o dispuestos a ayudar a los demás. Los que componen la clase media y los pobres viven cada vez más a menudo en viviendas de gran altura, lo que hace que el contacto y la ayuda mutua sean menos probables o imposibles. Los pobres de las favelas y otras formas de chabolas de barrios marginales tienen más contacto y a menudo se ayudan mutuamente –las condiciones en que viven hacen que esto sea necesario, no necesariamente deseado.

La desaparición de la comunidad definida como un grupo de personas que se conocen y se ayudan mutuamente ha conducido a la sustitución de la noción de *asistencia comunitaria* por la de *asistencia en la comunidad*, lo que significa que la asistencia se presta fuera de un hospital u otro centro con pacientes ingresados y no en colaboración con las personas que viven junto a la persona que padece una enfermedad. Las únicas personas de la “comunidad” son los miembros de la familia de la persona que no se encuentra bien y, más raramente, los amigos de esa persona.

La mayoría de personas con formas más graves de enfermedad mental (a menos que sean ricas y recurran a instituciones privadas)

se quedan en el entorno en el que vivían antes de que empezara la enfermedad. Suelen estar a cargo de sus familias, para las que la responsabilidad de proporcionarles cuidados puede ser una enorme carga y un obstáculo para dar educación a los hijos o llevar una vida de calidad aceptable. Por ello, se ha hecho necesario reexaminar los principios de atención definidos en los últimos años del siglo XX³, y elaborar planes que ayuden a las personas que padecen enfermedades mentales y a sus familias u otras personas que les prestan cuidados.

En mi opinión, las siguientes medidas –en parte recomendadas por las autoridades y expertos sanitarios y por los representantes de las familias y otros cuidadores– deberán introducirse sin más demora:

- El psiquiatra en ejercicio, en colaboración con los familiares (y otros cuidadores), trabajadores sociales y personas que han padecido una enfermedad mental, debe definir: a) cuáles son las necesidades básicas de una persona que ha padecido una enfermedad mental y está a punto de ser dada de alta de un centro de tratamiento, y b) cuáles son los mínimos recursos que debe tener una familia u otro cuidador si la persona que padece una enfermedad mental o sus secuelas debe recibir cuidados en su domicilio.
- La familia u otro cuidador deben recibir apoyo económico y de otro tipo (por ejemplo, visitas domiciliarias periódicas de una enfermera), necesario para que el tratamiento y los cuidados continuados en casa sean posibles y tengan éxito.
- Los trabajadores sociales o enfermeras-visitadoras deberían responsabilizarse de un determinado número de familias (cuántas dependerá de la geografía y de las posibilidades de transporte) a las que deberían visitar regularmente. Durante su visita a estas familias, deberían ofrecer ayuda en las tareas que puedan superar las capacidades de los cuidadores, así como supervisar y apoyar a la persona con enfermedad mental.
- El personal de los equipos que vayan a prestar atención ambulatoria a personas que hayan padecido o padezcan una enfermedad mental debería recibir una formación centrada en el trabajo con enfermos mentales en su domicilio. Esta formación debería ser impartida por psiquiatras y por cuidadores y personas que hayan padecido una enfermedad mental.
- El centro que coordine la atención de salud mental debe establecer vínculos con otros servicios sociales de la zona que vaya a cubrir, y el personal de estos servicios deberá ser invitado a participar en la formación de los trabajadores sobre el terreno.
- A los compañeros dispuestos a ayudar a las personas que sufren un trastorno mental, o que lo hicieron en el pasado, se les debe ofrecer formación en cuestiones relevantes para su prestación de apoyo a las personas en dificultades. También se les debería ofrecer una recompensa económica por su trabajo.
- Los psiquiatras que vayan a participar en la red de atención de salud mental deberían, además de su formación en psiquiatría clínica, pasar un periodo de tiempo definido trabajando en el centro que organiza la atención para una zona geográfica y en los servicios establecidos fuera de esa instalación. Esto debería permitirles decidir si estarían dispuestos a trabajar en este tipo de servicios.

- El equipo que coordina los servicios en una zona geográficamente definida debe vigilar atentamente los signos de agotamiento del personal y prever las medidas que se pueden tomar para reducirlo.
- Es posible que algunas de las personas que fueron dadas de alta de un centro que proporciona atención de salud mental experimenten otro episodio de enfermedad. La gestión de este nuevo brote de enfermedad debe realizarse en el mismo centro que proporcionó la atención en primera instancia, teniendo en cuenta las directrices anticipadas que todas las personas que recibieron tratamiento en el centro tendrán que presentar al ser dadas de alta.
- Se espera que el tratamiento en el centro y posteriormente se atenga a las normas que garantizan la protección de los derechos humanos de la persona en tratamiento y de sus cuidadores.

Las sugerencias aquí expuestas pueden requerir una reorganización significativa de los servicios y una inversión en la formación del personal que prestará los cuidados, de las personas que padecen enfermedades mentales y sus cuidadores. También está claro que es necesario dotar a los servicios con recursos financieros de los

que actualmente se carece en la mayor parte del mundo. Puede que esto se considere o se declare imposible en la actualidad; si tal es el caso, habrá que darse cuenta de que es extremadamente improbable que jugar con las disposiciones sin la provisión de recursos adicionales produzca una solución a la crisis actual de la atención comunitaria para personas con enfermedades mentales, sus familias y otros cuidadores.

Norman Sartorius

Association for the Improvement of Mental Health Programmes, Geneva, Switzerland

1. Sartorius N. In: Lemoine P, Cyrulnik B (eds). *Pour une nouvelle psychiatrie*. Paris: Odile Jacob, 2023:79-99.
2. Sartorius N. *Lancet Psychiatry* 2014;1:170-1.
3. Thornicroft G, Deb T, Henderson C. *World Psychiatry* 2016;15:276-86.

DOI:10.1002/wps.21112

(Sartorius N. Community care for people with mental illness: challenges emerging in the 2020s and consequent recommendations. World Psychiatry 2023;22:388-389)

Psicoeducación familiar en las fases iniciales de los trastornos psicóticos y del estado de ánimo

Cuando se combina con la farmacoterapia, la psicoeducación familiar y el entrenamiento de habilidades son estrategias clave para prevenir, retrasar o minimizar la gravedad de los episodios de enfermedad en los principales trastornos psiquiátricos¹⁻³. Los altos niveles de emoción expresada –indicados por comentarios críticos, hostilidad y/o excesiva implicación emocional por parte de los cuidadores– se asocian a altas tasas de recidiva en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. Estas actitudes familiares pueden volverse más negativas y fijas a medida que evolucionan los trastornos⁴.

Al principio de la trayectoria de la enfermedad, existe una ventana de oportunidad para la prevención o reducción de la discapacidad en jóvenes. Durante este intervalo, pacientes y padres suelen estar más abiertos al enfoque colaborativo de la psicoeducación, en el que examinan su pensamiento y comportamiento en relación con los demás. Sin embargo, las intervenciones psicoeducativas familiares nunca han “salido completamente del taller”. Pocos profesionales han recibido formación en estos métodos. Cuando se ofrece algún tipo de psicoeducación, suele ser en forma de grupos de apoyo no estructurados o de conferencias didácticas enlatadas. Además, los grupos de apoyo tienen un alcance limitado: en una encuesta realizada en 2017 a 2.395 pacientes y cuidadores de la Alianza de Apoyo a la Depresión y la Bipolaridad, una organización de apoyo con sede en EE.UU., el 87% de las personas con trastorno bipolar tomaban medicación, pero solo el 10% asistía a grupos de apoyo⁵.

Cuando adolescentes o jóvenes experimentan por primera vez síntomas de trastornos del estado de ánimo o psicóticos, tanto ellos como sus familias se sienten comprensiblemente confusos sobre lo que está ocurriendo. Los padres tienen preguntas básicas sobre el diagnóstico, la evolución probable de los síntomas con el tiempo y qué tratamientos tienen probabilidades de éxito. Por desgracia, muchos profesionales clínicos se limitan a proporcionar información didáctica de memoria, en lugar de ayudar a la familia y al paciente a gestionar los complejos retos de una nueva enfermedad.

¿Qué estrategias psicoeducativas ayudan a implicar a familias y pacientes en estas etapas del desarrollo de la enfermedad? Con-

sideremos un varón de 18 años, Zak, que ha sufrido un episodio maníaco agudo que ha requerido hospitalización. El padre de Zak es capaz de describir los síntomas prodrómicos previos a su ingreso (p. ej., habla rápida, estado de ánimo irritable), pero cree que su hijo tiene esquizofrenia. Su madre cree que está deprimido. Zak piensa que no le pasa nada. Un clínico familiar psicoeducativo empezará proporcionando material factual: los síntomas clave de la manía y en qué se diferencian de un episodio psicótico o del comportamiento normal de un adolescente. El profesional clínico personalizará esta información animando a Zak a que describa la evolución de sus síntomas y a los padres a que aporten sus observaciones. Se identifica al paciente como el “experto en la enfermedad”, porque “puede educarnos sobre lo que ha pasado y lo que podría ayudarlo a recuperarse”. Cuando su posición en la familia se eleva de este modo, los jóvenes son más capaces de hacer frente a los comentarios bien intencionados pero a menudo intrusivos o críticos de sus familiares.

Dando un paso más, el clínico animará a los padres y a su hijo a explorar la aplicación práctica del diagnóstico de Zak: ¿cuáles podrían ser los primeros signos de advertencia de nuevos episodios maníacos o depresivos? Un gráfico del estado de ánimo en papel u online⁶, cumplimentado diariamente por Zak y sus padres, ayudará a la familia a familiarizarse con sus patrones de cambios de humor. Se abordarán las atribuciones de los padres sobre las causas de estas fluctuaciones (p. ej., “Tiene un trastorno del estado de ánimo de base biológica” frente a “Es un vago”). El clínico cuestionará con delicadeza a los padres la utilidad de determinadas creencias, especialmente las que los llevan a ser más duros o a esperar un nivel de funcionamiento irrealmente alto en su hijo.

De forma similar, las familias necesitan ayuda para localizar y evaluar las ventajas y desventajas de las opciones terapéuticas. Pueden sentirse confusos al decidir la intensidad (p. ej., terapia individual semanal vs. hospitalización parcial) o el tipo de atención (p. ej., farmacoterapia, psicoterapia o grupos de apoyo). Los padres pueden no estar de acuerdo sobre la necesidad de medicación o, si lo están, pueden no estar de acuerdo en qué tipo o dosis se necesita.

Pueden requerir orientación para defender al niño dentro del sistema escolar. Los hermanos pueden estar confusos en cuanto a su papel a la hora de ayudar a su hermano o hermana enfermo (o, como mínimo, sobre cómo no desencadenar más síntomas).

Un conjunto diferente de preguntas puede atormentar a los jóvenes afectados durante este periodo. Estas cuestiones giran en torno a cómo afectará la enfermedad a sus relaciones o actividades con sus compañeros y en la escuela, o incluso a cómo ha cambiado su identidad a causa de la enfermedad. Pueden expresar un resentimiento considerable hacia sus padres por reaccionar aparentemente de forma exagerada ante síntomas menores o por insistir en un estilo de vida reglamentado. Estas cuestiones pueden entremezclarse con la lucha de los jóvenes por su autonomía. El tratamiento psiquiátrico puede llegar a simbolizar el último bastión del control de sus padres sobre ellos, viéndose al psiquiatra como un agente de los padres.

Un componente clave de la psicoeducación es el plan de prevención de recaídas. El paciente y los padres hacen una lista de los primeros signos de alerta de episodios y de factores estresantes pasados –mayores o menores– que parecen haber desencadenado esos episodios (p. ej., el inicio de un nuevo curso escolar). A continuación, los clínicos asesoran a la familia para que haga una lista de posibles estrategias de afrontamiento (p. ej., intentar regular las horas de sueño y vigilia) y posibles obstáculos para su aplicación (p. ej., renunciar a fiestas nocturnas). El plan se modifica con el tiempo, a medida que se recogen más datos sobre los signos de alerta, factores estresantes y estrategias de afrontamiento efectivas.

En segmentos posteriores de la psicoeducación, los clínicos intentan modificar los niveles de emoción expresada guiando a las familias en la comunicación eficaz y la resolución de problemas. Los clínicos provocan intercambios de juegos de rol entre padres e hijos con práctica de habilidades como la escucha activa, la petición de cambios en el comportamiento del otro y el equilibrio entre los comentarios positivos y negativos. Para reducir las críticas entre padres e hijos (p. ej., “Me molesta el horario que tienes”), los clínicos pueden tomar varias medidas: a) replantear la crítica como resultado de intenciones positivas (p. ej., “Me preocupa que no duermas lo suficiente y vuelvas a enfermarte”); b) señalar que la forma de expresarse del progenitor está alienando inadvertidamente al hijo; y c) mostrar al progenitor cómo podría solicitar cambios de comportamiento (p. ej., “Te agradecería que me ayudaras a controlar mi propia ansiedad manteniendo un horario regular para ir a dormir”). Estos intercambios pueden ir seguidos de ejercicios

de resolución de problemas en los que los miembros de la familia ofrezcan aportaciones prácticas sobre cómo mantener rutinas nocturnas consistentes.

Los conflictos familiares graves suelen surgir de la decepción de los padres por las expectativas fallidas del hijo. Es esencial la aportación de los hijos sobre lo que pueden o no lograr mientras sigan sintomáticos. Se puede entrenar al hijo para que tome decisiones que aumenten sus posibilidades de recuperación (p. ej., evitar matricularse en demasiados cursos; dejar de consumir cannabis o psicoestimulantes). La recuperación puede enmarcarse como un objetivo que debe alcanzar la familia en su conjunto, no solo el paciente.

Los ensayos clínicos aleatorizados indican que, entre los jóvenes en las primeras fases del trastorno bipolar, un protocolo de 12 sesiones y 4 meses de terapia centrada en la familia (psicoeducación, formación en comunicación y resolución de problemas) se asocia con episodios depresivos más cortos, periodos de bienestar entre episodios más largos y menos ideación y comportamiento suicida que formas más breves de educación^{1,7}. La mayor disponibilidad de la terapia psicoeducativa puede contribuir en gran medida a reducir las cargas personales, familiares y sociales a largo plazo que imponen los trastornos psiquiátricos graves.

David J. Miklowitz

Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, and Semel Institute for Neuroscience and Behavior, Los Angeles, CA, USA

El autor está financiado por el US National Institute of Mental Health, la Attias Family Foundation, el Max Gray Fund, el Baszucki Brain Research Fund y el Milken Institute. Las opiniones expresadas aquí son las del autor y no necesariamente las de los organismos financiadores.

1. Miklowitz DJ, Chung B. *Fam Process* 2016;55:483-99.
2. Camacho-Gomez M, Castellvi P. *Schizophr Bull* 2020;46:98-109.
3. McFarlane WR. *Fam Process* 2016;55:460-82.
4. Hooley JM, Richters J. In: Cicchetti D, Toth SL (eds). *Emotion, cognition, and representation*. Rochester: University of Rochester Press, 1995:133-66.
5. *Depressive and Bipolar Support Alliance. Preferences for the treatment of bipolar disorder survey*. Chicago: DBSA Survey Center, 2017:1-4.
6. Valera S. Best mood tracker apps. www.verywellmind.com.
7. Miklowitz DJ, Weintraub MJ, Walshaw PD et al. *Curr Neuropharmacol* 2023;21:1379-92.

DOI:10.1002/wps.21113

(Miklowitz DJ. *Family psychoeducation in the early stages of mood and psychotic disorders*. *World Psychiatry* 2023;22:389–390)

Dar prioridad a las intervenciones psicológicas en atención primaria

El reparto de tareas –en el que los especialistas forman, supervisan y apoyan a los proveedores de atención sanitaria no especializados– ha demostrado ser aceptable, factible y eficaz para ampliar la atención a la salud mental de los trastornos depresivos y de ansiedad¹. Desde esta perspectiva, nos centramos en las razones y barreras para compartir las tareas de intervenciones psicológicas en atención primaria. También describimos lo que hace la Organización Mundial de la Salud (OMS) para abordar estas barreras.

El reparto de tareas en atención primaria es vital para aumentar la cobertura del tratamiento en personas necesitadas, pero rara vez incluye proporcionar intervenciones psicológicas basadas en la evidencia. Sin embargo, las investigaciones muestran que la terapia cognitivo-conductual (TCC), sola o combinada con antidepresivos, es el tratamiento de primera línea para los trastornos depresivos

en adultos². La TCC también es el tratamiento de primera línea para otras afecciones, incluidos los trastornos de ansiedad. Otras terapias psicológicas –como la interpersonal, la de resolución de problemas y la de activación conductual– son probablemente igual de efectivas³.

Muchas intervenciones psicológicas basadas en la evidencia se adaptan bien al reparto de tareas. Pueden diseñarse para ser administradas de forma segura por personal no especializado supervisado. Pueden ajustarse para que sean más breves y requieran menos recursos que la psicoterapia convencional, sin por ello ser menos efectivas¹. Y pueden adaptarse para impartirse a distancia o en grupo o proporcionarse a través de manuales de autoayuda guiada o no, sitios web y aplicaciones. El Problem Management Plus (Gestión de Problemas Plus) de la OMS, por ejemplo, consta

de solo cinco sesiones semanales, puede impartirse a individuos o grupos, y es adecuado para muchos contextos, tipos de adversidad y tipos de ayudantes⁴.

A pesar de su potencial, las intervenciones psicológicas rara vez se proporcionan a escala⁵. Sin embargo, es posible la ampliación. El Programa Nacional de Salud Mental del Líbano está demostrando que la aplicación de una intervención de autoayuda para la depresión a escala nacional es factible, incluso en medio de múltiples crisis^{1,6}.

Existen muchas barreras para incluir intervenciones psicológicas en el reparto de tareas:

- *Falta de apoyo político*. A pesar de la evidencia, los responsables políticos de muchos países siguen sin ser conscientes de la eficacia de las intervenciones psicológicas, por lo que las excluyen de los paquetes de cobertura sanitaria universal de servicios esenciales y de los planes de protección financiera.
- *Resistencia al cambio*. Todavía hoy algunos psicólogos –incluidas algunas asociaciones psicológicas nacionales– se oponen a compartir la responsabilidad de impartir tratamientos psicológicos con personas no especializadas. Pero la realidad es que ninguna sociedad, por rica que sea, tendrá nunca suficientes especialistas para ofrecer más de una fracción del volumen de atención necesario para ayudar al gran número de personas que necesitan intervenciones de salud mental.
- *Poco incentivo comercial*. A pesar de su rentabilidad, existen pocos incentivos comerciales para que las intervenciones psicológicas estén ampliamente disponibles. En comparación, las intervenciones farmacológicas están fuertemente promocionadas por las compañías farmacéuticas, lo que puede influir en los responsables de la toma de decisiones y en el personal médico para centrarse en los tratamientos farmacológicos⁶.
- *Falta de recursos humanos*. El reparto de tareas para las intervenciones psicológicas en atención primaria suele implicar la contratación y retención de personal adicional (no especializado, basado en la comunidad) para llevar a cabo dichas intervenciones. Esto es necesario ya que el personal médico de atención primaria suele tener una gran carga de trabajo y, aunque pueden derivar a las personas para que reciban intervenciones psicológicas, rara vez tienen tiempo para impartir ellos mismos largas sesiones terapéuticas.
- *Falta de recursos financieros*. La financiación de una plantilla nacional de proveedores, formadores y supervisores exige presupuestos de salud mental mayores a los actualmente disponibles. Esto significa que deben asignarse más fondos dentro de los presupuestos sanitarios o, lo que es más importante, con cargo a las arcas del estado.
- *Falta de acceso a herramientas relevantes*. Muy pocos manuales de intervención psicológica de eficacia probada para no especialistas están disponibles gratuitamente (acceso abierto)⁷.
- *Falta de orientación operativa*. Aparte de los manuales de Diseño, Implementación, Monitorización y Evaluación, (DIME)⁸, existe poca orientación internacional sobre cómo integrar las intervenciones psicológicas en atención primaria. Incluso si los planificadores de servicios desean añadir dichas intervenciones a sus servicios, es posible que no sepan qué pasos, modelos de servicio y recursos necesitan.

Basándose en el trabajo de muchos otros, la OMS está abordando varias de estas barreras. Recomendamos intervenciones psicológicas y promovemos el reparto de tareas a través de nuestro *Plan de Acción Integral de Salud Mental 2013-2030*, nuestro programa mhGAP, nuestro compendio de *Cobertura Sanitaria Universal* (UHC) y nuestro *Informe Mundial sobre Salud Men-*

*tal*¹. Desarrollamos, evaluamos y publicamos con acceso gratuito diversas intervenciones psicológicas que son escalables y se adaptan a diferentes modelos de prestación. Y apoyamos herramientas de formación y supervisión para ayudar a garantizar una mano de obra no especializada competente a través de nuestra iniciativa *Garantizar la Calidad del Apoyo Psicológico* (EQUIP)⁹.

También estamos ultimando una nueva guía operativa –un *Manual de Aplicación de Intervenciones Psicológicas*– para ayudar a los planificadores y programadores de servicios a añadir intervenciones psicológicas a sus servicios. Escrito para directores y otros responsables de la planificación e implementación de servicios, este manual proporciona una guía práctica sobre cómo planificar, preparar y proporcionar intervenciones psicológicas dentro de los servicios existentes, como los servicios sanitarios, sociales o educativos.

Este nuevo manual de la OMS asesora a los planificadores de servicios sobre cómo: a) elegir y adaptar las intervenciones psicológicas para que sean relevantes en sus entornos específicos; b) decidir un entorno y un sistema de prestación, incluida la vinculación con los servicios asociados; c) desarrollar una mano de obra competente mediante la selección, formación, evaluación y supervisión de proveedores; d) identificar a los posibles usuarios del servicio, evaluar sus necesidades de apoyo y garantizar que las personas reciban la atención que necesitan; y e) utilizar el seguimiento y la evaluación para valorar y mejorar el servicio prestado.

El manual supone la última incorporación a nuestro arsenal de intervenciones psicológicas. Tras su publicación, se pondrá a prueba sobre el terreno y se perfeccionará.

Los planificadores de servicios ya pueden acceder libremente a todos los recursos que necesitan para aplicar intervenciones psicológicas: manuales de intervención, herramientas de apoyo a la competencia y orientación operativa para la aplicación. El siguiente gran paso es poner en práctica estos recursos. En última instancia, este trabajo tiene como objetivo ayudar a mejorar la calidad y disponibilidad local de la atención a la salud mental basada en la evidencia, para que millones de personas más con depresión y ansiedad reciban una ayuda eficaz.

Mark van Ommeren, Sian Lewis, Edith van't Hof, Kenneth Carswell

Department of Mental Health and Substance Use, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas en este documento, y no representan necesariamente las opiniones, decisiones o políticas de la OMS. Los derechos de autor de este artículo pertenecen a la OMS. Este es un documento de acceso gratuito 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. Cuijpers P, Miguel C, Harrer M et al. World Psychiatry 2023;22:105-15.
3. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. World Psychiatry 2021;20:283-93.
4. Rahman A, Khan MN, Hamdani SU et al. Lancet 2019;393:1733-44.
5. Patel V. Lancet 2022;399:343-5.
6. Cuijpers P, Heim E, Abi Ramia J et al. PLoS Med 2022;19:e1004025.
7. Watts S, van Ommeren M, Cuijpers P. World Psychiatry 2020;19:251-2.
8. Applied Mental Health Research (AMHR) Group. The DIME Program Research Model: Design, Implementation, Monitoring and Evaluation. Baltimore: Johns Hopkins University, 2018.
9. World Health Organization. Innovations in scalable psychological interventions. Geneva: World Health Organization, 2023.

DOI:10.1002/wps.21114

(van Ommeren M, Lewis S, Van't Hof E, Carswell K. *Putting psychological interventions first in primary health care. World Psychiatry* 2023;22:390–391)

Retos para mejorar la alfabetización en salud mental a nivel poblacional

La expresión “alfabetización en salud mental” fue introducida en 1997 por Jorm et al¹, refiriéndose a “los conocimientos y creencias sobre los trastornos mentales que ayudan a su reconocimiento, tratamiento o prevención”. En comparación con los programas contemporáneos destinados a reducir el estigma y la discriminación relacionados con las enfermedades mentales, este constructo reflejaba un objetivo de salud mental pública más amplio y enmarcado positivamente. Sin embargo, el concepto de alfabetización en salud mental no ignora el estigma como problema de salud mental pública. Una definición más reciente² incluye explícitamente la reducción del estigma como componente de la alfabetización en salud mental.

Uno de los enfoques para mejorar la alfabetización en salud mental ha sido la formación en Primeros Auxilios de Salud Mental, impartida principalmente en Australia y dirigida a grupos profesionales, subgrupos de población o trastornos específicos. Sin embargo, aunque formar al 1% de la población australiana³ puede ser un hito importante, dada la evidencia positiva de su efectividad, esta cobertura es muy inferior a la alcanzada por las campañas de marketing social de salud mental en muchos países y regiones.

El coste de los medios de comunicación limitó en su día el uso del marketing social, de forma que las campañas de salud mental tendían a ser breves y mostraban una efectividad limitada o nula⁴. La llegada de las redes sociales ha permitido a las organizaciones aumentar su alcance y duración para un gasto determinado, y abarcar también los países de ingresos bajos y medios. Las campañas pueden ofrecer más contenido y dirigir a la gente hacia recursos de internet con más contenido.

El ejemplo más claro de un programa público de salud mental que impartió eficazmente diversos contenidos durante un largo periodo es *Time to Change*⁵ (Hora de cambiar), cuya campaña de marketing social se desarrolló en el Reino Unido entre 2009 y 2021. Aunque se trata de una campaña de reducción del estigma, vale la pena analizarla en relación con la alfabetización en salud mental por su promoción de conductas de apoyo hacia personas con problemas de salud mental. Los estudios de mercado demostraron que limitarse a pedir a la gente que no estigmatice ni discrimine es insatisfactorio; en su lugar, quieren saber cómo deben comportarse.

El enfoque en el reconocimiento de los signos de trastornos mentales comunes, junto con las respuestas de apoyo, demuestra cierta convergencia con los objetivos declarados de las definiciones de alfabetización en salud mental, además de la reducción del estigma. No obstante, *Time to Change* no cubrió detalles sobre trastornos específicos. Aunque la campaña incluía a personas que hablaban de diversos trastornos, sus mensajes y su evaluación se referían a “enfermedades mentales” o “problemas de salud mental”.

La evaluación de los resultados de esta campaña se centró principalmente en el estigma y la discriminación, pero los resultados arrojan luz sobre un reto importante para mejorar la alfabetización en salud mental de la población, que es la ampliación del concepto de enfermedad mental para incluir experiencias que no son consideradas como tales por los profesionales. Se preguntó a los encuestados de la población si consideraban el estrés y el duelo como enfermedades mentales⁵. Entre 2009 y 2019, la proporción que respaldaba el estrés como enfermedad mental aumentó del 57,5% al 67,5%; de forma similar en el caso del duelo, de 49,3% a 57,9%. Esto plantea la cuestión de si las campañas de salud mental

de la población, ya sea dirigidas al estigma o a la alfabetización en salud mental, deberían intentar prevenir la medicalización de algunas experiencias como una consecuencia no deseada.

Lo contrario de esta cuestión es la falta de reconocimiento de los signos y síntomas de los trastornos mentales comunes debido a su normalización. La evidencia de este desafío procede de la evaluación del primer programa de alfabetización en salud mental de Inglaterra, *Every Mind Matters* (Cada mente importa). Desarrollado e impartido por *Public Health England, Every Mind Matters* se puso en marcha en octubre de 2019. Su objetivo era animar a los adultos de Inglaterra a tomar medidas positivas con respecto a su salud mental y reducir así la aparición de trastornos mentales comunes, a través de una campaña de marketing en redes sociales que promocionaba recursos digitales de apoyo. Los recursos digitales comprenden contenidos asegurados por el Servicio Nacional de Salud que abarcan el sueño, estrés, ansiedad y mal humor. Hubo dos explosiones de marketing social para conducir a la gente a los recursos digitales antes del primer confinamiento nacional por COVID-19, mientras que las explosiones posteriores se produjeron durante la pandemia. Por lo tanto, el contenido se desarrolló aún más para abordar los retos de salud mental creados por la pandemia.

La analítica web mostró que, entre octubre de 2019 y febrero de 2021, el cuestionario *Mind Plan* para apoyar la propia salud mental se rellenó más de tres millones de veces, frente al objetivo de un millón durante el primer año. Sin embargo, en contraste con este alto nivel de uso –y a pesar de pequeñas mejoras de septiembre de 2019 a marzo de 2020 en el conocimiento del manejo del estrés, depresión y ansiedad, vigilancia de la salud mental, alfabetización del sueño, bienestar psicológico y autoeficacia– en marzo de 2022 se produjo un deterioro en todos los resultados en comparación con el inicio en septiembre de 2019, excepto en la alfabetización del sueño, que se mantuvo sin cambios⁶.

Este dramático ejemplo de reducción de la capacidad para reconocer y actuar ante los signos y síntomas de trastornos mentales comunes no debe tomarse como un hecho aislado. Las personas en circunstancias sociales difíciles son más propensas a atribuir la angustia mental a estas circunstancias que a algo susceptible de búsqueda de ayuda profesional, y las respuestas a la medicación y a las terapias psicológicas son más débiles en tales circunstancias⁷. Las organizaciones públicas de salud mental deben reconocer el impacto de estas circunstancias y trabajar para abordarlas.

El desarrollo de *Every Mind Matters* puso de relieve otros dos retos en la mejora de la alfabetización en salud mental de la población. Uno es la demanda diferencial de componentes de la alfabetización. Tras un estudio piloto, se revisaron los recursos digitales y la campaña previa al lanzamiento, pasando de promover el reconocimiento de signos y síntomas a acciones basadas en la evidencia para proteger y mejorar la salud mental. Los comentarios indicaron que la gente quería un acceso más fácil a la información sobre las acciones, y no quería leer primero contenidos que promovieran el reconocimiento.

El otro reto es la evitación en relación con la enfermedad grave. Se planearon contenidos adicionales a los cuatro problemas iniciales (sueño, estrés, ansiedad y mal humor), incluyendo el trastorno obsesivo-compulsivo, pánico, ansiedad social e impactos del trauma, pero no se añadieron debido a decisiones de financiación.

La psicosis no se consideró dentro del alcance de *Every Mind Matters*, ya que la recomendación del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido hace hincapié en la necesidad de buscar ayuda de profesionales de la salud para este problema. La cuestión inmediata que surge es que excluir trastornos de una campaña llamada *Every Mind Matters* corre el riesgo de alienar a algunos. Sin embargo, la investigación de mercado también indicó que el miedo a la psicosis es tal que la inclusión de contenidos sobre ella podría reducir el uso del sitio. Esto sería problemático para futuros programas que deseen incluir información sobre la psicosis, dada la gravedad del trastorno y su elevada incidencia en comunidades que experimentan altos niveles de adversidad⁸.

Parece que *Time to Change* no ha sido suficientemente eficaz en relación con el estigma hacia la psicosis, hasta el punto de que una campaña de alfabetización no puede incluirlo sin consecuencias negativas. Existe evidencia procedente del análisis del contenido de los periódicos de un resultado diferencial de *Time to Change* con respecto al diagnóstico⁹. La probabilidad de que un artículo sobre la esquizofrenia fuera calificado de estigmatizante no fue diferente en 2008 y 2019, mientras que para la depresión la probabilidad disminuyó entre estos años. Así pues, aunque la reducción del estigma puede considerarse un componente de la alfabetización en salud mental, el estigma supone una barrera para su mejora. Puede que sea necesario centrarse específicamente en la psicosis, siguiendo el programa *Open the Doors* de la WPA.

Así pues, la mejora de la alfabetización en salud mental se enfrenta a varios retos, que pueden ser susceptibles de un cuidadoso desarrollo, en el curso de varios años, de un programa inclusivo al tiempo que preste atención a la necesidad de reducir el riesgo de evitación por miedo; reconozca el impacto de problemas sociales como la falta de oportunidades económicas y la discriminación en la salud mental; y evite la medicalización sin desalentar la búsqueda de ayuda.

Claire Henderson

Health Service and Population Research Department P029, David Goldberg Centre, King's College London Institute of Psychiatry, London, UK

1. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA et al. *Med J Aust* 1997;166:182-6.
2. Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. *Can J Psychiatry* 2016;61:154-8.
3. Jorm AF, Kitchener BA. *Aust N Z J Psychiatry* 2011;45:808-13.
4. Stuart H, Chen SP, Christie R et al. *Can J Psychiatry* 2014;59(Suppl. 1):S8-12.
5. Henderson C, Potts L, Robinson EJ. *Eur J Public Health* 2020;30:526-32.
6. Hahn JS, Chua K-C, Jones R et al. *medRxiv* 2022; doi: 10.1101/2022.11.08.22282079.
7. Finegan M, Firth N, Wojnarowski C et al. *Depress Anxiety* 2018;35:560-73.
8. Vassos E, Sham P, Kempton M et al. *Psychol Med* 2020;50:2213-20.
9. Hildersley R, Potts L, Anderson C et al. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e177.

DOI:10.1002/wps.21115

(Henderson C. *Challenges in improving mental health literacy at population level. World Psychiatry* 2023;22:392–393)

Depresión resistente al tratamiento: definición, prevalencia, detección, abordaje e intervenciones de investigación

Roger S. McIntyre^{1,3}, Mohammad Alsuwaidan³, Bernhard T. Baune^{4,5}, Michael Berk^{5,6}, Koen Demyttenaere⁷, Joseph F. Goldberg⁸, Philip Gorwood⁹, Roger Ho^{10,11}, Siegfried Kasper¹², Sidney H. Kennedy³, Josefina Ly-Uson¹³, Rodrigo B. Mansur³, R. Hamish McAllister-Williams¹⁴, James W. Murrough⁸, Charles B. Nemeroff¹⁵, Andrew A. Nierenberg¹⁶, Joshua D. Rosenblat³, Gerard Sanacora¹⁷, Alan F. Schatzberg¹⁸, Richard Shelton¹⁹, Stephen M. Stahl²⁰, Madhukar H. Trivedi²¹, Eduard Vieta²², Maj Vinberg²³, Nolan Williams¹⁸, Allan H. Young²⁴, Mario Maj²⁵

¹Brain and Cognition Discovery Foundation, Toronto, ON, Canada; ²Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ³Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁴Department of Psychiatry, University of Münster, Münster, Germany; ⁵Department of Psychiatry, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ⁶Deakin University IMPACT Institute, Geelong, VIC, Australia; ⁷Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁸Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ⁹Department of Psychiatry, Sainte-Anne Hospital, Paris, France; ¹⁰Department of Psychological Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; ¹¹Institute for Health Innovation and Technology, National University of Singapore, Singapore; ¹²Department of Psychiatry and Psychotherapy and Center of Brain Research, Molecular Neuroscience Branch, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¹³Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, University of The Philippines College of Medicine, Manila, The Philippines; ¹⁴Northern Centre for Mood Disorders, Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, and Cumbria, Northumberland, Tyne and Wear NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK; ¹⁵Department of Psychiatry, Dell Medical School, Austin, TX, USA; ¹⁶Dauten Family Center for Bipolar Treatment Innovation, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁷Department of Psychiatry, Yale University, New Haven, CT, USA; ¹⁸Department of Psychiatry, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA; ¹⁹Department of Psychiatry, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; ²⁰Department of Psychiatry, University of California, San Diego, CA, USA; ²¹Department of Psychiatry, University of Illinois Chicago, Chicago, IL, USA; ²²Departamento de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencia, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, España; ²³Mental Health Centre, Northern Zealand, Copenhagen University Hospital - Mental Health Services CPH, Copenhagen, Denmark; ²⁴Department of Psychological Medicine, King's College London, London, UK; ²⁵Department of Psychiatry, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

La depresión resistente al tratamiento (TRD) es frecuente y se asocia a múltiples implicaciones graves para la salud pública. Actualmente no existe una definición consensuada de la TRD con una utilidad predictiva demostrada para la toma de decisiones clínicas y resultados de salud. En su lugar, se ha elaborado una plétora de definiciones propuestas, que varían significativamente en su marco conceptual. La falta de una definición consensuada dificulta las estimaciones precisas de la prevalencia de TRD, y también contradice los esfuerzos para identificar los factores de riesgo, oportunidades de prevención e intervenciones efectivas. Además, ocasiona heterogeneidad en la toma de decisiones en la práctica clínica, lo que afecta negativamente a la calidad de la atención. La Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han adoptado la definición más utilizada de TRD (es decir, respuesta inadecuada a un mínimo de dos antidepresivos a pesar de la idoneidad del ensayo de tratamiento y adherencia al tratamiento). Actualmente se estima que al menos el 30% de las personas con depresión cumplen esta definición. Un porcentaje importante de personas con TRD son en realidad pseudorresistentes (p. ej., debido a la inadecuación de los ensayos terapéuticos o a la falta de adherencia al tratamiento). Aunque se sabe que múltiples factores sociodemográficos, clínicos, de tratamiento y contextuales moderan negativamente la respuesta en personas con depresión, muy pocos factores se consideran predictivos de la falta de respuesta en múltiples modalidades de tratamiento. La ketamina intravenosa y la esketamina intranasal (coadministradas con un antidepresivo) se han establecido como eficaces en el tratamiento de TRD. Algunos antipsicóticos de segunda generación (p. ej., aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, quetiapina XR) han demostrado su eficacia como tratamientos adyuvantes a los antidepresivos en pacientes con respuesta parcial, pero solo la combinación de olanzapina y fluoxetina se ha estudiado en la TRD definida por la FDA. Se ha establecido la efectividad de la estimulación magnética transcranial (EMT) repetitiva y está aprobada por la FDA para individuos con TRD, y la EMT acelerada de ráfagas theta también ha demostrado recientemente su eficacia. La terapia electroconvulsiva se considera un tratamiento agudo y de mantenimiento eficaz en TRD, con evidencia preliminar que sugiere la no inferioridad con respecto a la ketamina intravenosa aguda. La evidencia para ampliar los ensayos con antidepresivos, el cambio de medicación y la combinación de antidepresivos es contradictoria. No se ha establecido la eficacia de las psicoterapias manuales por sí solas en TRD, pero ofrecen un alivio sintomático significativo cuando se añaden a los antidepresivos convencionales. La terapéutica digital está en estudio y representa un futuro panorama clínico potencial en esta población.

Palabras clave: Depresión, depresión resistente al tratamiento, depresión difícil de tratar, ketamina, esketamina, antipsicóticos de segunda generación, neuroestimulación, terapia electroconvulsiva, medicina de precisión, medicina personalizada, resultados comunicados por los pacientes.

(McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22:394–412)

Está ampliamente documentado que el trastorno depresivo mayor (TDM) es altamente prevalente y está asociado a una carga y unos costes económicos sustanciales¹⁻⁵. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TDM es el factor que más contribuye a la pérdida de vidas sanas y, al parecer, esta contribución ha aumentado aún más durante la pandemia de COVID-19⁶⁻⁸.

A pesar de la evidencia que respalda la eficacia de los antidepresivos convencionales, así como de las psicoterapias manuales y las modalidades específicas de neuroestimulación, la mayoría de individuos con TDM responden de forma inadecuada a los tratamientos de primera línea. Además, una proporción sustancial de ellos fracasan en múltiples intervenciones antidepresivas, lo que da lugar a lo que se describe

como depresión resistente al tratamiento (TRD)^{5,9-16}.

Aunque la falta de respuesta es un resultado común del tratamiento con múltiples antidepresivos convencionales, actualmente no existe una definición consensuada de TRD con utilidad predictiva. En su lugar, se han propuesto multitud de definiciones que difieren en su marco conceptual, criterios operativos y supuestos de trabajo. Esta

heterogeneidad de definiciones ha dado lugar a una amplia gama de estimaciones de la prevalencia de TRD¹⁶. Cabría esperar que la proporción de personas con TRD fuera mayor cuando se utilizan definiciones multidimensionales, especialmente las que incluyen resultados comunicados por los pacientes^{17,18}.

Existen múltiples implicaciones graves para la salud pública asociadas a TRD, que proporcionan el impulso para centrarse específicamente en su detección y gestión algorítmica. En primer lugar, la TRD es común en la población general: basándose en estimaciones epidemiológicas internacionales, se extrapola que más de 100 millones de personas en todo el mundo cumplen una o más definiciones de esta afección¹⁹. Además, los estudios sobre el coste de la enfermedad han documentado asombrosos costes económicos directos e indirectos asociados al TDM, de los cuales más de la mitad a nivel mundial son atribuibles a TRD²⁰.

El coste relativamente mayor de las enfermedades atribuidas a TRD se debe directamente a una mayor utilización de la asistencia sanitaria y a la necesidad de tratamientos de mayor intensidad²⁰⁻²³. También se registran costes indirectos más elevados en TRD como consecuencia de un deterioro relativamente mayor de la función psicosocial, mayor necesidad de prestaciones por incapacidad, mayor incapacidad laboral y absentismo, así como el impacto negativo en los cuidadores^{10,21,24-35}. Asimismo, la tasa de tendencias suicidas, incluido el suicidio consumado, es desproporcionadamente mayor en poblaciones con TRD³⁶.

Otras implicaciones de la TRD para la salud pública tienen que ver con la asociación establecida entre TDM y múltiples enfermedades físicas comunes y crónicas no transmisibles³⁷⁻³⁹. Por ejemplo, está documentado que TDM es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes mellitus tipo 2, y esto es especialmente evidente en individuos con síndromes depresivos más graves y/o persistentes, que están sobrerrepresentados en poblaciones con TRD^{40,41}.

A pesar de las anteriores implicaciones de TRD para la salud pública, existen relativamente pocas intervenciones cuya eficacia haya sido establecida para personas con múltiples ensayos fallidos con antidepresivos convencionales. En cambio, el énfasis del desarrollo de tratamientos en los trastornos depresivos se ha puesto en poblaciones sin TRD. Además, la prevención de TRD no es una prioridad de la política sanitaria nacional en ningún país del mundo, ni el

progreso en su tratamiento es un criterio de valoración de la calidad de ningún sistema nacional de asistencia sanitaria pública.

En la actualidad, se dispone de más de 90 guías de práctica clínica que pretenden proporcionar apoyo en la toma de decisiones para los clínicos que atienden a adultos con trastornos del estado de ánimo, procedentes de 83 países y publicadas en 27 idiomas⁴². La mayoría de ellas se han elaborado en países de ingresos altos e integran la evidencia científica con la opinión de expertos⁴²⁻⁴⁵. Las principales limitaciones de las guías existentes, en lo que se refiere específicamente a TRD, radican en que no adoptan una definición consensuada de esta afección y no son consistentes en su selección o secuenciación de recomendaciones.

Además, las guías existentes varían en la forma de definir un régimen antidepresivo adecuado y con frecuencia combinan el tratamiento de TRD con el de poblaciones que no padecen TRD (es decir, que responden parcialmente a los antidepresivos). Por ejemplo, los antipsicóticos de segunda generación (SGA), para la mayoría de los cuales no se ha demostrado eficacia en TRD, suelen recomendarse para esta afección en combinación con antidepresivos, a pesar de que su base de evidencia se compone en gran medida de poblaciones definidas como pacientes con respuesta parcial a los antidepresivos.

En este documento pretendemos ofrecer una síntesis de las definiciones actuales de TRD, haciendo hincapié en sus limitaciones, y de recomendaciones para el desarrollo de una definición consensuada mejorada; resumir las mejores estimaciones de prevalencia de TRD en base a las definiciones actuales; revisar la evidencia disponible sobre los factores de riesgo para TRD; ofrecer recomendaciones relativas a la detección y tratamiento de la TRD, basadas en la evidencia derivada de investigación cuando esté disponible y en opiniones de expertos internacionales; y revisar las intervenciones en investigación para TRD. No pretendemos revisar ni/o suplantar las recomendaciones existentes para la depresión que no es resistente al tratamiento⁴⁴⁻⁴⁸.

DEFINICIONES DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

La ausencia de una definición consensuada y validada de TRD es una limitación importante desde el punto de vista de la investigación traslacional, el desarrollo de

tratamientos y la toma de decisiones clínicas y políticas. De hecho, el camino hacia tratamientos más específicos en psiquiatría requiere una delimitación más precisa del fenotipo evaluado⁴⁹⁻⁵¹.

La falta de una definición consensuada da lugar a la heterogeneidad de las poblaciones inscritas en los ensayos clínicos que evalúan nuevas intervenciones para TRD, lo que limita enormemente la posibilidad de interpretación y generalización de los resultados. A nivel clínico, la heterogeneidad de las muestras de pacientes contribuye a las diferencias en las recomendaciones sobre la secuenciación de los tratamientos para personas que no responden a los antidepresivos convencionales de primera línea. Es probable que la disparidad en el comportamiento en la práctica menoscabe los resultados de salud óptimos en quienes padecen y reciben intervenciones terapéuticas para TRD. Además, desde una perspectiva política, el reembolso y acceso al tratamiento para las poblaciones con TRD variarán comprensiblemente si no se cuenta con una definición universal, comprometiendo aún más los resultados reales en estos pacientes.

La definición de TRD adoptada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU.⁵² y la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁵³ es la falta de respuesta a dos o más regímenes antidepresivos a pesar de una dosis y duración adecuadas y de adherencia al tratamiento. Estas agencias reguladoras reconocen la falta de precisión de esta definición y su solapamiento con las definiciones de “respuesta parcial” al tratamiento antidepresivo⁵³. La definición de la EMA, a diferencia de la FDA, establece explícitamente que los antidepresivos fallidos pueden ser de la misma o diferente clase mecanicista. Las limitaciones de las definiciones de la FDA y la EMA son que no operacionalizan explícitamente la falta de respuesta y no tienen en cuenta las intervenciones psicoterapéuticas, consideradas tratamientos de primera línea para la depresión leve o moderada por la mayoría de las guías⁴⁸.

Otras definiciones de TRD han intentado superar uno o más de los inconvenientes anteriores (Tabla 1). Un marco comúnmente citado para la definición de respuesta inadecuada a los antidepresivos es el modelo de estadificación de Thase y Rush^{54,55}. Este modelo no define la TRD de forma categórica, sino que operacionaliza e implica tácitamente la TRD a lo largo de un continuo de ensayos fallidos con antidepresivos. El estadio I se define por el fracaso de al menos un ensayo adecuado

Tabla 1 Definiciones de depresión resistente al tratamiento (TRD)

	FDA	EMA	Thase & Rush	Modelo de Maudsley	GSRD	DM-TRD	MGH-S
Definición categórica	+	+	-	+	+	+	-
Número de fracasos de tratamiento solicitados	2	2	1	1	2	1	1
Operacionalización de "fracaso" del tratamiento	-	-	-	-	+	-	-
Indicación de que los antidepresivos fallidos deben ser de clases diferentes	-	-	+	-	+	-	-
Indicación de la duración requerida de los tratamientos fallidos	+	+	+	+	+	+	+
Implicación de una jerarquía de eficacia de los antidepresivos	-	+	+	-	-	-	-
Incluye el fracaso de las psicoterapias	-	-	-	-	-	+	-
Incluye el fracaso de TEC	-	-	+	+	-	+	+
Incluye el fracaso de los tratamientos de aumento o combinados	-	-	-	+	-	+	+
Tiene en cuenta los resultados comunicados por los pacientes	-	-	-	-	-	-	-
Incluye gravedad inicial	-	-	-	+	+	+	-
Incluye duración del episodio actual	-	-	-	+	+	+	-
Incluye deterioro psicosocial inicial	-	-	-	-	-	+	-
Incluye presencia de comorbilidades	-	-	-	-	-	+	+
Incluye síntomas de ansiedad comórbidos	-	-	-	-	-	+	+
Incluye trastorno de personalidad comórbido	-	-	-	-	-	+	+
Incluye calidad de vida	-	-	-	-	-	-	-
Incluye antecedentes de factores psicosociales estresantes	-	-	-	-	-	+	-
Incluye antecedentes de adversidad en la infancia	-	-	-	-	-	-	-

FDA, Food and Drug Administration de EE.UU.; EMA, Agencia Europea del Medicamento; GSRD, Grupo Europeo para el Estudio de la Depresión Resistente; DM-TRD, medida holandesa para la cuantificación de la depresión resistente al tratamiento; MGH-S, Estadificación del Hospital General de Massachusetts; ECT, terapia electroconvulsiva.

de una clase principal de antidepresivos; el estadio II por el fracaso de al menos dos ensayos adecuados de al menos dos clases claramente diferentes de antidepresivos; el estadio III por la resistencia en el estadio II más el fracaso de un ensayo adecuado de un antidepresivo tricíclico (ATC); el estadio IV por la resistencia en el estadio III más el fracaso de un ensayo adecuado de un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO); y el estadio V por la resistencia en el estadio IV más el fracaso de un ciclo de terapia electroconvulsiva (TEC) bilateral. En el texto del documento de referencia, se deja claro que el primer ensayo debe ser de 4 semanas con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) a dosis moderadas⁵⁴.

Los puntos fuertes del modelo de Thase y Rush son su sencillez, pragmatismo y proximidad al comportamiento en la práctica clínica diaria. Además, este modelo prioriza los tratamientos que se toleran mejor, lo que está en consonancia con las guías de práctica clínica y los algoritmos de tratamiento. Una primera limitación del modelo es que no se operacionaliza el "fracaso" de los ensayos de tratamiento.

Además, el modelo refleja algunas suposiciones no validadas: por ejemplo que, en un paciente que inicialmente no responde a un ISRS, es más probable que un antidepresivo de diferente clase sea eficaz como siguiente paso de la estrategia de tratamiento; o que la exposición a IMAO debe limitarse a poblaciones con resistencia al tratamiento. Además, no se consideran explícitamente características de la depresión, como duración y gravedad del episodio índice, ni se mencionan las intervenciones psicoterapéuticas. Por último, aunque las estrategias de aumento o combinación se mencionan en el texto del documento de referencia⁵⁴, no se incluyen explícitamente en el modelo de estadificación.

Se desarrolló el Modelo de Estadificación de Maudsley (MSM) para mejorar las limitaciones del modelo de Thase y Rush⁵⁶. Define la resistencia al tratamiento como el fracaso en alcanzar un nivel significativo de mejoría (es decir, remisión clínica) de un episodio depresivo diagnosticado con precisión tras el tratamiento con un antidepresivo administrado a una dosis adecuada durante un mínimo de seis semanas. Se incluyen tres dimensiones de la resistencia: fracaso

del tratamiento, duración del episodio depresivo y gravedad de la depresión⁵⁶.

Se puede asignar un máximo de siete puntos para la dimensión del tratamiento: 1 punto por el fracaso con 1-2 medicamentos; 2 puntos por el fracaso con 3-4 medicamentos; 3 puntos por el fracaso con 5-6 medicamentos; 4 puntos por el fracaso con 7-10 medicamentos; y 5 puntos por el fracaso con más de 10 medicamentos. Se asigna un punto adicional si ha fracasado el tratamiento de aumento y otro punto más si la TEC no ha sido efectiva. Se puede asignar un máximo de 3 puntos por la duración del episodio depresivo: 1 si el episodio es agudo (hasta 12 meses); 2 si es subagudo (de 13 a 24 meses); y 3 si es crónico (más de 24 meses). Se puede asignar un máximo de 5 puntos a la gravedad de la depresión: 1 si es subsindrómica; 2 si es leve; 3 si es moderada; 4 si es grave sin psicosis; y 5 si es grave con psicosis. La estadificación general de TRD se define como leve (puntuación total entre 3 y 6), moderada (puntuación total entre 7 y 10) o grave (puntuación total entre 11 y 15).

Así, en el MSM, la resistencia se evalúa en función no solo del tratamiento, sino

también de variables de la enfermedad, lo que se ha notificado como útil para predecir los resultados a corto y medio plazo en poblaciones con TRD^{57,58}. En general, el umbral para la definición de TRD es bajo, requiriendo el fracaso de un solo tratamiento adecuado. El fracaso del tratamiento no está operacionalizado, aunque en el texto del documento principal que presenta el modelo⁵⁶ se ofrece un análisis de la complejidad de definir la remisión clínica. La asignación de puntuaciones es en algunos aspectos arbitraria: p. ej., se asigna una ponderación diferencial a poblaciones en las que fracasan al menos cinco tratamientos *vs.* aquellas en las que fracasan menos de cinco, a falta de una validación. No se tiene en cuenta el fracaso de las psicoterapias manuales.

El Grupo Europeo para el Estudio de la Depresión Resistente (GSRD)¹⁴ definió por separado la ausencia de respuesta (falta de respuesta a un ensayo de 6-8 semanas de duración de cualquier tratamiento antidepresivo); la TRD (falta de respuesta a dos o más ensayos adecuados de diferentes clases de antidepresivos, con cinco niveles diferentes de resistencia en función de la duración total de los ensayos); y la depresión crónica resistente (falta de respuesta a varios ensayos con antidepresivos, incluidas estrategias de aumento, de una duración total de al menos 12 meses)¹⁴.

Los puntos fuertes del método de estandarización del GSRD son la definición explícita de la falta de respuesta al tratamiento como una reducción de menos del 50% en la puntuación total de la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión (HAM-D)⁵⁹ o la Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión (MADRS)⁶⁰, y la falta de una jerarquía implícita de eficacia de antidepresivos. Las limitaciones son la falta de validación de cualquiera de las subcategorías basadas en el tiempo proporcionadas, incluida la definición de depresión crónica basada en una duración de al menos un año, que es considerablemente más breve de lo que generalmente se acepta (es decir, más de dos años).

La Medición Holandesa para la cuantificación de la Depresión Resistente al Tratamiento (DMTRD) se desarrolló para mejorar el sistema de puntos propuesto en el MSM⁶¹. A las variables consideradas en ese sistema, este modelo añade el deterioro funcional (con una puntuación de 0, sin deterioro; a 3, deterioro grave); los síntomas de ansiedad comórbidos (con una puntuación de 0, no presentes; a 1, que cumplen los cri-

terios de al menos un trastorno de ansiedad según el DSM-IV); el trastorno de personalidad comórbido (con una puntuación de 0, no presente; a 1, presente según la entrevista formal); factores estresantes psicosociales (con una puntuación de 0, ningún factor estresante psicosocial; o 1, al menos un factor estresante psicosocial); varias categorías de regímenes de aumento o combinación (con una puntuación de 0, no utilizados; a 3, cinco o seis medicamentos); uso de psicoterapia (con una puntuación de 0, no utilizada; a 2, al menos dos psicoterapias empíricamente respaldadas); y tratamiento intensificado (con una puntuación de 0, no utilizado; a 2, tratamiento hospitalario). La puntuación total máxima sería de 27.

Este modelo es el más completo en cuanto a las variables incluidas, aunque no tiene en cuenta las comorbilidades físicas ni las adversidades en la infancia. Al igual que en el MSM, el umbral para la definición de TRD es bajo, requiriendo el fracaso de un solo tratamiento adecuado, y la ausencia de respuesta no está operacionalizada. La validez predictiva del modelo ha sido respaldada hasta cierto punto⁶¹.

La definición de TRD del Modelo de Estadificación del Hospital General de Massachusetts (MGH-S) integra el número de ensayos fallidos con la intensidad y optimización de cada ensayo, sin suposiciones sobre la jerarquía de las clases de antidepresivos⁶². Se asigna un punto por la falta de respuesta a cada ensayo adecuado de un antidepresivo comercializado (duración de al menos 6 semanas y dosis adecuada). Se asigna medio punto por cada ensayo basado en la optimización de la dosis, optimización de la duración o una estrategia de aumento o combinación. Se asignan 3 puntos por la falta de respuesta a TEC.

Las limitaciones del MGH-S incluyen la falta de operacionalización del “fracaso” de los ensayos; las puntuaciones arbitrarias atribuidas a los tratamientos; el hecho de que la optimización de la dosis o la duración del tratamiento se ponderen igualmente como estrategias de aumento o combinación (lo que no está respaldado empíricamente); y la asignación de un punto por cada antidepresivo fallido, lo que puede generar una puntuación total muy alta⁶³.

Ninguna de las definiciones existentes de TRD ha sido universalmente aceptada y/o implementada en el punto asistencial en la práctica clínica^{11,32,64-68}. Además, ninguna definición de TRD existente está respaldada por un validador externo y/o biomarcador. La mayoría de las definiciones de TRD no consideran explícitamente

el fracaso de las psicoterapias manuales en su caracterización jerárquica de resistencia al tratamiento. Dado que las intervenciones psicoterapéuticas se recomiendan como tratamientos de primera línea en personas que presentan una depresión de gravedad leve o moderada, cualquier definición práctica de TRD con utilidad clínica deberá incluir explícitamente la falta de respuesta a estas intervenciones.

Asimismo, es común en la mayoría de las definiciones de TRD la carencia de un criterio de valoración cuantificable y consensuado que defina la respuesta *vs.* la falta de respuesta a los antidepresivos. Una limitación adicional es que la definición del resultado se basa en una evaluación clínica, mientras que no se tienen en cuenta los resultados comunicados por los pacientes. De hecho, incluso entre los pacientes clasificados como “respondedores”, muchos siguen manifestando síntomas residuales debilitantes^{69,70}. Esto se destacó en el ensayo STAR*D, en el que se observó que solo el 10% de las personas “en remisión” eran totalmente asintomáticas⁷¹. Si, por ejemplo, un individuo se clasifica como “respondedor” al tratamiento, pero sigue experimentando disfunciones cognitivas que lo perjudican, sería incorrecto considerar que se trata de una respuesta adecuada al antidepresivo⁷².

Ninguna de las definiciones existentes de TRD incluye referencia a la calidad de vida. Se trata de una limitación importante, dada la importancia que asignan a esta variable las personas con experiencia vivida⁷³. La utilidad predictiva de la calidad de vida como una medida de resultado crítica a la hora de definir la TRD se ve subrayada por la observación de que las personas que remiten con antidepresivos y siguen refiriendo una disminución de su calidad de vida tienen mayor riesgo de recaída y recidiva^{74,75}.

Otros inconvenientes de las definiciones existentes de TRD consisten en que no tienen en cuenta los factores sociales, económicos, anamnésticos (p. ej., experiencias adversas en la infancia) e interpersonales que, solos o en combinación, son conocidos por moderar la respuesta a los antidepresivos^{1,44,47,71,75-81}. Además, una consecuencia no deseada de un marco jerárquico de la TRD es el fomento de múltiples estrategias de tratamiento no probadas, con polifarmacia y la posibilidad de problemas asociados de seguridad y tolerancia^{70,75}.

Adicionalmente, los resultados de un análisis reciente en la Encuesta Mundial de Salud Mental de la OMS subrayan

que la persistencia en los tratamientos del siguiente escalón es infrecuente en personas con TRD⁸². Además, en aquellos que sí cambian a tratamientos del siguiente escalón, transcurre un retraso considerable en el tratamiento (es decir, 6-9 meses) antes de que se produzca el cambio^{82,83}.

Un ejemplo de un marco centrado en el paciente que describe a personas con múltiples fracasos antidepressivos es el constructo de depresión difícil de tratar (DTD)⁸⁴. Este constructo se basa en un enfoque biopsicosocial al considerar factores causales, perpetuantes y terapéuticos de los malos resultados en la depresión⁷⁰. El énfasis terapéutico en DTD se aleja de la remisión sintomática para centrarse en el control sintomático, la recuperación funcional y la mejora de la calidad de vida como parte del manejo de enfermedades crónicas⁷⁰.

Para varios pacientes, a pesar del estado de no remisión, una mejora más modesta en la gravedad general de los síntomas depresivos puede resultar en una mejora autoevaluada significativa del bienestar⁸⁵⁻⁸⁷. Por ejemplo, una mejora aproximada del 35% desde el inicio en la puntuación MADRS total puede asociarse a una mejora significativa de la calidad de vida en personas con TRD⁸⁷. Estos datos apoyan la idea de que mejoras más modestas en la gravedad de los síntomas en personas con TRD pueden ser clínicamente significativas, e invitan a la necesidad de definiciones multidimensionales que no dependan únicamente del umbral de mejoría sintomática^{86,88,89}.

Las encuestas realizadas a personas con experiencia vivida de la depresión han destacado la importancia de los resultados sintomáticos dimensionales, además de los categóricos^{90,91}. Por ejemplo, alivio del embotamiento emocional, anhedonia, ansiedad y rumiación suelen ser prioritarios para personas que viven con depresión por encima de la remisión sintomática completa⁹². La toma de decisiones compartida, la atención centrada en el paciente y centrada en los síntomas específicos de preocupación y la integración de las modalidades de tratamiento pasan a ser primordiales en DTD, de acuerdo con los principios rectores del manejo de enfermedades crónicas^{84,93-96}. Aunque DTD no está reconocida actualmente por los organismos reguladores como una vía para la aprobación de tratamientos y autorización de comercialización, se aproxima más a las presentaciones y resultados del mundo real entre personas con TRD, y podría servir como heurística clínica o incluso como marco que informe sobre la caracterización ulterior de TRD.

En general, hay una confluencia de razones de investigación, clínicas, políticas y de salud pública para disponer de una definición validada y universal de TRD. Las definiciones existentes se caracterizarían mejor como marcos que varían en sus variables constituyentes y supuestos de trabajo. Los marcos existentes de TRD aquí revisados no han aportado ninguna perspectiva sustancial sobre la patogenia, el descubrimiento y desarrollo de tratamientos o la atención clínica de personas con TRD.

Además, no existen pruebas convincentes de que ninguno de los marcos de TRD anteriores haya sido implementado a gran escala por la comunidad clínica o investigadora. Una definición consensuada de TRD necesitará, como mínimo, proporcionar un criterio de valoración cuantificable que defina la respuesta, integrar psicoterapias manuales, validar empíricamente los supuestos que rodean la ponderación diferencial del tratamiento e integrar múltiples factores que influyen en la respuesta a los antidepressivos. Se necesita urgentemente una definición de TRD que sea consistente en los distintos ecosistemas de atención clínica y que satisfaga tanto las necesidades clínicas como de investigación.

PREVALENCIA DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Las diferencias en la definición de TRD han dado lugar a estimaciones muy variables de su tasa de prevalencia⁹⁹. A menudo se afirma que la TRD afecta aproximadamente al 30% de las personas que reciben tratamiento antidepressivo en entornos de investigación, mientras que se estima que su prevalencia en la práctica del mundo real oscila entre 6% y 55%^{32,98-101}.

La mayoría de personas con TDM acceden a la atención de salud mental inicialmente a través del sistema de atención primaria, donde rara vez se aplica una atención basada en mediciones¹⁰²⁻¹⁰⁴. Solo puede hacerse una estimación provisional de la prevalencia de TRD en atención primaria de forma indirecta utilizando un enfoque de “cascada de tratamiento de la depresión”¹⁰⁵. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes de atención primaria presentan síntomas depresivos clínicamente significativos, y solo alrededor de la mitad de estos casos son diagnosticados, de los cuales se estima que al 25% se le prescribe algún antidepressivo¹⁰⁶. La evidencia replicada indica que, aquellos a los que se prescriben antidepressivos, la mayoría interrumpe el tratamiento

prematuramente. Por lo tanto, se esperaría que solo alrededor del 5-7% de personas con depresión tratadas en los centros de atención primaria logre la remisión¹⁰⁶. El anterior enfoque en cascada –que integra aspectos de diagnóstico erróneo, falta de adherencia, ensayos de tratamiento inadecuados, así como brechas en la implementación– subraya la elevada prevalencia de los malos resultados de la depresión en atención primaria, de los que cabría esperar que un porcentaje significativo cumpliera los criterios de TRD^{10,30,64,71,107,108}.

Puede hacerse una estimación más precisa de la prevalencia de TRD consultando el ensayo *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D, Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión), un estudio multicéntrico patrocinado por el Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) (18 centros de atención primaria y 23 de atención psiquiátrica) llevado a cabo en EE.UU.³³. Todos los sujetos elegibles inscritos en el ensayo STAR*D iniciaron el tratamiento con citalopram. Tras un ensayo de 12 semanas (tratamiento de nivel 1), las personas que no estaban en remisión fueron aleatorizadas a uno de los siete enfoques de cambio o combinación (nivel 2). La falta de respuesta a un tratamiento de cambio o combinación de nivel 2 dio lugar a la asignación aleatoria a otros tratamientos (niveles 3 y 4). Las definiciones de TRD de la FDA y la EMA se alinearían con el fracaso a los tratamientos de nivel 1 y 2 en el ensayo STAR*D. Sobre esta base, puede estimarse que aproximadamente el 55% de personas con TDM cumplirían los criterios de la FDA/EMA para TRD (es decir, respuesta inadecuada a dos o más antidepressivos a pesar de una intensidad y duración adecuadas del tratamiento)³³.

En resumen, aunque a menudo se afirma que la TRD afecta aproximadamente al 30% de personas que reciben tratamiento antidepressivo, una definición más estricta y multidimensional de esta afección enfatizando la remisión sintomática aumenta esta estimación a cerca del 55%.

FACTORES DE RIESGO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

Se han identificado muchos factores asociados a una respuesta reducida a antidepressivos, pero relativamente pocos se establecen como factores de riesgo específicos para TRD. Además, la mayoría de factores identificados como que afectan negativa-

mente a los resultados de los antidepresivos se recogen en estudios pequeños y se describen con una intervención antidepresiva concreta. Entre los relativamente pocos estudios que han tratado de identificar factores asociados con TRD, la mayoría están limitados por la definición inconsistente de esta afección, y evalúan principalmente los resultados con antidepresivos basados en monoaminas.

Aquí tratamos de identificar los factores que se asocian con TRD. Dado que en la mayoría de los estudios se han evaluado factores asociados con una menor respuesta a los antidepresivos convencionales y no a la TRD, aportamos claridad e intentamos separar estos dos aspectos.

Factores sociodemográficos

Está demostrado que en las personas mayores fracasan con más frecuencia los tratamientos antidepresivos múltiples a base de monoaminas, lo que puede tomarse como evidencia de que la TRD es más común en esta subpoblación^{109,110}. Sin embargo, no hay evidencia de una respuesta reducida en adultos mayores con depresión que reciben tratamientos psicoterapéuticos manuales¹¹¹, y la eficacia de la TEC no parece reducirse en función de la edad¹¹². También se ha informado que la estimulación magnética transcranial repetitiva (EMTr) puede tener una eficacia similar (o potencialmente mayor con mayor dosis de pulso) en adultos mayores con TDM¹¹³.

No está establecido si el sexo femenino es un factor de riesgo de TRD¹¹⁴. Tampoco está suficientemente documentado si la depresión durante eventos de la vida reproductiva (p. ej., depresión de inicio periparto) es más probable que sea resistente al tratamiento¹¹⁵. No obstante, es bien sabido que las mujeres sufren de depresión en una proporción dos veces superior a los hombres, y que es más probable que se les prescriban antidepresivos¹¹⁶. En consecuencia, cabría esperar que las mujeres representaran la mayoría dentro de una población con TRD, aunque sigue siendo incierto si su riesgo relativo es mayor.

La posición socioeconómica es un factor de riesgo de TRD en personas que reciben antidepresivos con base de monoaminas. Por ejemplo, en el ensayo STAR*D, las personas que cumplían los criterios de nivel 2 (es decir, una respuesta inadecuada a dos regímenes de antidepresivos secuenciales) eran más probable que declararan ingresos más bajos y dependieran del sistema de

salud pública¹¹⁷. Además, se ha observado que personas con menor nivel educativo o desempleadas son más a menudo resistentes a múltiples estrategias antidepresivas secuenciales^{17,118}.

Las investigaciones futuras deberían evaluar si los factores raciales y/o étnicos contribuyen a la aparición de TRD, y también tratar de explorar si la orientación sexual y/o identidad de género, estado civil, conectividad interpersonal y medidas de soledad son factores de riesgo para TRD.

Experiencias adversas y traumas

Está bien documentado que el maltrato infantil se asocia con una mayor gravedad de la depresión, edad más temprana de aparición, disfunción cognitiva, presencia de síntomas psicóticos y comorbilidades físicas y psiquiátricas, cada una de las cuales se asocia también con una respuesta atenuada a los antidepresivos y a las intervenciones psicológicas manuales¹¹⁹⁻¹²³.

También hay estudios que aportan evidencia de que un antecedente referido de abuso emocional en la infancia se asocia con depresión recurrente, depresión persistente, así como con resistencia al tratamiento con antidepresivos¹²⁴. El Estudio Internacional para Predecir el Tratamiento Optimizado de la Depresión (iSPOT-D) informó que, entre los adultos con TDM y antecedentes de trauma entre los 4 y los 7 años de edad, solo el 15,9% logró la remisión tras 8 semanas de tratamiento con escitalopram, sertralina o venlafaxina, en comparación con el 84,1% en individuos sin antecedentes de trauma infantil¹²⁵.

Sin embargo, es posible que la respuesta atenuada a los antidepresivos en personas con antecedentes de maltrato infantil no se produzca con todos los antidepresivos. Por ejemplo, la evidencia preliminar sugiere que la respuesta al tratamiento con vortioxetina o ketamina en la depresión no se reduce en las personas con trauma, lo que sugiere resultados diferentes en función del mecanismo de acción putativo de los medicamentos^{126,127}.

En términos más generales, los acontecimientos vitales estresantes se han asociado directamente con peor respuesta a los antidepresivos habitualmente prescritos, así como con mayor aparición de conductas suicidas y comorbilidades, y mayor gravedad de los síntomas, que son variables que podrían mediar en la asociación con una respuesta atenuada a los antidepresivos y posiblemente a la TRD¹²⁸.

Factores clínicos

Una mayor gravedad inicial es un factor de riesgo altamente replicado para TRD, y de hecho se incluye en algunos esquemas como una variable en la caracterización jerárquica del trastorno. La duración de la enfermedad también está altamente asociada a la TRD, y hay evidencia replicada que indica que la duración de un episodio depresivo es inversamente proporcional a la probabilidad de respuesta al tratamiento¹²⁹.

La evidencia también sugiere que algunas características fenomenológicas de la depresión pueden estar asociadas con resistencia al tratamiento. Los síntomas psicóticos afectan aproximadamente al 20% de adultos con TDM y están muy asociados con TRD¹³⁰. Se ha informado que están presentes características mixtas en aproximadamente el 25% de personas con TDM y se asocian con una respuesta atenuada a los antidepresivos, aunque queda por determinar si son un factor de riesgo específico para TRD^{47,131}.

La anhedonia es un componente central de la depresión que manifiestan entre el 35 y 75% de pacientes, y puede ser un factor de riesgo para TRD en personas cuyo historial de tratamiento se limita a los ISRS^{132,133}. Los déficits cognitivos en el TDM son prevalentes, persistentes y a menudo aumentan progresivamente en función de la gravedad y duración de la enfermedad; se asocian a una respuesta atenuada a antidepresivos seleccionados y pueden representar un factor de riesgo para TRD^{72,134-136}.

Los síntomas de ansiedad son frecuentes en las poblaciones con TRD, y su aparición en el TDM se asocia a una presentación más grave de la enfermedad, menor probabilidad de remisión, comorbilidades y tendencias suicidas¹³⁷⁻¹⁴⁰. Los resultados del ensayo STAR*D indican que las personas con depresión ansiosa muestran una respuesta atenuada a los antidepresivos y tienen más probabilidades de desarrollar TRD¹⁴¹. El estudio GSRD también informó que los trastornos de ansiedad estaban sobrerrepresentados en personas que cumplían los criterios de TRD¹⁴².

Está bien documentado que las poblaciones con TRD presentan una mayor tasa de comorbilidades psiquiátricas y físicas en comparación con las poblaciones sin TRD¹⁴³. Además, la TRD es un factor de riesgo para nuevas comorbilidades físicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis y síndrome metabólico^{40,144-146}. La evidencia indica que las anteriores enfermedades

físicas son a su vez factores de riesgo para TRD^{145,147-152}.

DETECCIÓN DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

La evaluación de un individuo con TDM con vistas a la personalización de la selección y secuenciación del tratamiento ha sido revisada previamente en esta revista¹³. Aquí nos centramos específicamente en el proceso de evaluación dirigido a confirmar el diagnóstico de TRD y a descartar la posibilidad de pseudoresistencia.

A continuación se examinan los factores modificables más comunes que contribuyen a la pseudoresistencia, como la inexactitud del diagnóstico de TDM, inadecuación de los ensayos de tratamiento actuales y anteriores, evaluación inexacta de la respuesta y diferencias individuales en el metabolismo de los antidepresivos^{153,154}.

Diagnóstico preciso del TDM

La inexactitud del diagnóstico de TDM es una razón común para la pseudoresistencia. Se estima que aproximadamente la mitad de individuos con TDM no tienen un diagnóstico correcto¹⁵⁵. Un escenario no infrecuente en la práctica clínica es el paciente deprimido que presenta resistencia a múltiples antidepresivos secuenciales cuyo diagnóstico correcto debería ser trastorno bipolar en lugar de TDM¹⁵⁶.

Para la mayoría de individuos con trastorno bipolar, la depresión es la presentación índice, lo que justifica la reconsideración del diagnóstico de TDM en toda persona que presente TRD. De hecho, se ha informado que los individuos a los que se les han prescrito múltiples ensayos fallidos de antidepresivos (es decir, TRD) tienen una probabilidad mucho mayor de un diagnóstico subyacente de trastorno bipolar en comparación con las personas a las que se les recetó un único ensayo de antidepresivos¹⁵⁷. Además, se ha informado que la transición de un diagnóstico de TDM a uno de trastorno bipolar se produce a un ritmo aproximado de 1-3% por año, lo que indica que debe reconsiderarse la evaluación diagnóstica en todas las presentaciones de TRD^{130,158,159}.

Se han validado múltiples herramientas de detección del trastorno bipolar, como el *Rapid Mood Screener* (RMS, Evaluación Rápida del Estado de Ánimo)¹⁶⁰, el *Patient Mania Questionnaire* (PMQ, Cuestionario de Manía del Paciente)¹⁶¹, el *Mood Disorder*

Questionnaire (MDQ, Cuestionario sobre Trastornos del Estado de Ánimo)¹⁶² y la *Hypomania Checklist-32* (Lista de verificación de la Hipomanía-32)¹⁶³. Aunque las herramientas de cribado no son suficientes para diagnosticar el trastorno bipolar, pueden utilizarse de forma rutinaria en la práctica clínica y, si son positivas, justifican una evaluación más exhaustiva de un posible trastorno bipolar.

Además del cribado del trastorno bipolar, deben diagnosticarse y tratarse las afecciones comórbidas relevantes si están presentes. Incluyen los trastornos por consumo de sustancias y alcohol, trastornos de ansiedad, trastornos de personalidad y algunas enfermedades físicas como el hipotiroidismo.

Determinación de la idoneidad de los ensayos de tratamiento

La adecuación de un tratamiento antidepresivo se refiere a la elección de la medicación, su dosis, la duración del tratamiento y la adherencia del paciente. Para confirmar el diagnóstico de TRD se requiere una caracterización exhaustiva y precisa de los regímenes de medicación actuales y pasados, que puede captarse mediante varios instrumentos.

El Formulario de Historial de Tratamiento Antidepresivo (ATHF) es un instrumento de captura de datos adecuado para su aplicación en el punto asistencial. Se desarrolló originalmente en estudios de TEC y posteriormente ha sido objeto de una aplicación clínica y de investigación más amplia¹⁶⁴. Tiene criterios explícitos para evaluar la respuesta a los tratamientos farmacológicos y de neuroestimulación, y también está disponible en una versión más corta (Formulario ATHF-Corto, ATHF-SF)¹⁶⁵. Otros instrumentos que recogen y registran los regímenes antidepresivos actuales y anteriores son el Cuestionario de Respuesta al Tratamiento Antidepresivo (ATRQ) del Hospital General de Massachusetts, autoevaluado¹⁶⁶, y el Inventario de Tratamiento Maudsley⁵⁶.

En primer lugar, es necesario confirmar la idoneidad del régimen de antidepresivos. Está bien establecido que existe una brecha conocimiento- implementación entre lo que son estrategias de tratamiento probadas en TDM y lo que realmente se aplica⁴². A continuación hay que considerar la idoneidad de la dosis de la medicación: las recomendaciones de dosificación están establecidas para todos los antidepresivos aprobados y

se describen en las monografías de sus respectivos productos.

En general, se considera que la duración adecuada de un ensayo con antidepresivos es de 4 a 6 semanas con la dosis óptima, aunque el 60% de las personas que alcanzaron la remisión en el ensayo STAR*D con tratamiento de nivel 1 lo hicieron después de la sexta semana de tratamiento, lo que indica que una subpoblación de adultos con TDM puede requerir ensayos de tratamiento más prolongados^{167,168}.

También debe evaluarse la adherencia al tratamiento. Una observación replicada es la alta tasa de incumplimiento del tratamiento con antidepresivos en personas con TDM. Las personas con menos de un 80% de adherencia a las recomendaciones del régimen antidepresivo se definen habitualmente como no adherentes¹⁶⁹. Utilizando esta definición, alrededor del 30-50% de personas a las que se prescriben antidepresivos son no adherentes en la fase aguda de tratamiento¹⁶⁹. La evaluación de la adherencia al tratamiento incluye recuentos de pastillas y autoinforme del paciente. Los sistemas de sensores digitales se han utilizado en estudios académicos para documentar el cumplimiento, pero no están fácilmente disponibles para su aplicación clínica.

Evaluación de los resultados de ensayos previos con antidepresivos

La definición de TRD implica la cuantificación del resultado terapéutico con tratamientos antidepresivos previos. Sin embargo, como ya se ha dicho, la mayoría de definiciones de TRD no proporcionan un criterio de valoración cuantificable y consensuado que defina la respuesta vs. la falta de respuesta a los antidepresivos. Una excepción es el método de estadificación GSRD¹⁴, que define explícitamente la falta de respuesta al tratamiento como una reducción de menos del 50% en la puntuación total en el HAM-D o MADRS. Esto puede representar una referencia útil en la práctica clínica habitual.

Sin embargo, se observa que, en algunos pacientes, una reducción de la puntuación MADRS total de alrededor del 35% puede asociarse a una mejora significativa de la calidad de vida⁸⁷, lo que respalda la necesidad de definiciones multidimensionales que no dependan únicamente del umbral de mejora sintomática^{86,88,89}. Para ello, puede recomendarse el uso de medidas como el Índice de Bienestar-Cinco de la Organización Mundial de la Salud (OMS-5)¹⁷⁰.

Más en general, los criterios de valoración terapéuticos que integran los resultados comunicados por el paciente junto con las medidas sintomáticas pueden proporcionar una caracterización más precisa de la respuesta al tratamiento⁸².

Aunque el “fracaso” de uno o más ensayos con antidepresivos es parte integral de todas las definiciones de TRD, debe reconocerse que no existe consenso en el campo sobre cómo debe definir y constatar este “fracaso”. Superar esta importante limitación es una prioridad obvia para futuras investigaciones sobre TRD.

Pruebas farmacogenómicas y evaluación de los niveles de antidepresivos en sangre

La evidencia indica que un subconjunto de pacientes con TDM que presentan TRD pueden presentar una respuesta fallida a los antidepresivos como consecuencia de una biodisponibilidad subóptima del antidepresivo administrado, debido al estado de metabolizador rápido¹⁷¹⁻¹⁷⁴. La evidencia disponible indica que las variaciones alélicas de los citocromos P450-2D6 (CYP2D6) y P450-2C19 (CYP2C19) están especialmente asociadas con el resultado del antidepresivo. En concreto, los fenotipos CYP2D6 pueden ser importantes en algunos pacientes que toman ATC y venlafaxina, y los fenotipos CYP2C19 en algunos individuos que reciben ATC, citalopram, escitalopram y sertralina¹⁷¹. Aunque no pueden recomendarse las pruebas farmacogenéticas como evaluación sistemática en TRD, alguna evidencia preliminar sugiere que, en circunstancias seleccionadas, pueden estar justificadas.

Además, deben controlarse los niveles sanguíneos en personas que no respondan y que reciban algunos ATC (como imipramina, desipramina, nortriptilina), ya que se han establecido niveles/ventanas terapéuticas para estos agentes¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

ABORDAJE DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

A continuación, repasamos las tácticas que pueden considerarse para tratar la TRD una vez confirmado el diagnóstico de esta afección. Estas tácticas consisten en la prolongación del ensayo del antidepresivo actual, cambio de antidepresivos, combinación de antidepresivos, uso de esketamina o ketamina y neuroestimulación (Tabla 2).

Si bien no se ha demostrado que las psicoterapias manuales sean eficaces como intervención aislada en TRD, se revisa brevemente su eficacia en combinación con antidepresivos. Asimismo, se revisan brevemente la evidencia para otras estrategias (p. ej., litio, hormona tiroidea) que están mejor establecidas en pacientes con respuesta parcial a ATC e IMAO en lugar de estudiarse principalmente en TRD.

También revisamos los datos de los SGA, a pesar de que –con excepción de la combinación olanzapina-fluoxetina– estos medicamentos no están aprobados para TRD, sino solo para individuos con TDM que muestran una respuesta parcial a un antidepresivo índice.

Prolongación del ensayo con antidepresivos

Como se ha mencionado anteriormente, los resultados del ensayo STAR*D indicaron que una proporción de individuos que respondieron al tratamiento de nivel 1 lo hicieron después de la semana 6. Una revisión sistemática de los estudios disponibles trató de evaluar la probabilidad de respuesta durante las semanas 5-8 y 9-12 en individuos con TDM que no respondían después de 4 semanas¹⁷⁸. Se llegó a la conclusión de que aproximadamente el 20% de pacientes con TDM que no respondían en las primeras 4 semanas respondían durante las semanas 5-8, mientras que aproximadamente el 10% respondían durante las semanas 9-12¹⁷⁸.

Sin embargo, no está demostrado que la prolongación de un ensayo con antidepresivo en pacientes TRD confirmada conlleve una probabilidad considerable de éxito del tratamiento. Además, las personas con depresión vivida priorizan la rapidez de la acción antidepresiva, por lo que prolongar los ensayos con antidepresivos durante uno o dos meses más es poco probable que resulte aceptable en la mayoría de casos de TRD⁹².

Cambiar de antidepresivo

Los datos metaanalíticos son contradictorios en lo que respecta a si cambiar de antidepresivo aumenta la probabilidad de respuesta en TRD^{179,180}. Un concepto relacionado pero independiente que justificaría el cambio de clase de antidepresivos es el de “ampliar el espectro de eficacia”. Por ejemplo, un paciente al que se le ha prescrito un ISRS y que sigue manifestando anhedonia

debilitante, fatiga y retraso psicomotor puede mostrar una mejoría significativa al cambiar a un antidepresivo con un mecanismo de acción diferente^{181,182}.

En general, el cambio de antidepresivos puede considerarse en algunos casos de TRD, y el nuevo agente debe ser un antidepresivo “no compañero de clase”.

Combinando antidepresivos

Las personas con TRD son tratadas habitualmente con polifarmacia antidepresiva, pero se han realizado pocos estudios relevantes específicamente en poblaciones con TRD¹⁸³⁻¹⁸⁷.

Los resultados de un metaanálisis han respaldado la eficacia de añadir mirtazapina o bupropión en personas con TRD en “fase inicial” (es decir, que no responden a un tratamiento farmacológico o psicológico adecuado para la depresión)¹⁸⁸. Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento de nivel 2 (es decir, TRD) del ensayo STAR*D incluía siete posibles estrategias de cambio o aumento en adultos con depresión no psicótica que no lograban la remisión con citalopram. Los tres enfoques de aumento fueron bupropión, buspirona y psicoterapia cognitiva. La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión tras recibir bupropión combinado con citalopram fue del 39,0%, frente al 25,5% al cambiar a monoterapia con bupropión de liberación sostenida (SR)³³.

Un metaanálisis reciente concluyó que los antagonistas de los autorreceptores alfa-2 (es decir, mirtazapina, mianserina, trazodona) combinados con ISRS son superiores a la monoterapia en poblaciones mixtas que incluyen TRD, pero la composición de las muestras de pacientes estudiadas impide cualquier interpretación definitiva del hallazgo¹⁸⁹.

En general, los datos que apoyan la combinación de antidepresivos como estrategia de tratamiento eficaz son moderados en las poblaciones con TRD.

Ketamina/esketamina

Se ha observado que la ketamina racémica intravenosa (IV) mejora rápidamente los síntomas depresivos y la ideación suicida en adultos con TRD, y su eficacia se ha confirmado en muestras de pacientes en el mundo real. Se ha observado un beneficio clínicamente significativo tanto en estudios de infusión única como múltiple¹⁹⁰⁻¹⁹³. El

Tabla 2 Opciones para el abordaje de la depresión resistente al tratamiento (TRD)

Opción	Justificación	Limitaciones
Prolongación del ensayo con antidepresivos	Retraso en el tiempo de respuesta entre subpoblaciones con TRD.	Base de evidencia modesta respaldando la estrategia. Es poco probable que sea aceptable para la mayoría de pacientes con TRD. Estrategias alternativas para TRD mejor establecidas (p. ej., TEC, esketamina).
Cambio de antidepresivos	Antidepresivos con mecanismos de acción diferentes de distintas clases pueden ofrecer mejores resultados de salud en TRD en algunos casos. Especialmente apropiado cuando la clase de antidepresivo índice es mal tolerado.	Base de evidencia modesta respaldando la estrategia. El antidepresivo recién iniciado requerirá al menos 4 semanas antes de que se pueda evaluar el resultado.
Combinación de antidepresivos	Puede dirigirse a síntomas que no responden al antidepresivo índice (p. ej., fatiga, deterioro cognitivo, problemas de sueño). Puede mejorar la tolerabilidad mediante el antídoto de efectos adversos emergentes (p. ej., bupropión para la disfunción sexual inducida por antidepresivos).	Base de evidencia limitada en TRD. Posibilidad de interacciones medicamentosas. Menor adherencia terapéutica a los regímenes de polifarmacia. Mayor coste del tratamiento.
Ketamina	Eficacia aguda establecida en TRD. Efectos beneficiosos sobre las tendencias suicidas. Inicio rápido de la mejoría sintomática.	Datos insuficientes sobre eficacia, tolerabilidad y efectos adversos a largo plazo. Acceso al tratamiento limitado en muchas jurisdicciones. Se requiere personal especializado para una administración segura. No se ha establecido el perfil de efectos adversos a largo plazo en TRD (p. ej., responsabilidad por abuso, actividad de puerta de enlace).
Esketamina	Eficacia aguda y de mantenimiento establecida en TRD. Efectos beneficiosos sobre las tendencias suicidas. Inicio rápido de la mejoría sintomática. Superioridad a SGA (es decir, quetiapina XR) en el tratamiento agudo y de mantenimiento de TRD.	Acceso al tratamiento limitado en muchas jurisdicciones. Coste de adquisición. Recomendación de coprescripción con antidepresivo subyacente en TRD.
Antipsicóticos de segunda generación (SGA)	Tratamientos escalables y accesibles. Evidencia establecida para la combinación olanzapina-fluoxetina.	Con excepción de la combinación olanzapina-fluoxetina, se ha estudiado en pacientes con respuesta parcial en lugar de TRD. Preocupación por la tolerabilidad a corto y largo plazo.
Terapia electroconvulsiva (TEC)	Altamente eficaz en el tratamiento agudo y de mantenimiento de TRD. La evidencia disponible sugiere que no es inferior a la ketamina IV. Eficacia en TRD en todas las edades.	Relativa falta de disponibilidad en muchos contextos. Estigma y falta de aceptabilidad para muchos pacientes con TRD. Preocupación por la tolerabilidad (p. ej., déficits de memoria).
Estimulación magnética transcraneal repetitiva	Se ha demostrado su eficacia en TRD. Más aceptable para los pacientes que TEC. El protocolo acelerado demuestra tasas de remisión significativas en una semana. Ventajas de tolerabilidad en comparación con TEC (es decir, no se observan déficits cognitivos persistentes).	Relativa falta de disponibilidad en muchas jurisdicciones. Inferioridad a TEC en TRD con protocolos no acelerados. Datos insuficientes a largo plazo en TRD.
Estimulación del nervio vago	Eficacia probada en TRD en personas con extenso historial de fracaso de antidepresivos. No es necesario administrar el tratamiento de forma diaria.	No está disponible en la mayoría de los países del mundo. La complejidad del procedimiento limita la escalabilidad. Complicaciones del implante. Coste del tratamiento.
Psicoterapias	La evidencia respalda la eficacia cuando se usan de forma complementaria en TRD. Oportunidad de abordar comorbilidades. Facilitan estrategias de afrontamiento con mejores efectos en los resultados comunicados por los pacientes. Gran aceptación por parte de las personas con experiencia vivida de TRD. Oportunidad de adaptar el tratamiento a resultados terapéuticos específicos.	Falta de disponibilidad del tratamiento o de profesionales adecuadamente formados. Baja adherencia a la terapia. Falta de evidencia como tratamiento independiente en TRD.

aerosol intranasal de esketamina co-iniciado con un antidepresivo también ha demostrado una rápida eficacia clínicamente significativa en pacientes con TRD.

A diferencia de la ketamina intravenosa, también hay datos que demuestran la seguridad y tolerabilidad a largo plazo (es decir, más de 3 años) de la esketamina^{194,195}.

El análisis del ítem indica que ketamina y esketamina no solo mejoran significativamente los síntomas generales de TRD, sino también los síntomas depresivos específicos

que están sobrerrepresentados en adultos con TRD, como la anhedonia¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Los datos metaanalíticos también indican que las estrategias de tratamiento glutamatérgico pueden ser superiores a los agentes antipsicóticos en adultos con TRD^{200,201}.

En 2019, la FDA aprobó el spray intranasal de esketamina combinado con antidepresivos en adultos con TRD, con aprobaciones posteriores por parte de otras autoridades sanitarias a nivel mundial (p. ej., EMA). Hay menos evidencia disponible para la ketamina y/o sus derivados a través de otras vías de administración¹⁹¹. Además, la administración concomitante de ketamina e intervenciones psicológicas (psicoterapia “asistida con ketamina”) no está suficientemente caracterizada y, como tal, no puede recomendarse para TRD²⁰².

Los resultados del reciente ensayo ESCAPE-TRD indican que la esketamina intranasal combinada con un antidepresivo es significativamente más eficaz que la quetiapina XR en TRD, con una tasa de remisión en la semana 8 del 27,1% vs. 17,6% ($p=0,003$)²⁰³. Las tasas de remisión siguieron aumentando en ambos brazos después de alcanzar el criterio principal de valoración, y fue significativamente mayor la proporción de pacientes en remisión en la semana 32 en el grupo asignado a esketamina intranasal que en el que recibió quetiapina XR (55% vs. 37%; $p<0,001$)²⁰³.

La evidencia preliminar indica que la eficacia de la ketamina IV en individuos con TRD y antecedentes de falta de respuesta a la neuroestimulación (es decir, TEC o EMTr) no se reduce en comparación con individuos con TRD y sin tratamiento previo de neuroestimulación²⁰⁴. La evidencia disponible también indica que la eficacia de ketamina y esketamina en el tratamiento agudo de TRD también es evidente en individuos con mayores grados de resistencia a los antidepresivos²⁰⁵.

Los problemas de efectos adversos atribuibles a la exposición prolongada a la ketamina o esketamina incluyen el potencial de abuso y uso indebido, tolerancia y síndrome de abstinencia, efectos sobre la función hepática y, posiblemente, toxicidad renal y/o urogenital²⁰⁶. Se esperaría que los riesgos de las preocupaciones de seguridad anteriores se mitigaran al administrar ketamina o esketamina bajo supervisión médica de acuerdo con las mejores prácticas²⁰⁵.

Antipsicóticos de segunda generación

El único SGA evaluado en pacientes en quienes han fracasado dos o más tratamien-

tos antidepresivos previos (es decir, TRD) es la combinación de dosis fija de olanzapina y fluoxetina²⁰⁷⁻²⁰⁹. Los otros SGA evaluados en el TDM (es decir, aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, risperidona y quetiapina XR) solo se han estudiado en pacientes con respuesta parcial a al menos un antidepresivo^{187,201,210-224}.

No se dispone de comparaciones directas de los SGA como tratamiento aumentado en TRD, ni de datos a largo plazo sobre la prevención de recidivas. La falta de datos a largo plazo con SGA es un punto de diferenciación con la esketamina, que cuenta con datos documentados a largo plazo de varios años de eficacia y seguridad¹⁹⁵. Las limitaciones del uso de SGA a largo plazo en TDM están relacionadas con la tolerabilidad y la seguridad (p. ej., desregulación metabólica, aumento de peso y efectos adversos extrapiramidales)²²⁵.

Relativamente pocos estudios han comparado el aumento de antidepresivos con antipsicótico vs. combinación de antidepresivos en pacientes que presentan una respuesta subóptima al antidepresivo. El ensayo *VA Augmentation and Switching Treatments for Improving Depression Outcomes* (VAST-D, Aumento de VA y Cambio de Tratamientos para Mejorar los Resultados de la Depresión) fue un ensayo multicéntrico aleatorizado, simple ciego y de asignación paralela en la depresión que no respondía al menos a un ciclo de tratamiento antidepresivo²²⁶. Los sujetos elegibles fueron aleatorizados a uno de tres tratamientos: cambio a bupropión SR, aumento del tratamiento actual con bupropión SR o aumento del tratamiento actual con aripiprazol. La tasa de remisión en la semana 12 fue mayor para el grupo asignado a aripiprazol (28,9%) en comparación con el grupo en el que se cambió a bupropión SR (22,3%), pero no con el grupo en que se complementó con bupropión SR (26,9%). Las tasas de respuesta fueron significativamente más altas para el grupo asignado a aripiprazol (74,3%) que para los grupos que recibieron monoterapia con bupropión SR y aumento con bupropión SR (62,4% y 65,6%, respectivamente)²²⁶.

Los resultados del ensayo VAST-D replican y amplían la eficacia y la tolerabilidad de los SGA en individuos con TDM que responden parcialmente a los antidepresivos. Como se mencionó anteriormente, no hay datos suficientes sobre los SGA en TRD. Sin embargo, los resultados del ensayo ESCAPE-TRD sugieren la superioridad de la esketamina intranasal vs. quetiapina XR.

Neuroestimulación

Los tratamientos neuroestimuladores evaluados en TRD incluyen la estimulación del nervio vago (VNS), TEC, EMTr, terapia de convulsión magnética, estimulación cerebral profunda y estimulación transcranial por corriente directa²²⁷⁻²³³.

La VNS ha demostrado eficacia en pacientes con TRD de orden superior (es decir, tratados con cuatro o más antidepresivos previos), y también ha demostrado la durabilidad del efecto con el tratamiento de mantenimiento²³⁴⁻²³⁶. La FDA ha aprobado la VNS en pacientes con TRD que tienen antecedentes de al menos cuatro antidepresivos previos fallidos.

La TEC es una intervención terapéutica bien establecida en el tratamiento de TRD, con una tasa media de remisión en régimen de etiqueta abierta del 48% en la depresión no psicótica²³⁷. La eficacia puede ser mayor en individuos con depresión psicótica. Muchas modificaciones en la aplicación de la TEC han conservado su eficacia en TRD con un perfil de tolerabilidad mejorado (p. ej., TEC de pulso breve bilateral vs. TEC unilateral derecha de pulso ultrabreve)²³⁸.

Los resultados de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis apoyan consistentemente la eficacia de la EMTr en TRD²³³. Los resultados también indican que mayor gravedad al inicio y mayor número de fracasos de antidepresivos previos se asocian a una eficacia atenuada de la EMTr²³⁹⁻²⁴³. La rentabilidad de la EMTr en adultos con TRD está bien documentada, y posiblemente sea mayor en comparación con la TEC, pero la evidencia disponible también muestra que la TEC puede ser más efectiva que la EMTr convencional en el tratamiento agudo y preventivo de recidivas de TRD²⁴⁴⁻²⁴⁶.

Se están validando formas más nuevas de EMTr, incluida la estimulación intermitente convencional de ráfagas theta (iTBS), cuya eficacia en adultos con TRD en comparación con el tratamiento simulado está bien establecida^{247,248}. En un ensayo controlado aleatorizado (ECA) a doble ciego se observó que un protocolo acelerado de dosis altas de iTBS con conectividad funcional guiada por imágenes por resonancia magnética (RM) (terapia de neuromodulación de Stanford, SNT) es significativamente superior al tratamiento simulado cuatro semanas después de finalizar el protocolo de cinco días. El beneficio significativo observado fue evidente a pesar de una media de cinco ensayos previos con medicación antidepresiva²⁴⁹. El enfoque SNT fue aprobado recientemente por la FDA para TRD.

Además, los resultados de los ECA han respaldado la eficacia de la terapia de convulsiones magnéticas, con evidencia adicional que demuestra la continuación del efecto^{250,251}. En una revisión Cochrane no se identificó una diferencia significativa entre esta terapia y la TEC en adultos con TRD²⁵².

Los resultados de los ECA no han documentado la eficacia de la estimulación cerebral profunda, en comparación con el tratamiento simulado, en TRD²⁵³⁻²⁵⁷. La estimulación transcraneal con corriente continua se asocia a resultados variables entre los ECA en el tratamiento de adultos con TRD: la heterogeneidad en la respuesta puede deberse a la amplia gama de resistencias al tratamiento incluida en los ensayos originales, desde individuos sin tratamiento previo hasta individuos en los que fracasó la TEC²⁵⁸.

En resumen, de las modalidades de neuroestimulación anteriores, TEC, EMTr, VNS y SNT se recomiendan en adultos con TRD. Aunque se carece de datos comparativos directos de tratamientos probados en TRD, la evidencia preliminar sugiere que la TEC puede no ser inferior en comparación con la ketamina racémica IV en adultos con TRD²⁵⁹.

Intervenciones psicoterapéuticas

Existen múltiples motivos para considerar las intervenciones psicoterapéuticas en personas con TRD. Por ejemplo, la evidencia indica que estas intervenciones son una opción de tratamiento preferible a la farmacoterapia en personas con experiencia vivida de la depresión^{73,260,261}. Los síntomas residuales y las comorbilidades en personas con TRD son frecuentemente susceptibles de tratamientos psicológicos. Las psicoterapias, cuando se combinan con tratamientos farmacológicos, cuentan con apoyo conceptual en la medida en que facilitan mecanismos de aprendizaje, afrontamiento y resiliencia que sinergizan con los hipotéticos mecanismos de acción biológicos de los antidepresivos²⁶². Por último, los individuos con depresión persistente y antecedentes de trauma, ambos más frecuentes en poblaciones con TRD, muestran tasas de respuesta significativas con las intervenciones psicológicas^{263,264}.

Sin perjuicio de la justificación del uso de psicoterapias en TRD, son limitados los datos que las respaldan como intervenciones independientes en TRD^{265,266}. Sin embargo, la evidencia disponible sí apoya la eficacia de las intervenciones psicoló-

gicas complementarias en personas con TRD²⁶⁷⁻²⁷¹.

Las modalidades psicoterapéuticas investigadas con más frecuencia son la terapia cognitivo-conductual (TCC), psicoterapia interpersonal y la terapia cognitiva basada en la atención plena (mindfulness)²⁷². Los datos metaanalíticos han determinado que la psicoterapia añadida al tratamiento habitual (TAU) en curso tuvo una magnitud de efecto moderada y significativa (g de Hedges=0,42) en comparación con el TAU solo en TRD²⁷².

En general, la evidencia disponible indica que las psicoterapias manuales son efectivas en personas con TRD cuando se combinan con antidepresivos. No hay evidencia suficiente acerca de combinar estas intervenciones en personas con mayor número de fracasos previos con antidepresivos o sin respuesta a la TEC. La preferencia del paciente, el potencial de escalabilidad con soluciones digitales y la eficacia en el tratamiento de comorbilidades (p. ej., trastornos de ansiedad) son motivos adicionales para considerar las psicoterapias en pacientes con TRD. La evidencia preliminar sugiere que la TCC puede prolongar el efecto observado en adultos con TRD que se beneficiaron de forma aguda del tratamiento con ketamina²⁰².

Sin embargo, en un reciente estudio europeo en el que se definió rigurosamente la TRD no se logró demostrar la eficacia del tratamiento psicológico complementario²⁶⁶. Cabe suponer que las características de los pacientes y el tipo de intervención psicológica son moderadores críticos de la eficacia en poblaciones con TRD.

INTERVENCIONES PARA LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO EN INVESTIGACIÓN

Las implicaciones para la salud pública de la TRD proporcionan el impulso para el desarrollo de nuevas intervenciones específicamente para esta subpoblación. Cabe destacar que la inscripción en la mayoría de los ensayos clínicos de agentes en investigación para el TDM excluye a los pacientes con TRD, especialmente aquellos con un elevado número de ensayos previos fallidos con antidepresivos en el episodio actual, o aquellos a los que les ha fallado la TEC o la ketamina IV en este episodio.

La clase de agentes denominados imprecisamente psicodélicos ha recibido la mayor atención como posible intervención de investigación en TRD²⁷³. La evidencia

preliminar sugiere que la psilocibina, combinada con psicoterapia, puede ofrecer una respuesta rápida y posiblemente sostenida de los síntomas en adultos con TRD. Por ejemplo, en un ensayo a doble ciego de fase 2 se aleatorizó a adultos con TRD a recibir una dosis única de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg (control) junto con apoyo psicológico²⁷⁴. En todas las personas habían fracasado al menos dos tratamientos previos antes de la inscripción. Los participantes que recibieron la dosis de 25 mg, pero no la de 10 mg, mostraron un cambio medio de mínimos cuadrados significativamente mayor desde el inicio hasta la semana 3 en comparación con la dosis de 1 mg. Las tasas de respuesta y remisión de los participantes que recibieron la dosis de 25 mg fueron de 37% y 29%, respectivamente²⁷⁴.

Varios problemas metodológicos afectan a los ensayos controlados disponibles con psilocibina en TRD. Aspectos como la falta de cegamiento y la expectativa contribuyen sin duda a los efectos observados, al igual que las modalidades psicoterapéuticas que se consideran parte integral del proceso de tomar psicodélicos. No obstante, los resultados de los ECA disponibles con psilocibina han proporcionado el impulso para evaluar este fármaco en ensayos pivotaes de fase 3 en TRD²⁷⁵. Deslindar la contribución de la psicoterapia y de la intervención psicodélica será una tarea inexacta pero necesaria para interpretar los resultados de los estudios y proporcionar recomendaciones adecuadas de tratamiento e implementación. Además, la psicoterapia que actualmente se combina con psicodélicos no cuenta con un protocolo estandarizado basado en la evidencia.

Otras intervenciones de investigación en TRD son litio, hormona tiroidea, buspirona, L-metilfolato, S-adenosilmetionina, agentes antiinflamatorios (p. ej., inhibidores de la COX-2, minociclina, estatinas y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa), zuranolona y la combinación dextrometorfano-bupropión²⁷⁶⁻²⁸⁰. La evidencia existente que apoya el litio y la hormona tiroidea se refiere en gran medida a su combinación con ATC e IMAO en pacientes con respuesta parcial a estos agentes. Los medicamentos que se han estudiado en TRD y han demostrado no tener eficacia son pindolol y buprenorfina^{281,282}.

A pesar de la prescripción generalizada de múltiples agentes psicotrópicos fuera de indicación en pacientes con TRD, no existen estudios rigurosos con muestras amplias que establezcan la eficacia de ninguna de las estrategias anteriores.

CONCLUSIONES

Entre las personas que cumplen los criterios de TDM con acceso a una atención de alta calidad basada en mediciones, al menos el 30% cumplirá los criterios para el diagnóstico de TRD. Esta estimación se deriva de los resultados de la investigación sobre eficacia y/o efectividad. Se desconoce la prevalencia de TRD en la práctica del mundo real, pero se espera que fuera mayor, debido a las lagunas en el conocimiento-implementación, las barreras de acceso y la complejidad de presentación de la enfermedad²⁸³.

Con respecto a la complejidad de la presentación de la enfermedad, la mayoría de individuos con TRD que se atienden en la práctica clínica no serían elegibles para la mayoría de los estudios de investigación clínica, en función de las características de la enfermedad (p. ej., gravedad, número de episodios previos, tendencias suicidas), comorbilidad y antecedentes de tratamiento^{13,284}.

Se han propuesto múltiples definiciones de TRD, que se revisan en este documento. La falta de una definición universal de TRD es una barrera para avanzar en la investigación mecanicista y traslacional, así como para identificar terapias innovadoras y basadas en la precisión. Además, las decisiones de política pública, así como la toma de decisiones clínicas, se verían beneficiadas por una definición más precisa y válida de TRD. Por ejemplo, las consideraciones para el reembolso en TRD que son críticas para el acceso al tratamiento están limitadas por el hecho de que existen múltiples definiciones de esta afección. Por tanto, las decisiones de los responsables políticos sobre si incluir o no tratamientos para la TRD como parte de un programa de reembolso son muy variables entre jurisdicciones. Desde una perspectiva clínica, la falta de una definición universal de TRD contribuye a la heterogeneidad en la selección y secuenciación del tratamiento. Esta heterogeneidad también se refleja en las guías de práctica clínica para TDM, que tienen diferentes recomendaciones con respecto a la selección y secuenciación de tratamientos para adultos con TRD.

Existe consenso en que la falta de una mejoría clínicamente significativa con un mínimo de dos antidepresivos debe mantenerse en cualquier definición operativa de TRD. Debe proporcionarse un criterio de valoración cuantificable que defina la falta de respuesta. Una definición exhaustiva y conceptualmente válida de TRD con utili-

dad clínica también debería incluir aspectos de los resultados informados por los pacientes, la función psicosocial, así como resultados dimensionales (p. ej., anhedonia)²⁸⁵.

La noción relacionada, pero separada, de DTD parece más alineada con las realidades del ecosistema clínico, y con la experiencia del paciente de la depresión y la falta de respuesta secuencial a los tratamientos^{94,286}. Se argumenta de forma convincente que la TRD es potencialmente crítica en la medida en que puede interpretarse como una culpabilización del paciente. En cambio, la DTD es agnóstica y representa un enfoque centrado en el paciente y pragmático para identificar objetivos terapéuticos⁸⁴. El constructo de DTD podría servir como marco útil para una caracterización adicional de la TRD.

La variabilidad en la respuesta a los antidepresivos está ampliamente reconocida²⁸⁷. Se sabe que una confluencia de características sociodemográficas y clínicas modera esta respuesta. Se anima a los profesionales clínicos a identificar los factores modificables que atenúan los resultados de los antidepresivos y a asignar recursos a estos factores en los pacientes a los que se prescriben antidepresivos. Por ejemplo, la falta de adherencia terapéutica, la falta de conocimiento de la enfermedad y del tratamiento, el estigma y la actitud hacia el tratamiento son modificables con esfuerzos de psicoeducación y, posiblemente, con el apoyo entre pares⁷³.

Además, las comorbilidades psiquiátricas y físicas no solo atenúan la respuesta a los antidepresivos, sino que también pueden ser consecuencia de la TRD. Se podría predecir que abordar las comorbilidades al mismo tiempo que los síntomas depresivos mejoraría los resultados del tratamiento y reduciría los costes y utilización de recursos asistenciales en adultos con TDM. Además, cerrar la brecha de implementación-conocimiento con fidelidad a los tratamientos basados en la evidencia es una prioridad rentable a corto plazo en el tratamiento actual de TDM.

La evidencia respalda determinados SGA, así como la EMTr y las psicoterapias manuales (en combinación), como estrategias probadas en adultos a los que les ha fallado un antidepresivo previo. Para individuos con TRD (fracaso de múltiples antidepresivos), la evidencia disponible es mejor para ketamina, esketamina, psicoterapia complementaria, TEC y EMTr. Las intervenciones psicoterapéuticas en combinación con antidepresivos pueden ofrecer un alivio sintomático parcial en personas

con TRD, pero su eficacia como monoterapia no está establecida. La combinación de antidepresivos, el cambio de tratamiento antidepresivo, la optimización de dosis y el uso de una serie de estrategias de aumento (p. ej., litio, hormona tiroidea) tienen datos contradictorios respaldando su utilidad²⁸⁸.

La esketamina intranasal combinada con un antidepresivo es la estrategia farmacológica más rigurosamente evaluada en el tratamiento agudo y de mantenimiento de adultos con TRD. Además de demostrar eficacia aguda, se ha establecido su utilidad en la prevención de recaídas, tolerabilidad y seguridad en personas con TRD, con más de tres años de datos de mantenimiento. La ketamina racémica IV también ha demostrado una sólida y rápida eficacia antidepresiva en estudios mayoritariamente agudos. Sin embargo, hay relativamente pocos estudios controlados que hayan documentado la eficacia de la ketamina IV de dosis repetidas en adultos con TRD como tratamiento de mantenimiento²⁸⁹.

Se desconoce la eficacia relativa de la esketamina intranasal frente a TEC en la TRD, pero actualmente se está evaluando. La evidencia preliminar sugiere que TEC puede no ser inferior a la ketamina racémica IV en el tratamiento agudo de TRD²⁵⁹. Se espera que los resultados de estudios controlados amplios y rigurosos que comparen ketamina IV con TEC proporcionen más apoyo a la toma de decisiones y fundamenten las recomendaciones para la secuenciación del tratamiento en TRD²⁵⁹.

Las intervenciones de investigación en TRD que han recibido más atención por parte de la investigación, medios de comunicación y público han sido los psicodélicos. La evidencia disponible sobre la psilocibina sugiere una eficacia aguda que es rápida y sostenida en muestras bien caracterizadas de personas con TRD. Las preguntas sin respuesta sobre la contribución de la psicoterapia integrada en personas que reciben psilocibina no solo tienen relevancia conceptual y clínica, sino que también son fundamentales desde una perspectiva de implementación.

Las futuras perspectivas de la investigación con respecto al tratamiento farmacológico consisten en probar si los derivados de la ketamina u otros agentes glutamatérgicos pueden ser útiles en TRD. Además, también se están investigando en TRD los agentes GABAérgicos (p. ej., zuranolona), moduladores de los receptores opioides, antagonistas de la orexina, moduladores de los canales iónicos activados por voltaje, antiinflamatorios, así como

agentes dirigidos a los procesos metabólicos celulares²⁹⁰.

Se reconoce que la TRD es una población clínica poco investigada con una morbilidad y mortalidad desproporcionadas. Las intervenciones mecánicamente novedosas que ofrecen un beneficio significativo pueden ser elegibles para el “estatus de avance” de la FDA, incentivando el descubrimiento y desarrollo de tratamientos en esta área.

La identificación de biomarcadores y biofirmas asociados a TRD es una importante perspectiva de investigación futura. Como se ha revisado en este documento, las pruebas farmacogenómicas cuentan con un apoyo preliminar como táctica para evaluar a pacientes con TRD, sobre todo en casos de mala tolerabilidad de la medicación. No obstante, no puede recomendarse como evaluación de rutina en todas las personas que presentan TRD. Se prevé que la farmacogenómica avance, al igual que la capacidad de interrogar informáticamente datos multiómicos, proporcionando información sobre la neurobiología de la TRD y también informando potencialmente sobre la estratificación de pacientes y la terapéutica de precisión con potencial aplicación en ecosistemas clínicos.

La psiquiatría digital abarca aspectos de la prestación de asistencia sanitaria, vigilancia de la enfermedad, manejo y tratamiento de la enfermedad²⁹¹⁻²⁹⁴. Se están llevando a cabo múltiples desarrollos de productos patentados y dirigidos académicamente para identificar terapias digitales que puedan tener aplicación en poblaciones con TRD.

En la próxima década cabe razonablemente esperar la aprobación regulatoria de tratamientos farmacológicos innovadores dirigidos a sistemas implicados en la fisiopatología de la depresión. Lo anterior, junto con los avances en la administración digital de intervenciones psicológicas y el perfeccionamiento de los parámetros de neuroestimulación (en particular, la EMTr con protocolos acelerados), promete mejorar los resultados generales de salud y la rentabilidad de la atención en TRD.

Es poco probable que la extraordinaria carga para la salud pública que supone la TRD se extinga en un futuro próximo, pero es razonable esperar que la proporción de individuos con síntomas debilitantes de depresión e insatisfacción con el tratamiento disminuya si se consigue abordar con éxito los factores modificables, reducir la brecha entre conocimiento e implementación y adoptar rápidamente las innovaciones en todas las modalidades terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- Herrman H, Patel V, Kieling C et al. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet* 2022;399:957-1022.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22.
- Goldberg JF, Nasrallah HA. Major depression is a serious and potentially fatal brain syndrome requiring pharmacotherapy or neuro-modulation, and psychotherapy. *Psychol Med* 2022;52:1423-5.
- Reynolds CF 3rd, Jeste DV, Sachdev PS et al. Mental health care for older adults: recent advances and new directions in clinical practice and research. *World Psychiatry* 2022;21:336-63.
- Pérez-Sola V, Roca M, Alonso J et al. Economic impact of treatment-resistant depression: a retrospective observational study. *J Affect Disord* 2021;295:578-86.
- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.
- Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, 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.
- Xiong J, Lipsitz O, Nasri F et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: a systematic review. *J Affect Disord* 2020;277:551-64.
- Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. Research challenges in chronic diseases: difficult to treat depression. *Brain Stimul* 2021;14:1708-52.
- McIntyre RS, Filteau MJ, Martin L et al. Treatment-resistant depression: definitions, review of the evidence, and algorithmic approach. *J Affect Disord* 2014;156:1-7.
- Brown S, Rittenbach K, Cheung S et al. Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and qualitative interviews. *Can J Psychiatry* 2019;64:380-7.
- Henssler J, Kurschus M, Franklin J et al. Long-term acute-phase treatment with antidepressants, 8 weeks and beyond: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79:15r10545.
- Maj M, Stein DJ, Parker G et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
- Bartova L, Dold M, Kautzky A et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2019;20:427-48.
- Vieta E, Alonso J, Pérez-Sola V et al. Epidemiology and costs of depressive disorder in Spain: the EPICO study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;50:93-103.
- Kasper S. Is treatment-resistant depression really resistant? *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;58: 44-6.
- Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021;82:20m13699.
- Souery D, Oswald P, Massat I et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1062-70.
- Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD results. <http://ghdx.healthdata.org>.
- McIntyre RS, Prieto R, Schepman P et al. Health-care resource use and cost associated with timing of pharmacological treatment for major depressive disorder in the United States: a real-world study. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2169-77.
- McIntyre RS, Millson B, Power GS. Burden of treatment resistant depression (TRD) in patients with major depressive disorder in Ontario using Institute for Clinical Evaluative Sciences (ICES) databases: economic burden and healthcare resource utilization. *J Affect Disord* 2020;277:30-8.
- Sussman M, O'sullivan AK, Shah A et al. Economic burden of treatment-resistant depression on the U.S. health care system. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25:823-35.
- Jensen KJ, Gronemann FH, Ankarfeldt MZ et al. Healthcare resource utilization in patients with treatment-resistant depression – A Danish national registry study. *PLoS One* 2022;17:e0275299.
- Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: health-care resource utilization. *J Affect Disord* 2022;298: 442-50.
- Rathod S, Deneer T, Eva J et al. Health-related quality of life burden associated with treatment-resistant depression in UK patients: quantitative results from a mixed-methods non-interventional study. *J Affect Disord* 2022;300:551-62.
- Gillain B, Degraeve G, Dreesen T et al. Real-world treatment patterns, outcomes, resource utilization and costs in treatment-resistant major depressive disorder: PATTERN, a retrospective cohort study in Belgium. *Pharmacoecon Open* 2022;6:293-302.
- Perrone V, Sangiorgi D, Andretta M et al. Health-care resource consumption and related costs of patients estimated with treatment-resistant depression in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2021;13:629-35.
- Lynch FL, Dickerson JF, O'Keeffe-Rosetti M et al. Understanding the relationship between depression symptom severity and health care costs for patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2022;83:21m13976.
- Olfson M, Amos TB, Benson C et al. Prospective service use and health care costs of Medicaid beneficiaries with treatment-resistant depression. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24:226-36.
- Gaynes BN, Asher G, Gartlehner G et al. Definition of treatment-resistant depression in the Medicare population. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2018.
- Wiles NJ, Thomas L, Turner N et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: follow-up of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2016;3:137-44.
- Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl. 8):17-25.

33. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
34. Chan VK, Cheung EC, Chan SS et al. Mortality-causing mechanisms and healthcare resource utilisation of treatment-resistant depression: a six-year population-based cohort study. *Lancet Reg Health West Pac* 2022;22:100426.
35. Denee T, Kerr C, Eva J et al. The impact of treatment-resistant depression on the lives of carers: a mixed-methods study. *J Affect Disord* 2022;325:194-205.
36. Mann JJ, Michel CA, Auerbach RP. Improving suicide prevention through evidence-based strategies: a systematic review. *Am J Psychiatry* 2021;178:611-24.
37. Brydges CR, Bhattacharyya S, Dehkordi SM et al. Metabolomic and inflammatory signatures of symptom dimensions in major depression. *Brain Behav Immun* 2022;102:42-52.
38. McIntyre RS. Surrogate markers of insulin resistance in predicting major depressive disorder: metabolism metastasizes to the brain. *Am J Psychiatry* 2021;178:885-7.
39. Armbrecht E, Shah R, Poorman GW et al. Economic and humanistic burden associated with depression and anxiety among adults with non-communicable chronic diseases (NCCDs) in the United States. *J Multidiscip Healthc* 2021;14:887-96.
40. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ et al. Should depressive syndromes be reclassified as "metabolic syndrome type II"? *Ann Clin Psychiatry* 2007;19:257-64.
41. McIntyre RS, Rosenbluth M, Ramasubba R et al. Managing medical and psychiatric comorbidity in individuals with major depressive disorder and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:163-9.
42. Lee Y, Brietzke E, Cao B et al. Development and implementation of guidelines for the management of depression: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2020;98:683-97H.
43. Cleare A, Pariante CM, Young AH et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29:459-525.
44. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61:540-60.
45. Bauer M, Severus E, Möller HJ et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017;21:166-76.
46. Nutt DJ, Davidson JRT, Gelenberg AJ et al. International consensus statement on major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71(Suppl. E1):e08.
47. McIntyre RS, Suppes T, Tandon R et al. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:703-13.
48. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. <https://www.nice.org.uk>.
49. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171:395-7.
50. McIntyre RS, Alda M, Baldessarini RJ et al. The clinical characterization of the adult patient with bipolar disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2022;21:364-87.
51. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. Psychiatric diagnosis and treatment in the 21st century: paradigm shifts versus incremental integration. *World Psychiatry* 2022;21:393-414.
52. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Major depressive disorder: developing drugs for treatment. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration, 2018.
53. European Medicines Agency. Clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression – Scientific guideline. Amsterdam: European Medicines Agency, 2018.
54. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl. 13):23-9.
55. Thase ME, Rush AJ. Treatment resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1081-97.
56. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry* 2018;18:100.
57. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K et al. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry* 2009;70:952-7.
58. Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC et al. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry* 2012;201:369-75.
59. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
60. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382-9.
61. Peeters FPML, Ruhe HG, Wichers M et al. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *J Affect Disord* 2016;205:365-71.
62. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
63. 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.
64. Demyttenaere K, Van Duppen Z. The impact of (the concept of) treatment-resistant depression: an opinion review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:85-92.
65. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N et al. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2014;26:222-32.
66. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: when enough is enough. *JAMA Psychiatry* 2017;74:9-10.
67. McAllister-Williams RH, Christmas DMB, Cleare AJ et al. Multiple-therapy-resistant major depressive disorder: a clinically important concept. *Br J Psychiatry* 2018;212:274-8.
68. Gabriel FC, Stein AT, de Melo DO et al. Quality of clinical practice guidelines for inadequate response to first-line treatment for depression according to AGREE II checklist and comparison of recommendations: a systematic review. *BMJ Open* 2022;12:e051918.
69. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry* 2004;49(Suppl. 1):10-16S.
70. Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat depression: a clinical and research road-map for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:109-18.
71. Nierenberg AA, Husain MM, Trivedi MH et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med* 2010;40:41-50.
72. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013;30:515-27.
73. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS et al. Frequency of use and perceived helpfulness of wellness strategies for bipolar and unipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2018;30:296-304.
74. IsHak WW, Steiner AJ, Klimowicz A et al. Major depression comorbid with medical conditions: analysis of quality of life, functioning, and depressive symptom severity. *Psychopharmacol Bull* 2018;48:8-25.
75. IsHak WW, Mirocha J, James D et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:51-60.
76. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B et al. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:115-21.
77. IsHak WW, James DM, Mirocha J et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:160-9.
78. IsHak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). *J Affect Disord* 2013;151:59-65.
79. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry* 2019;6:675-712.
80. de Menezes Galvão AC, Almeida RN, de Sousa GM Jr et al. Pathophysiology of major depression by clinical stages. *Front Psychol* 2021;12:641779.
81. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry* 2021;20:283-93.
82. Kessler RC, Kazdin AE, Aguilar-Gaxiola S et al. Patterns and correlates of patient-reported help-fulness of treatment for common mental and substance use disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry* 2022;21:272-86.
83. Lundberg J, Cars T, Lööv SA et al. Association of treatment-resistant depression with patient outcomes and health care resource utilization in a population-wide study. *JAMA Psychiatry* 2023;80:167-75.
84. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychol Med* 2022;52:419-32.

85. Zhang C, Virani S, Mayes T et al. Toward a definition of “no meaningful benefit” from antidepressant treatment: an equipercentile analysis with cross-trial validation across multiple rating scales. *J Clin Psychiatry* 2022;83:21m14239.
86. Turkoz I, Alphs L, Singh J et al. Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 2021;143:253-63.
87. Conway CR, Kumar A, Xiong W et al. Chronic vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2018;79:18m12178.
88. Morrens J, Mathews M, Popova V et al. Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to assess response to antidepressant treatment in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2022;18:1127-32.
89. McIntyre RS, Lipsitz O, Lui LMW et al. The meaningful change threshold as measured by the 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology in adults with treatment-resistant major depressive and bipolar disorder receiving intravenous ketamine. *J Affect Disord* 2021;294:592-6.
90. Demyttenaere K, Kiekens G, Bruffaerts R et al. Outcome in depression (I): why symptomatic remission is not good enough. *CNS Spectr* 2021;26:393-9.
91. Demyttenaere K, Kiekens G, Bruffaerts R et al. Outcome in depression (II): beyond the Hamilton Depression Rating Scale. *CNS Spectr* 2021;26:378-82.
92. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2019;243:116-20.
93. McAllister-Williams RH, Aaronson ST, Conway CR et al. The “difficult-to-treat depression” and the “response paradigm” models: implications and relevance to patient management. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:824-5.
94. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P et al. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. *Lancet Psychiatry* 2021;8:14-5.
95. McCue M, Parikh SV, Mucha L et al. Adapting the goal attainment approach for major depressive disorder. *Neurol Ther* 2019;8:167-76.
96. McCue M, Sarkey S, Eramo A et al. Using the Goal Attainment Scale adapted for depression to better understand treatment outcomes in patients with major depressive disorder switching to vortioxetine: a phase 4, single-arm, open-label, multicenter study. *BMC Psychiatry* 2021;21:622.
97. Hensler J, Bschor T, Baethge C. Combination antidepressant therapy vs monotherapy – further considerations – reply. *JAMA Psychiatry* 2022;79: 832-3.
98. Liu X, Mukai Y, Furtek CI et al. Epidemiology of treatment-resistant depression in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021;83:21m13964.
99. Thomas L, Kessler D, Campbell J et al. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br J Gen Pract* 2013;63:e852-8.
100. Fife D, Repts J, Cepeda MS et al. Treatment resistant depression incidence estimates from studies of health insurance databases depend strongly on the details of the operating definition. *Heliyon* 2018;4:e00707.
101. Sharman Moser S, Chodick G, Gelerstein S et al. Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC Psychiatry* 2022;22:541.
102. Fekadu A, Demissie M, Birhane R et al. Under detection of depression in primary care settings in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2022;11:21.
103. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018.
104. Martin-Cook K, Palmer L, Thornton L et al. Setting measurement-based care in motion: practical lessons in the implementation and integration of measurement-based care in psychiatry clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:1621-31.
105. Mitchell AJ, Rao S, Vaze A. International comparison of clinicians’ ability to identify depression in primary care: meta-analysis and meta-regression of predictors. *Br J Gen Pract* 2011;61:e72-80.
106. Pence BW, O’Donnell JK, Gaynes BN. The depression treatment cascade in primary care: a public health perspective. *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:328-35.
107. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J et al. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012;137:35-45.
108. 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.
109. Azar AR, Chopra MP, Cho LY et al. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:48-55.
110. Cooper C, Katona C, Lyketsos K et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* 2011;168:681-8.
111. Cuijpers P, Karyotaki E, Eckshtain D et al. Psychotherapy for depression across different age groups: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2020;77:694-702.
112. Dominiak M, Antosik-Wójcińska AZ, Wojnar M et al. Electroconvulsive therapy and age: effectiveness, safety and tolerability in the treatment of major depression among patients under and over 65 years of age. *Pharmaceuticals* 2021;14:582.
113. Kaster TS, Daskalakis ZJ, Noda Y et al. Efficacy, tolerability, and cognitive effects of deep transcranial magnetic stimulation for late-life depression: a prospective randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:2231-8.
114. Lähteenvuo M, Taipale H, Tanskanen A et al. Courses of treatment and risk factors for treatment-resistant depression in Finnish primary and special healthcare: a nationwide cohort study. *J Affect Disord* 2022;308:236-42.
115. Cepeda MS, Kern DM, Nicholson S. Treatment resistant depression in women with peripartum depression. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:323.
116. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 2017;4:146-58.
117. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
118. IsHak WW, Bonifay W, Collison K et al. The recovery index: a novel approach to measuring recovery and predicting remission in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017;208:369-74.
119. Teicher MH, Gordon JB, Nemeroff CB. Recognizing the importance of childhood maltreatment as a critical factor in psychiatric diagnoses, treatment, research, prevention, and education. *Mol Psychiatry* 2022;27:1331-8.
120. Wang T, Li L, Yue Y et al. The interaction of P11 methylation and early-life stress impacts the antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2022;312:128-35.
121. Yang JZ, Kang CY, Yuan J et al. Effect of adverse childhood experiences on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and antidepressant efficacy in untreated first episode patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2021;134:105432.
122. Menke A, Nitschke F, Hellmuth A et al. Stress impairs response to antidepressants via HPA axis and immune system activation. *Brain Behav Immun* 2021;93:132-40.
123. Williams LM, Debattista C, Duchemin AM et al. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 2016;6:e799.
124. Kaplan MJ, Klinetob NA. Childhood emotional trauma and chronic posttraumatic stress disorder in adult outpatients with treatment-resistant depression. *J Nerv Ment Dis* 2000;188:596-601.
125. McAllister-Williams RH. When depression is difficult to treat. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;56:89-91.
126. Christensen MC, Florea I, Loft H et al. Efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder reporting childhood or recent trauma. *J Affect Disord* 2020;263:258-66.
127. O’Brien B, Lijffijt M, Wells A et al. The impact of childhood maltreatment on intravenous ketamine outcomes for adult patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals* 2019;12:133.
128. Yrondi A, Vaiva G, Walter M et al. Childhood trauma increases suicidal behaviour in a treatment-resistant depression population: a FACE-DR report. *J Psychiatr Res* 2021;135:20-7.
129. Scott J, Eccleston D, Boys R. Can we predict the persistence of depression? *Br J Psychiatry* 1992;161:633-7.
130. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E et al. Bipolar disorders. *Lancet* 2020;396:1841-56.
131. McIntyre RS, Ng-Mak D, Chuang CC et al. Major depressive disorder with subthreshold hypomanic (mixed) features: a real-world assessment of treatment patterns and economic burden. *J Affect Disord* 2017;210:332-7.
132. Cao B, Zhu J, Zuckerman H et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019;92:109-17.
133. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C et al. Emotional blunting with antidepressant treatments: a survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017;221:31-5.
134. Millan MJ, Agid Y, Brüne M et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:141-68.
135. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and

- meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv082.
136. Ang YS, Bruder GE, Keilp JG et al. Exploration of baseline and early changes in neurocognitive characteristics as predictors of treatment response to bupropion, sertraline, and placebo in the EMBARC clinical trial. *Psychol Med* 2022;52:2441-9.
 137. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24:210-26.
 138. Robinson OJ, Vytal K, Cornwell BR et al. The impact of anxiety upon cognition: perspectives from human threat of shock studies. *Front Hum Neurosci* 2013;7:203.
 139. Trombello JM, Pizzagalli DA, Weissman MM et al. Characterizing anxiety subtypes and the relationship to behavioral phenotyping in major depression: results from the EMBARC study. *J Psychiatr Res* 2018;102:207-15.
 140. Yoo I, Woo JM, Lee SH et al. Influence of anxiety symptoms on improvement of neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: a 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *J Affect Disord* 2015;185:24-30.
 141. Fava M, Rush AJ, Alpert JE et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.
 142. Kautzky A, Dold M, Bartova L et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:78-88.
 143. McIntyre RS, Schaffer A, Beaulieu S. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid conditions. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:2-3.
 144. Cao B, Xu J, Li R et al. Interventions targeting comorbid depression and overweight/obesity: a systematic review. *J Affect Disord* 2022;314:222-32.
 145. Grigolon RB, Trevizol AP, Gerchman F et al. Is obesity a determinant of success with pharmacological treatment for depression? A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2021;287:54-68.
 146. Rashidian H, Subramaniapillai M, Park C et al. Changes in insulin resistance following antidepressant treatment mediate response in major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2023;37:313-7.
 147. Touns MSP, Myers AK, Wisniewski SR et al. Relationship between obesity and depression: characteristics and treatment outcomes with antidepressant medication. *Psychosom Med* 2013;75:863-72.
 148. Woo YS, Seo HJ, McIntyre RS et al. Obesity and its potential effects on antidepressant treatment outcomes in patients with depressive disorders: a literature review. *Int J Mol Sci* 2016;17:80.
 149. Vogelzangs N, Beekman ATF, van Reedt Dordtland AKB et al. Inflammatory and metabolic dysregulation and the 2-year course of depressive disorders in antidepressant users. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:1624-34.
 150. Fanelli G, Serretti A. Depression, antidepressants, and insulin resistance: which link? *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;60:4-6.
 151. Beran M, Muzambi R, Geraets A et al. The bi-directional longitudinal association between depressive symptoms and HbA1c: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2022;39:e14671.
 152. Pan A, Keum N, Okereke OI et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care* 2012;35:1171-80.
 153. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990;51(Suppl.):39-47.
 154. Rush AJ, Thase ME. Improving depression outcome by patient-centered medical management. *Am J Psychiatry* 2018;175:1187-98.
 155. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009;374:609-19.
 156. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Curr Med Res Opin* 2019;35:1993-2005.
 157. Li CT, Bai YM, Huang YL et al. Association between combined antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry* 2012;200:45-51.
 158. Elefante C, Brancati GE, Petrucci A et al. Risk of conversion to bipolar disorder in patients with late-onset major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2022;37:234-41.
 159. Goldberg JF, Nierenberg AA, Iosifescu DV. Wrestling with antidepressant use in bipolar disorder: the ongoing debate. *J Clin Psychiatry* 2021;82:19ac13181.
 160. McIntyre RS, Patel MD, Masand PS et al. The Rapid Mood Screener (RMS): a novel and pragmatic screener for bipolar I disorder. *Curr Med Res Opin* 2021;37:135-44.
 161. Cerimele JM, Russo J, Bauer AM et al. The Patient Mania Questionnaire (PMQ-9): a brief scale for assessing and monitoring manic symptoms. *J Gen Intern Med* 2022;37:1680-7.
 162. Villagonzalo KA, Dodd S, Ng F et al. The utility of the Mood Disorder Questionnaire as a screening tool in a methadone maintenance treatment program. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2010;14:150-3.
 163. Meyer TD, Hammelstein P, Nilsson L-G et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples. *Compr Psychiatry* 2007;48:79-87.
 164. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl. 16):10-7.
 165. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res* 2019;113:125-36.
 166. Chandler GM, Iosifescu DV, Pollack MH et al. Validation of the Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire (ATRQ). *CNS Neurosci Ther* 2010;16:322-5.
 167. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
 168. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg APP et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:344-53.
 169. Pedrosa-Naudín MA, Gutiérrez-Abejón E, Herrera-Gómez F et al. Non-adherence to antidepressant treatment and related factors in a region of Spain: a population-based registry study. *Pharmaceutics* 2022;14:2696.
 170. Topp CW, Østergaard SD, Søndergaard S et al. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015;84:167-76.
 171. Arnone D, Omar O, Arora T et al. Effectiveness of pharmacogenomic tests including CYP2D6 and CYP2C19 genomic variants for guiding the treatment of depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2023;144:104965.
 172. Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res* 2019;111:59-67.
 173. Rothschild AJ, Parikh SV, Hain D et al. Clinical validation of combinatorial pharmacogenomic testing and single-gene guidelines in predicting psychotropic medication blood levels and clinical outcomes in patients with depression. *Psychiatry Res* 2021;296:113649.
 174. Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry* 2017;78:720-9.
 175. Piacentino D, Bianchi E, De Donatis D et al. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: an underused but potentially valuable tool in primary care. *Front Psychiatry* 2022;13:867840.
 176. Funk CSM, Hart XM, Gründer G et al. Is therapeutic drug monitoring relevant for antidepressant drug therapy? Implications from a systematic review and meta-analysis with focus on moderating factors. *Front Psychiatry* 2022;13:826138.
 177. Cellini L, De Donatis D, Zernig G et al. Antidepressant efficacy is correlated with plasma levels: meta-analysis and further evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2022;37:29-37.
 178. Henssler J, Kurschus M, Franklin J et al. Trajectories of acute antidepressant efficacy: how long to wait for response? A systematic review and meta-analysis of long-term, placebo-controlled acute treatment trials. *J Clin Psychiatry* 2018;79:17r11470.
 179. Brignone M, Diamand F, Painchault C et al. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2016;32:351-66.
 180. Bschor T, Kern H, Henssler J et al. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: a systematic literature search and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2018;79:16r10749.
 181. Papakostas GI, Thase ME, Fava M et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1217-27.
 182. Fagiolini A, Florea I, Loft H et al. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in

- patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord* 2021;283:472-9.
183. Grover D, Tom M, Maguire G et al. Polypharmacy – purpose, benefits and limitations. *Curr Med Chem* 2022;29:5606-14.
 184. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:26-36.
 185. Dold M, Kautzky A, Bartova L et al. Pharmacological treatment strategies in unipolar depression in European tertiary psychiatric treatment centers – A pharmacoepidemiological cross-sectional multicenter study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:1960-71.
 186. Taylor RW, Marwood L, Oprea E et al. Pharmacological augmentation in unipolar depression: a guide to the guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:587-625.
 187. Strawbridge R, Carter B, Marwood L et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2019;214:42-51.
 188. Scott F, Hampsey E, Gnanapragasam S et al. Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2023;37:268-78.
 189. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G et al. Combining antidepressants vs antidepressant mono-therapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:300-12.
 190. Zhou Y, Wang C, Lan X, et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on subjective and objective psychosocial function in patients with treatment-resistant depression and suicidal ideation. *J Affect Disord* 2022;304:78-84.
 191. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;276:576-84.
 192. Fava M, Freeman MP, Flynn M et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020;25:1592-603.
 193. McIntyre RS, Rodrigues NB, Lee Y et al. The effectiveness of repeated intravenous ketamine on depressive symptoms, suicidal ideation and functional disability in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: results from the Canadian Rapid Treatment Center of Excellence. *J Affect Disord* 2020;274:903-10.
 194. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:139-48.
 195. Wajs E, Aluisio L, Holder R et al. Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12891.
 196. Zheng W, Yang XH, Gu LM et al. Antianhedonic effects of serial intravenous subanaesthetic ketamine in anxious versus nonanxious depression. *J Affect Disord* 2022;313:72-6.
 197. Nogo D, Jasrai AK, Kim H et al. The effect of ketamine on anhedonia: improvements in dimensions of anticipatory, consummatory, and motivation-related reward deficits. *Psychopharmacology* 2022;239:2011-39.
 198. Zheng W, Gu LM, Zhou YL et al. Association of VEGF with antianhedonic effects of repeated-dose intravenous ketamine in treatment-refractory depression. *Front Psychiatry* 2021;12:780975.
 199. Wilkowska A, Wiglusz MS, Gałuszko-Węgielnik M et al. Antianhedonic effect of repeated ketamine infusions in patients with treatment resistant depression. *Front Psychiatry* 2021;12:704330.
 200. Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:440-5.
 201. Vázquez GH, Bahji A, Undurraga J et al. Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus second-generation antipsychotics vs. esketamine vs. lithium. *J Psychopharmacol* 2021;35:890-900.
 202. Wilkinson ST, Rhee TG, Joormann J et al. Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2021;90:318-27.
 203. Reif A. Esketamine nasal spray improves short and long term outcomes compared with quetiapine extended release in patients with treatment resistant depression: First results from ESCAPE TRD, a randomised, multicentre phase IIIb clinical trial. Presented at the Congress of the German Society of Psychiatry and Psychotherapy, Berlin, November 2022.
 204. Rodrigues NB, Siegel A, Lipsitz O et al. Effectiveness of intravenous ketamine in mood disorder patients with a history of neurostimulation. *CNS Spectr* 2022;27:315-21.
 205. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry* 2021;178:383-99.
 206. Schatzberg AF. A word to the wise about intranasal esketamine. *Am J Psychiatry* 2019;176:422-4.
 207. Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1289-97.
 208. Corya SA, Williamson D, Sanger TM et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006;23:364-72.
 209. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68:224-36.
 210. Berman RM, Marcus RN, Swanink R et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68:843-53.
 211. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:593-602.
 212. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007;24:487-94.
 213. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:156-65.
 214. Reeves H, Batra S, May RS et al. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1228-36.
 215. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:540-9.
 216. Berman RM, Fava M, Thase ME et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14:197-206.
 217. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:205-14.
 218. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:917-32.
 219. Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom* 2012;81:87-97.
 220. Thase ME, Youakim JM, Skuban A et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1232-40.
 221. Thase ME, Youakim JM, Skuban A et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1224-31.
 222. Durgam S, Earley W, Guo H et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:371-8.
 223. Earley WR, Guo H, Németh G et al. Cariprazine augmentation to antidepressant therapy in major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 2018;48:62-80.
 224. Fava M, Durgam S, Earley W et al. Efficacy of adjunctive low-dose cariprazine in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2018;33:312-21.
 225. Cha DS, McIntyre RS. Treatment-emergent adverse events associated with atypical anti-

- psychotics. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:1587-98.
226. Mohamed S, Johnson GR, Chen P et al. Effect of antidepressant switching vs augmentation on remission among patients with major depressive disorder unresponsive to antidepressant treatment: the VAST-D randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:132-45.
 227. Li H, Cui L, Li J et al. Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2021;287:115-24.
 228. Spurny-Dworak B, Godbersen GM, Reed MB et al. The impact of theta-burst stimulation on cortical GABA and glutamate in treatment-resistant depression: a surface-based MRSI analysis approach. *Front Mol Neurosci* 2022;15:913274.
 229. Holtzheimer PE, Husain MM, Lisanby SH et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2017;4:839-49.
 230. Bulteau S, Laurin A, Pere M et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial (THETA-DEP). *Brain Stimul* 2022;15:870-80.
 231. Chen L, Thomas EHX, Kaewpjit P et al. Accelerated theta burst stimulation for the treatment of depression: a randomised controlled trial. *Brain Stimul* 2021;14:1095-105.
 232. Daskalakis ZJ, McClintock SM, Hadas I et al. Confirmatory Efficacy and Safety Trial of Magnetic Seizure Therapy for Depression (CREST-MST): protocol for identification of novel biomarkers via neurophysiology. *Trials* 2021;22:906.
 233. Adu MK, Shalaby R, Chue P et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant depression: a scoping review. *Behav Sci* 2022;12:195.
 234. Kumar A, Bunker MT, Aaronson ST et al. Durability of symptomatic responses obtained with adjunctive vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019;15:457-68.
 235. Sackeim HA, Dibué M, Bunker MT et al. The long and winding road of vagus nerve stimulation: challenges in developing an intervention for difficult-to-treat mood disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:3081-93.
 236. Kraus C, Quach D, Sholtes DM et al. Setting up a successful vagus nerve stimulation service for patients with difficult-to-treat depression. *Neuromodulation* 2022;25:316-26.
 237. Zandi PP, Morreale M, Reti IM et al. National Network of Depression Centers' recommendations on harmonizing clinical documentation of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2022;38:159-64.
 238. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008;1:71-83.
 239. Grammer GG, Kuhle AR, Clark CC et al. Severity of depression predicts remission rates using transcranial magnetic stimulation. *Front Psychiatry* 2015;6:114.
 240. Fitzgerald PB, Hoy KE, Anderson RJ et al. A study of the pattern of response to rTMS treatment in depression. *Depress Anxiety* 2016; 33:746-53.
 241. Kar SK. Predictors of response to repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a review of recent updates. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2019;17:25-33.
 242. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:522-34.
 243. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry* 2015;14:64-73.
 244. Zemplényi A, Józwiak-Hagymásy J, Kovács S et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation may be a cost-effective alternative to antidepressant therapy after two treatment failures in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2022;22:437.
 245. Zhao YJ, Tor PC, Khoo AL et al. Cost-effectiveness modeling of repetitive transcranial magnetic stimulation compared to electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression in Singapore. *Neuromodulation* 2018;21:376-82.
 246. Health Quality Ontario. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16:1-66.
 247. Hsu JH, Downar J, Vila-Rodriguez F et al. Impact of prior treatment on remission with intermittent theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Brain Stimul* 2019;12:1553-5.
 248. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1683-92.
 249. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): a double-blind randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:132-41.
 250. Daskalakis ZJ, Tamminga C, Throop A et al. Confirmatory Efficacy and Safety Trial of Magnetic Seizure Therapy for Depression (CREST-MST): study protocol for a randomized non-inferiority trial of magnetic seizure therapy versus electroconvulsive therapy. *Trials* 2021;22:786.
 251. Tang VM, Blumberger DM, Throop A et al. Continuation magnetic seizure therapy for treatment-resistant unipolar or bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2021;82:20m13677.
 252. Jiang J, Zhang C, Li C et al. Magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;6:CD013528.
 253. Hitti FL, Cristancho MA, Yang AI et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression: a decade of clinical follow-up. *J Clin Psychiatry* 2021;82:21m13973.
 254. Holtzheimer PE, Kelley ME, Gross RE et al. Sub-callosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:150-8.
 255. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL et al. A randomized sham-controlled trial of deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for chronic treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2015;78:240-8.
 256. Kisely S, Li A, Warren N et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation for depression. *Depress Anxiety* 2018; 35:468-80.
 257. Zhou C, Zhang H, Qin Y et al. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;82:224-32.
 258. Ramasubramanian V, Mathumathi S, Rajendhiran G et al. A comparative study of the effect of electroconvulsive therapy and transcranial direct current stimulation in the treatment of persons suffering from treatment-resistant depression. *Ind Psychiatry J* 2022;31:68-73.
 259. Rhee TG, Shim SR, Forester BP et al. Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:1162-72.
 260. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD et al. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:595-602.
 261. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.
 262. Boschloo L, Bekhuis E, Weitz ES et al. The symptom-specific efficacy of antidepressant medication vs. cognitive behavioral therapy in the treatment of depression: results from an individual patient data meta-analysis. *World Psychiatry* 2019;18:183-91.
 263. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14293-6.
 264. Yrondi A, Aouizerate B, Bennabi D et al. Childhood maltreatment and clinical severity of treatment-resistant depression in a French cohort of outpatients (FACE-DR): one-year follow-up. *Depress Anxiety* 2020;37:365-74.
 265. Ijaz S, Davies P, Williams CJ et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5: CD010558.
 266. Bartova L, Fugger G, Dold M et al. Combining psychopharmacotherapy and psychotherapy is not associated with better treatment outcome in major depressive disorder – evidence from the European Group for the Study of Resistant Depression. *J Psychiatr Res* 2021;141:167-75.
 267. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F et al. The neglected role of psychotherapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2022;179:90-3.
 268. Eisendrath SJ, Gillung E, Delucchi KL et al. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 2016;85:99-110.
 269. Fonagy P, Rost F, Carlyle JA et al. Pragmatic randomized controlled trial of long-term psychoanalytic psychotherapy for treatment-resistant depression: the Tavistock Adult Depression Study (TADS). *World Psychiatry* 2015;14:312-21.
 270. Hauksson P, Ingibergsdóttir S, Gunnarsdóttir T et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for treatment-resistant depression with psychiatric comorbidity: comparison of individual versus group CBT in an interdisciplinary rehabilitation setting. *Nord J Psychiatry* 2017;71:465-72.

271. McPherson S, Cairns P, Carlyle J et al. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:331-40.
272. van Bronswijk S, Moopen N, Beijers L et al. Effectiveness of psychotherapy for treatment-resistant depression: a meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med* 2019;49:366-79.
273. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2020;177:391-410.
274. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med* 2022;387:1637-48.
275. Siegel AN, Meshkat S, Benitah K et al. Registered clinical studies investigating psychedelic drugs for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 2021;139:71-81.
276. Baune BT, Sampson E, Louise J et al. No evidence for clinical efficacy of adjunctive celecoxib with vortioxetine in the treatment of depression: a 6-week double-blind placebo controlled randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;53:34-46.
277. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:935-40.
278. Zazula R, Husain MI, Mohebbi M et al. Minocycline as adjunctive treatment for major depressive disorder: pooled data from two randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2021;55:784-98.
279. Walker AJ, Kim Y, Borissiouk I et al. Statins: neurobiological underpinnings and mechanisms in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;128:693-708.
280. Nettis MA, Lombardo G, Hastings C et al. Augmentation therapy with minocycline in treatment-resistant depression patients with low-grade peripheral inflammation: results from a double-blind randomised clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:939-48.
281. Liu Y, Zhou X, Zhu D et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:132-42.
282. Lee HH, Blumberger DM, Lenz EJ et al. Low-dose augmentation with buprenorphine for treatment-resistant depression: a multisite randomized controlled trial with multimodal assessment of target engagement. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2022;2:127-35.
283. Leavy MB, Boussios C, Phillips RL Jr et al. Outcome measure harmonization and data infrastructure for patient-centered outcomes research in depression: final report. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.
284. Zimmerman M, Balling C, Chelminski I et al. Applying the inclusion/exclusion criteria in placebo-controlled studies to a clinical sample: a comparison of medications. *J Affect Disord* 2020;260:483-8.
285. McIntyre RS, Ismail Z, Watling CP et al. Patient-reported outcome measures for life engagement in mental health: a systematic review. *J Patient Rep Outcomes* 2022;6:62.
286. Costa T, Menzat B, Engelthaler T et al. The burden associated with, and management of, difficult-to-treat depression in patients under specialist psychiatric care in the United Kingdom. *J Psychopharmacol* 2022;36:545-56.
287. 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.
288. McKeown L, Taylor RW, Day E et al. Patient perspectives of lithium and quetiapine augmentation treatment in treatment-resistant depression: a qualitative assessment. *J Psychopharmacol* 2022;36:557-65.
289. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J et al. Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry* 2022;9:907-21.
290. Raguett RM, Tamura JK, McIntyre RS. Keeping up with the clinical advances: depression. *CNS Spectr* 2019;24(Suppl. 1):25-37.
291. 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.
292. Chekroud AM, Bondar J, Delgado J et al. The promise of machine learning in predicting treatment outcomes in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:154-70.
293. Lee Y, Raguett RM, Mansur RB et al. Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: a meta-analysis and systematic review. *J Affect Disord* 2018;241:519-32.
294. Venkatesan A, Forster B, Rao P et al. Improvements in depression outcomes following a digital cognitive behavioral therapy intervention in a polychronic population: retrospective study. *JMIR Form Res* 2022;6:e38005.

DOI:10.1002/wps.21120

Avances recientes en relación con la depresión resistente al tratamiento: una perspectiva de 40 años

Con el creciente reconocimiento de que el trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los mayores problemas de salud pública del mundo^{1,2}, recientemente se han realizado esfuerzos concertados para garantizar que las personas que padecen esta afección sean reconocidas con prontitud, diagnosticadas con precisión y tratadas energicamente. De hecho, en la actualidad se dispone de una gama relativamente amplia de tratamientos de eficacia probada para ayudar a las personas deprimidas, y los sistemas y organismos sanitarios de todo el mundo han dado prioridad a las estrategias de aplicación para realizar intervenciones eficientes y rentables¹. Sin estrategias de prevención primaria establecidas para reducir la incidencia de TDM, maximizar el acceso al tratamiento y garantizar una prestación óptima de la atención representan la mejor manera de reducir la morbilidad, mortalidad y costes personales y sociales de esta frecuente afección¹.

Dicho esto, no más de la mitad de las personas que reciben un tratamiento adecuado con una medicación antidepresiva de primera línea obtendrán una respuesta aceptable (es decir, al menos una reducción del 50% en la gravedad de los síntomas depresivos, junto con un nivel tolerable de efectos secundarios) y, como ilustran los resultados del estudio Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D)³, la probabilidad de beneficio disminuye sustancialmente tras el segundo ensayo de tratamiento secuencial. Los episodios que siguen este curso se denominan comúnmente depresión resistente al tratamiento (TRD), y representan una proporción desproporcionadamente grande de la carga asociada a TDM¹. Este es el tema del excelente artículo de McIntyre et al⁴, que ofrece una revisión concisa pero exhaustiva del tema, incluyendo resúmenes actualizados de las estrategias de tratamiento mejor estudiadas y más prometedoras.

El concepto TRD es casi tan antiguo como la primera generación de tratamientos eficaces para la depresión, concretamente, la terapia electroconvulsiva (TEC), los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Los primeros trabajos que utilizaron ese concepto fueron publicados en la década de 1970⁵. En aquella época, surgió

una jerarquía casi intuitiva en función del esfuerzo clínico necesario para aplicar el tratamiento: los ATC se utilizaban generalmente en primer lugar, IMAO en segundo lugar y TEC en tercer lugar para la mayoría de los pacientes. En aquella época no había ensayos controlados aleatorizados (ECA) sobre TRD, aunque la sabiduría clínica enseñaba que los IMAO funcionaban en aproximadamente la mitad de los casos en los que fallaban los ATC, y se esperaba que la TEC beneficiara al menos al 80% de los pacientes que no respondían a los antidepresivos⁵. Como resultado, los clínicos podrían haber predicho que el 70-90% de pacientes deprimidos podrían ser tratados eficazmente con este protoalgoritmo de tres pasos.

A mediados de la década de 1990, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos de nueva generación habían suplantado a los ATC como tratamientos de primera línea, ampliando ese algoritmo intuitivo a cuatro niveles de tratamiento. Cuando revisamos por primera vez la creciente bibliografía sobre este tema^{5,6}, llegamos a una conclusión similar: un algoritmo de tratamiento en cuatro pasos, en teoría, podría producir hasta un 90% de tasa de respuesta acumulada. Sin embargo, las décadas de 1980 y 1990 marcaron el comienzo de una era de creciente rigor metodológico, y empezaron a surgir los primeros ECA sobre TRD. Los resultados indicaron que nuestras estimaciones eran demasiado optimistas, y convenciones metodológicas como los análisis por intención de tratar, que tienen en cuenta el impacto de la deserción en las tasas de respuesta, y el uso de evaluadores “ciegos” para minimizar los sesgos de expectativa, revelaron estimaciones más aleccionadoras del beneficio. Por ejemplo, en el ensayo STAR*D, la respuesta acumulada a una secuencia de cuatro ensayos de tratamiento fue del orden del 50-60%. Así pues, el problema de salud pública de la TRD resultó ser mucho mayor de lo previsto y, según la revisión de McIntyre et al, los métodos subsiguientes para refinar y ampliar el sencillo sistema jerárquico que habíamos propuesto han reforzado nuestra capacidad para evaluar y clasificar las depresiones que no responden a los tratamientos estándar. La introducción de un término más amplio e inclusivo, depresión difícil de tratar⁷,

enriquece aún más el marco conceptual de la comprensión del contexto clínico de la falta de respuesta a los antidepresivos: hay muchas razones que podrían explicar por qué un antidepresivo no produce el resultado deseado, y solo algunas de ellas pertenecen a las acciones neurofarmacológicas de nuestros medicamentos.

Han pasado casi 20 años desde la publicación de los principales resultados del ensayo STAR*D. En la era posterior a STAR*D, puede afirmarse que la mayor necesidad no satisfecha en la psicofarmacología de la depresión es la de antidepresivos que actúan a través de mecanismos distintos a la modulación de la neurotransmisión monoaminérgica. McIntyre et al ofrecen un resumen particularmente útil de los datos sobre varios de los avances terapéuticos más recientes que han mejorado realmente los resultados de algunas personas que no responden a los antidepresivos estándar. El cambio de antidepresivo, que antes era el segundo paso por excelencia en la mayoría de los algoritmos, es ahora más bien una opción por defecto para pacientes que tienen problemas de tolerabilidad con el antidepresivo índice, y solo en raras ocasiones se cambia a los pacientes a un IMAO. Las opciones de segunda línea más utilizadas incluyen combinaciones de ISRS y mirtazapina o bupropión, y varias estrategias coadyuvantes. Entre las opciones coadyuvantes, una gran cantidad de datos empíricos respalda el uso de un grupo de antipsicóticos de segunda generación (SGA). Dado el conocido riesgo de aumento de peso, el potencial de otros efectos secundarios metabólicos y un riesgo último, pequeño pero real, de discinesia tardía, se necesitan con urgencia datos más extensos de estudios a más largo plazo que ayuden a calibrar con mayor precisión los méritos relativos y la rentabilidad de esta estrategia complementaria.

Aunque clínicamente probados y ampliamente utilizados, la combinación de antidepresivos y el tratamiento coadyuvante con SGA pueden considerarse opciones incrementales, porque se dirigen a mecanismos monoaminérgicos algo complementarios y requieren que los pacientes sigan tomando un ISRS u otro antidepresivo más nuevo. Hubo una pausa frustrantemente larga entre la introducción de los distintos miembros de la llamada generación “más nueva” de

antidepresivos –después de todo, han pasado más de 35 años desde que la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. aprobó por primera vez la fluoxetina– y el descubrimiento de intervenciones con mecanismos de acción realmente novedosos. Afortunadamente, las cosas están cambiando, con la observación fortuita de que una dosis intravenosa subanestésica de ketamina podría tener efectos antidepresivos amplios y notablemente rápidos. Confirmado ahora por los hallazgos de un gran número de ECA en pacientes con diversas formas de TRD⁸, la aceptación relativamente rápida de este uso “fuera de etiqueta” de la ketamina intravenosa ha abierto las puertas a una nueva oleada de tratamientos potenciales dirigidos a la neurotransmisión glutamatérgica.

Aunque aún está por ver si la ketamina intravenosa o la esketamina intranasal –el primer fármaco aprobado por la FDA fruto de estas observaciones– seguirán utilizándose ampliamente dentro de una década, es un hecho que el paradigma para el descubrimiento de fármacos para la TRD ha cambiado en el futuro previsible. En este sentido, el camino para estudiar el potencial terapéutico de fármacos neuroesteroides como la zuranolona, que se cree que

actúa indirectamente en la neurotransmisión glutamatérgica a través de la modulación alostérica positiva del receptor GABA-A, ha sido mucho menos arduo de lo que era posible anteriormente. Del mismo modo, el cambio de paradigma determinado por la probada eficacia de la ketamina intravenosa, una sustancia controlada con riesgo de abuso y efectos disociativos característicos, ha preparado el terreno para una nueva oleada de estudios que examinan el beneficio terapéutico de la psilocibina y compuestos psicodélicos relacionados que antes se consideraban esencialmente fuera de los límites de la investigación terapéutica. Por último, los descendientes de la estimulación magnética transcraneal, incluida la estimulación intermitente de ráfagas theta (iTBS) y un protocolo acelerado de iTBS de altas dosis que utiliza imágenes de resonancia magnética para guiar u orientar la conectividad funcional⁹, han dado esperanzas sobre la posibilidad de estrategias alternativas viables de neuromodulación para pacientes con niveles más avanzados de TRD.

Por lo tanto, el resumen de McIntyre et al sobre la evidencia relativa a la TRD es oportuno y proporciona una visión general que invita a la reflexión de una nueva

y apasionante era en la terapéutica de la depresión.

Michael E. Thase

Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, and Corpora Michael J Crescenz Veterans Affairs Medical Center, Philadelphia, PA, USA

1. Herrman H, Patel V, Kieling C et al. *Lancet* 2022;399:957-1022.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. *Lancet* 2020;396:1204-22.
3. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
4. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
5. Thase ME, Rush AJ. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995:1081-97.
6. Thase ME, Rush AJ. *J Clin Psychiatry* 1997;58 (Suppl. 13):23-9.
7. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P et al. *J Affect Disord* 2020;267:264-82.
8. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB et al. *Am J Psychiatry* 2021;178:383-9.
9. Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS et al. *Am J Psychiatry* 2022;179:132-41.

DOI:10.1002/wps.21134

(Thase ME. Recent developments pertaining to treatment-resistant depression: a 40-year perspective. World Psychiatry 2023;22:413–414)

La depresión resistente al tratamiento invita a una reflexión persistente

Como detallan admirablemente McIntyre et al¹, la mayoría de las definiciones de depresión resistente al tratamiento (TRD) pondera la falta de respuesta a un conjunto de medicamentos antidepresivos y otras opciones de tratamiento físico. ¿Es este el paradigma óptimo cuando los episodios por depresión mayor pueden estar causados no solo por factores biológicos, sino también sociales y psicológicos? ¿No cabría esperar, por ejemplo, que una mujer deprimida por abuso de un marido coercitivo, o un hombre cuyo perfeccionismo procrastinador lleva a su jefe a amontonar sobre él oprobio y una profunda depresión, no respondieran a dos o tres antidepresivos de diferentes clases y a dosis adecuadas? Si en estos últimos casos se emplea el paradigma de tratamiento incorrecto (es decir, se da prioridad a la medicación antidepresiva sobre las respectivas intervenciones sociales y psicológicas), ¿es mejor considerar la falta de respuesta como un “fracaso del tratamiento” (y el estado acordado de TRD) o más bien como un “fracaso del paradigma”? Del mismo modo, la prestación de múltiples enfoques psicoterapéuticos de forma aislada a un individuo

con depresión melancólica grave podría generar el estado de TRD, pero reflejaría más correctamente el fracaso del paradigma.

En su concepto y funcionamiento, la mayoría de modelos y definiciones de TRD restringen la heterogeneidad de los trastornos depresivos y, a continuación, aplican un modelo de atención procrustiano ponderado a los tratamientos físicos. McIntyre et al¹ consideran un marco alternativo “difícil de tratar”, que a su juicio se basa más en un enfoque biopsicosocial. Dicho enfoque permite teóricamente estrategias alternativas de definición y tratamiento.

Los autores señalan que las intervenciones psicoterapéuticas se recomiendan como estrategias de primera línea para las personas con depresiones leves o moderadamente graves. Esto podría permitir ponderar la definición de TRD según la gravedad de la depresión de base. Por ejemplo, para aquellos con depresión “grave”, el estado de TRD se asignaría por la falta de respuesta a un conjunto secuencial aplicado de estrategias de tratamiento farmacológico y físico, ponderando así su atención a los tratamientos biológicos, mientras que aque-

llos con depresión menos grave alcanzarían el estado de TRD por la falta de respuesta a psicoterapias contundentes. Sin embargo, entre las preocupaciones inmediatas sobre un modelo de este tipo se incluye que la gravedad de la depresión no esté vinculada con el subtipo depresivo, mientras que la “falta de respuesta” a una psicoterapia contundente estaría limitada a juzgar por la “contundencia”.

Una segunda opción haría hincapié en una definición biopsicosocial (p. ej., falta de respuesta a una intervención terapéutica destacada como causa, incluidos los determinantes psicológicos y sociales y no solo los biológicos) y ponderaría un modelo de subtipificación frente a otro basado en la gravedad. Dicho modelo tendría como objetivo que el estado de TRD se aplicara en relación con estados depresivos especificados ponderados biológicamente (es decir, melancolía, depresión psicótica, depresión bipolar I y II, depresión causada por afecciones médicas) y un conjunto de estados depresivos no melancólicos residuales con presuntas causas sociales y/o psicológicas. Se desarrollarían distintos criterios específicos para cada tipo

de estado TRD y estrategias secuenciales lógicas de tratamiento específicas para cada tipo. En lugar de buscar una definición de TRD que tenga una aplicación universal, ¿no necesitamos una que tenga características específicas para cada trastorno, como se observa en la medicina general?

Pasando a cuestiones más concretas, McIntyre et al señalan de forma importante que algunas personas que alcanzan el estado TRD lo hacen como consecuencia de ser “metabolizadores rápidos”. Tal estado afecta hasta al 30% de algunas razas, pero es un determinante de TRD que puede ser pasado por alto por los profesionales. Las pistas clínicas son que el individuo rara vez presenta efectos secundarios de cualquier medicación antidepressiva, aparentemente no se ve afectado por cantidades moderadas de alcohol y no obtiene beneficio analgésico del paracetamol. En mi búsqueda de esta posibilidad, no encuentro que las pruebas genómicas sean informativas pero, menos anecdóticamente, tomo nota de un informe de De Leon et al² en el que se cuantifica que hasta el 80% de los ultrametabolizadores pasan inadvertidos por las pruebas genéticas. Generalmente inicio con un tricíclico (ATC), aumento su dosis a 150 mg/día y luego obtengo un “nivel de tricíclicos”, encontrando que el nivel sérico de ATC tiene alta sensibilidad y especificidad³. El impacto en el tratamiento es que algunas personas cuyo estado TRD está así establecido se convierten en “respondedores” cuando toman una dosis más alta de ATC (aunque los metabolitos del ATC pueden producir efectos secundarios graves). Además, algunas personas con un estado de metabolización rápida pueden “convertirse” a un estado de metabolización normal añadiendo paroxetina o fluoxetina; De Leon et al² señalan que dicha estrategia aumenta la concentración del fármaco activo y reduce la de los metabolitos hidroxilados.

Algunos criterios de TRD incluyen la falta de respuesta a dos o más antidepressivos de clases diferentes, un modelo no específico que permite la progresión aleatoria de clases de antidepressivos de acción focal a clases de acción más amplia, pero también permite lo contrario y otras secuen-

cias. La progresión no especificada podría ser apropiada si todas las clases de antidepressivos tuvieran una eficacia comparable, que es el hallazgo general en relación con el tratamiento de la “depresión mayor”. Sin embargo, se ha cuantificado que los tricíclicos de acción amplia son superiores a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) de acción focal en pacientes con depresión melancólica, con una efectividad diferencial que aumenta con la edad del paciente⁴, mientras que los antidepressivos de acción dual parecen tener una eficacia intermedia. Cualquier gradiente de este tipo podría entonces abogar lógicamente a favor de un modelo de gestión de la TRD según el cual aquellos con melancolía que no respondan a un ISRS reciban entonces un antidepressivo de acción más amplia –quizás un antidepressivo de acción dual, seguido de un ATC, y luego posiblemente un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO)– con los IMAO posicionados desde hace tiempo como fuertes candidatos para tratar la melancolía resistente al tratamiento⁵.

Aunque anteriormente he empleado IMAO cuando los antidepressivos estrechos o de doble acción fracasaban en aquellos con depresión melancólica, ahora pruebo a aumentar el fármaco antidepressivo de base con un psicoestimulante (p. ej., metilfenidato o dexamfetamina) antes de cualquier prueba con un IMAO, a la luz de las preocupaciones dietéticas y de otro tipo relacionadas con los IMAO. Mientras que metaanálisis anteriores de psicoestimulantes no indicaron una eficacia distinta, un metaanálisis más reciente de McIntyre et al⁶ apoyó su eficacia, pero estos autores sugieren que sus beneficios podrían operar en “dominios selectos”. Considero que la melancolía es uno de esos dominios clave, encontrando que dicho aumento de psicoestimulantes es comúnmente beneficioso en aquellas personas con melancolía que no han respondido a varios antidepressivos, y con rara aparición de tolerancia.

Una revisión reciente⁷ resumió dos informes previos de personas con depresión melancólica unipolar y bipolar que cumplían criterios comunes de TRD (los sujetos habían recibido una media de cinco antidepressivos previos en ambas muestras, y siete

y ocho psicofármacos en total en las dos muestras). En general, alrededor del 20% informó del aumento de psicoestimulantes como “muy eficaz”, mientras que la mitad adicional informó de la estrategia como “algo eficaz”. Alrededor del 45% describió el psicoestimulante como mejor o igual al mejor de los antidepressivos recetados previamente, y el 48% informó de un beneficio sostenido. Estos índices de efectividad en personas con TRD son impresionantes, y abogan a favor de probar una estrategia de este tipo –en personas con melancolía– antes de recurrir a tratamientos más demandantes como la terapia electroconvulsiva.

Si bien la depresión mayor es una entidad diagnóstica, no es una entidad clínica⁸. En la medida en que el estado TRD se define por la falta de respuesta de las personas con depresión mayor a múltiples antidepressivos, entonces TRD tampoco es una entidad. Así, cabe esperar que sus estados constitutivos específicos y difusos muestren gradientes de respuesta diferenciales a distintas intervenciones. McIntyre et al proporcionan una revisión extraordinariamente rica de las definiciones y opciones de tratamiento actuales, y establecen así un campamento base para futuros estudios exploratorios. Éstos se beneficiarán del reconocimiento de que la heterogeneidad reina y necesita ser limitada.

Gordon Parker

Discipline of Psychiatry and Mental Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. *Psychosomatics* 2006;47:75-85.
3. Parker G. *Australas Psychiatry* 2016;24:374-5.
4. Parker G. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:168-70.
5. Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, Abraham MM et al. *CNS Spectr* 2022; doi: 10.1017/S1092852922000906.
6. McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ et al. *J Clin Psychopharmacol* 2017;37:412-8.
7. Parker G. *Aust N Z J Psychiatry* 2022;56:1226-9.
8. Goldberg D. *World Psychiatry* 2011;10:226-8.

DOI:10.1002/wps.21135

(Parker G. Treatment-resistant depression invites persistent reflection. World Psychiatry 2023;22:414–415)

Retos de la investigación sobre la depresión resistente al tratamiento: la perspectiva de un clínico

Creo que debemos estar agradecidos a McIntyre et al¹ por su revisión extraordinariamente exhaustiva y equilibrada de la

depresión resistente al tratamiento (TRD). Señalan que esta afección plantea una pléthora de retos para la investigación clínica.

Aquí ofrezco algunas sugerencias que podrían hacer que la investigación fuera más rentable y clínicamente generalizable.

En primer lugar, debemos desarrollar herramientas para identificar sistemáticamente las causas tratables de la depresión. Muchas afecciones médicas (p. ej., neurológicas, infecciosas, oncológicas, endocrinas), así como medicamentos, pueden causar depresión que parece ser resistente al tratamiento. Sin una revisión médica exhaustiva, los trastornos y medicamentos causantes de depresión pasarán desapercibidos.

Que yo sepa, no existe ningún conjunto de pruebas de laboratorio basado en evidencia o ampliamente consensuado con tasas de “rendimiento” demostradas para detectar causas tratables médicas, iatrogénicas e incluso posquirúrgicas de depresión en cualquier población de pacientes. Esta cuestión es análoga a la búsqueda de causas tratables de deterioro cognitivo antes del diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Necesitamos poner en marcha un esfuerzo de investigación clínica de sistemas de atención múltiple para reunir evidencia en pacientes con aparente TRD y subgrupos clave (p. ej., ancianos, médicamente desatendidos) para priorizar las evaluaciones de laboratorio, neuropsicológicas y de otro tipo para identificar eficazmente las causas tratables de la depresión, antes de embarcarnos en una serie de tratamientos para la TRD, a menudo prolongados.

En segundo lugar, los estudios de TRD deberían incluir tanto los fracasos terapéuticos tempranos como los tardíos, para reducir costes y mejorar la posibilidad de generalización. Las autoridades reguladoras exigen una respuesta insatisfactoria al tratamiento en fase aguda a al menos dos regímenes antidepresivos bien administrados. Sin embargo, en la práctica se observan con frecuencia tanto fracasos agudos como tardíos (fase de continuación o mantenimiento)^{2,3}. Los fracasos tardíos no son raros. Por ejemplo, las tasas de recaída en los brazos con medicación activa en estudios aleatorizados y controlados con placebo, en fase de continuación y mantenimiento de la depresión recurrente, fluctúan entre el 3% y el 45%³, con la mayoría en torno al 20-25%. La mayoría de estas recaídas suelen producirse en los 3-4 meses posteriores al éxito del tratamiento de fase aguda en los ensayos de continuación. Son casos de TRD, porque han fracasado con el mismo tratamiento agudo inicialmente exitoso, solo que un poco más tarde. De hecho, cuanto mayor es el número de ensayos de tratamiento de fase aguda inicialmente fallidos, mayor es la tasa de recaída y antes se produce la recaída en el tratamiento activo².

Se desconoce si los fracasos agudos y tardíos son biológicamente distintos. Cier-

tamente, presentan el mismo reto clínico: el fracaso de una medicación específica a la que la mayoría de los profesionales clínicos no volverán. Sus opciones de tratamiento son las mismas: aumento, combinación, cambio o ajustes de dosis. Muchos clínicos creen que los pacientes que responden de forma aguda pero no pueden mantener el beneficio (fracasos tardíos o diferidos) tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento del siguiente paso en comparación con los que no obtienen ningún beneficio de forma aguda. Para abordar esta preocupación, se podría estratificar a los pacientes en función del fracaso agudo vs. tardío.

Otra revisión del diseño de los ensayos de TRD para aumentar la viabilidad, la posibilidad de generalización y la rentabilidad podría consistir en incluir a pacientes cuya depresión no haya respondido suficientemente a dos monoterapias secuenciales o a una monoterapia seguida de una prueba de aumento. En ambas secuencias de tratamiento, estas depresiones no han respondido a dos agentes diferentes en dos intentos distintos, cada uno de los cuales se espera que tenga un efecto antidepresivo. Esta revisión incluiría únicamente agentes de aumento aprobados por la Food and Drug Administration de EE.UU. o la Agencia Europea del Medicamento (p. ej., aripiprazol o quetiapina), o posiblemente litio, dados los ensayos controlados aleatorizados (ECA) positivos. Aunque esta revisión también plantea la cuestión de la heterogeneidad, los pacientes con TRD son biológicamente heterogéneos independientemente de los tipos y número de fracasos terapéuticos previos. Una vez más, la estratificación podría abordar esta preocupación si fuera necesario.

Los ensayos de TRD para evaluar un siguiente paso de tratamiento, ya sea monoterapia o aumento, simplemente requerirían que las depresiones de los participantes elegibles fueran tan graves y persistentes como para requerir un nuevo tratamiento y que los participantes dieran su consentimiento. Para los que cambian (como en los estudios de nuevas monoterapias), el control podría ser una dosis baja del agente experimental o del placebo. Si el objetivo es evaluar un nuevo agente complementario, los que decidan cambiar no serían elegibles. Este enfoque evita la cuestión de decidir qué grado de beneficio previo es necesario para entrar en uno u otro tipo de estudio. En resumen, ¿no sería una muestra de pacientes con TRD con fracasos agudos o retardados de secuencias de tratamiento representativas (monoterapia-monoterapia o monoterapia-aumento) más válida desde un punto

de vista ecológico (sería una representación más fiel de los tipos más comunes de TRD), más generalizable y menos costosa, aunque con una validez interna bien protegida?

Por otro lado, garantizar tanto una dosis como una duración adecuadas en cada uno de los dos ensayos de tratamiento fallidos es esencial para establecer casos válidos de TRD. En la práctica habitual, las dosis no se ajustan de forma consistente y la duración de los ensayos varía de 2 a 6 semanas. Estas deficiencias suelen abordarse con herramientas estandarizadas, como el Formulario de Historial de Tratamiento Antidepresivo (ATHF)⁴ o el método de estadificación de Maudsley⁵. Sin embargo, estos enfoques utilizan umbrales de 4-6 semanas para definir una duración adecuada. Aunque las respuestas más tempranas son frecuentes, sobre todo en pacientes sin TRD, incluso 6 semanas es probablemente demasiado poco tiempo, como señala el ensayo Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D)⁶, en que la mitad de las remisiones y un tercio de las respuestas se produjeron después de 6 semanas en el primer escalón. Encontramos resultados similares al STAR*D en el segundo paso de cambio de medicación, con la mitad de las respuestas producidas después de 6 semanas⁷.

ECA más recientes realizados para la aprobación regulatoria también indican que un umbral de 6 semanas es demasiado corto, porque las tasas de respuesta en los brazos asignados a placebo o control fueron mucho más altas que el 15% “esperado” basado en el tercer paso de STAR*D². Por ejemplo, en un ensayo pivotal con esketamina⁸, hubo una tasa de respuesta del 52% en la condición de control (iniciar un nuevo antidepresivo junto con placebo), en comparación con el 64% para la esketamina, tras al menos dos ensayos previos fallidos, utilizando el umbral de 6 semanas. Del mismo modo, se notificaron tasas de respuesta superiores a las esperadas en la celda de placebo (35%) en un estudio de cariprazina como tratamiento complementario para TRD⁹. Cabe destacar que este estudio también exigió solo la dosis mínima efectiva para calificar un ensayo previo “fallido”, y solo un ensayo fallido era suficiente para entrar en el estudio. Ambos factores contribuyeron probablemente a las tasas de respuesta al placebo superiores a las esperadas en este grupo “TRD”.

La tasa de remisión del 15% en el tercer paso del tratamiento de STAR*D se produjo tras dos pasos previos, cada uno de los cuales podía durar más de 12 semanas,

durante los cuales las dosis se llevaron al máximo titulado individualmente, utilizando aumentos informados en función de las medidas de síntomas y efectos secundarios en cada visita. Aceptar pacientes con una dosis mínima o “adecuada” basada en un método de estadificación o en una herramienta de evaluación histórica conduce probablemente a aceptar en los ensayos de tratamiento a algunos pacientes con TRD aparentemente infradosificados.

En resumen, la calidad, posibilidad de generalización, rentabilidad y validez de los ensayos de TRD podrían mejorar admitiendo una gama más amplia de pacientes

con fracasos agudos y tardíos de los pasos típicos del tratamiento, pero la duración y dosis de los ensayos deberían aumentarse, cuando sea posible, para garantizar que cada caso de TRD sea válido.

A. John Rush

Duke-National University of Singapore, Singapore; Duke Medical School, Durham, NC, USA

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
3. Hansen R, Gaynes B, Thieda P et al. *Psychiatr Serv* 2008;59:1121-30.

4. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT et al. *J Psychiatr Res* 2019;113:125-36.
5. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C et al. *J Clin Psychiatry* 2009;70:177-84.
6. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
7. Rush AJ, South C, Jha MK et al. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m12949.
8. Popova V, Daly EJ, Trivedi M et al. *Am J Psychiatry* 2019;176:428-38.
9. Sachs GS, Yeung PP, Rekedá L et al. *Am J Psychiatry* 2023;180:241-51.

DOI:10.1002/wps.21136

(Rush AJ. Challenges of research on treatment-resistant depression: a clinician's perspective. World Psychiatry 2023;22:415-417)

¿La depresión resistente al tratamiento necesita psicoterapia?

Merecidas felicitaciones por esta revisión realizada por 27 líderes en psiquiatría, representantes de 14 países, que incluye 294 referencias¹. Este trabajo, muy bien documentado y escrito, describe las características de la depresión resistente al tratamiento (TRD), incluida prevalencia, riesgos, características clínicas, costes, carga para la salud pública, manejo y tratamientos. A pesar de la gran cantidad de información proporcionada, a lo largo de todo el documento se menciona la inestabilidad e inconsistencia de la definición de TRD. Puesto que el documento trata sobre TRD, al lector se le deja inquieto sobre qué asumir. De hecho, la crítica al término TRD podría ser una conclusión importante de la revisión.

Los autores afirman que “actualmente no existe una definición consensuada de TRD con utilidad predictiva” y que “esto supone una limitación importante desde el punto de vista de la investigación traslacional, el desarrollo de tratamientos, así como la toma de decisiones clínicas y políticas”¹. Comentarios como éste impregnan el documento. En primer lugar, solo el lector se siente incómodo, pero, a medida que avanza el documento, queda claro que los autores pueden estarlo también. Concluyen con muchas sugerencias para este dilema, que hacen de éste un documento de referencia sobre un tema cambiante.

Según lo revisado por los autores, la definición más común de TRD es la falta de respuesta a dos o más antidepresivos a pesar de dosis, duración y cumplimiento adecuados. Esta definición –afirman los autores– no operacionaliza la respuesta, ignora la respuesta parcial, no tiene en cuenta el funcionamiento social, se basa en el uso de medicamentos estándar y normalmente no incluye la psicoterapia.

De forma bastante desalentadora, los autores señalan que la mayoría de las personas que cumplen los criterios para el trastorno depresivo mayor con acceso a atención de alta calidad basada en mediciones cumplirán los criterios para TRD. De ahí que la resistencia al tratamiento sea uno de los resultados terapéuticos más frecuentes en personas a las que se prescriben antidepresivos convencionales.

A pesar de este pesimismo, el estudio ofrece al menos dos sugerencias para mejorar la situación: la inclusión de psicoterapia basada en la evidencia y la aplicación de enfoques clínicos más matizados, que pueden mejorar la selección del tratamiento y la adherencia del paciente, e incluso pueden ser terapéuticos (lo que a menudo se denomina alianza terapéutica).

Los autores señalan que, según varios estudios, la psicoterapia es preferida a la farmacoterapia por la mayoría de personas con experiencia vivida de la depresión y, cuando se combina con medicación, facilita el afrontamiento y la resiliencia. Con este estímulo, empecé a hacer un seguimiento de sus referencias a las guías de tratamiento para comprobar qué se había dicho sobre psicoterapia.

De hecho, la psicoterapia se incluye como intervención de primera línea en las guías de práctica clínica para el tratamiento de la depresión tanto de la American Psychiatric Association como de la American Psychological Association^{2,3}. ¿Podemos clasificar a los pacientes como resistentes al tratamiento si no se incluyen en la definición las guías sobre los tratamientos recomendados?

Se puede entender históricamente la reticencia a incluir la psicoterapia en la definición de TRD debido a la vieja creen-

cia de que no se puede poner a prueba la psicoterapia porque cada situación es única. Pero en los últimos 30 años ha tenido lugar una revolución en el desarrollo e investigación de la psicoterapia que ha puesto en tela de juicio esa creencia. La psicoterapia se define ahora con precisión en manuales utilizados para la formación de terapeutas con diferentes orígenes. Estas psicoterapias manualizadas se han probado en numerosos ensayos clínicos en diferentes poblaciones y entornos. Los formatos de tratamiento han evolucionado y ahora existen formas individuales, de grupo y digitales. Los tratamientos ya no son interminables, sino que están limitados en frecuencia y duración.

Las psicoterapias basadas en la evidencia para la depresión están ahora recomendadas por las guías de tratamiento en EE.UU., Canadá y Australia. En 2019, el Grupo de Trabajo Preventivo de EE.UU. recomendó dos psicoterapias basadas en la evidencia para el tratamiento y prevención de la depresión durante el embarazo⁴. La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su Guía de Intervención del Plan de Acción para la Brecha en Salud Mental (mhGAP), incluyó la psicoterapia basada en la evidencia⁵. Estos tratamientos se están difundiendo ampliamente por todo el mundo, y recientemente también en los países de bajos ingresos. Por ejemplo, en Uganda se llevó a cabo un ensayo clínico a gran escala de psicoterapia interpersonal⁶.

Echemos un vistazo a la importante base de datos de ensayos clínicos. En 2021, se publicó en esta revista⁷ un metaanálisis de la eficacia, aceptabilidad y resultados a largo plazo de las psicoterapias. Este metaanálisis incluía la terapia cognitivo-conductual (TCC), la psicoterapia interpersonal (IPT), la resolución de problemas, la acti-

vacación conductual y el asesoramiento de apoyo no directivo, comparados entre sí o con la atención habitual, la lista de espera o las pastillas de placebo. Se incluyeron 331 ensayos clínicos aleatorios con más de 34.000 pacientes con depresión. El resultado primario fue una reducción del 50% de los síntomas. Los autores descubrieron que todas las psicoterapias eran más eficaces que la atención habitual o la lista de espera. No hubo diferencias consistentes entre las psicoterapias, con algunas excepciones. Los efectos de la mayoría de las psicoterapias seguían siendo evidentes al año de seguimiento.

En otro estudio publicado también en esta revista⁸, se realizó un metaanálisis en red de los efectos de las psicoterapias, farmacoterapias y su combinación para la depresión en adultos. Se incluyeron 101 ensayos clínicos y 11.010 pacientes con depresión mayor moderada o grave. En general, el tratamiento combinado fue más eficaz que la psicoterapia sola o la farmacoterapia sola para lograr la respuesta (reducción del 50% de los síntomas) y la remisión. No hubo diferencias significativas entre psicoterapia sola y farmacoterapia sola. Los pacientes consideraron que el tratamiento combinado o la psicoterapia sola eran más aceptables que la farmacoterapia sola.

Así pues, la exclusión de la psicoterapia basada en la evidencia en la evaluación de la resistencia al tratamiento puede ser una omisión significativa en la definición de TRD⁹.

Consideremos la segunda cuestión planteada sobre TRD, que es el cumplimiento de los tratamientos farmacológicos aplicados. Es posible que a los pacientes se les

prescriban los medicamentos correctos a las dosis adecuadas, que incluso surtan las recetas, pero que no estén tomando los fármacos. Los autores señalan que entre el 30 y el 50% de los pacientes no cumplen la medicación en la fase aguda de tratamiento. El paciente puede resistirse a tomar el tratamiento prescrito y no necesariamente ser resistente al tratamiento en sí.

La información precisa para garantizar la adherencia puede girar en torno a la relación terapéutica. El tiempo pasado con el paciente (por el médico o un miembro de confianza del equipo) de forma comprensiva puede permitir una mayor evaluación integral de los síntomas del paciente, situaciones sociales que rodearon la aparición de los síntomas, actitudes y conocimientos, experiencia y temores sobre la medicación, opciones de tratamiento, costes, actitudes de la familia, barreras relacionadas con el estilo de vida y toda una serie de factores que pueden estar conduciendo potencialmente a la falta de adherencia o de recuperación. No se trata de una psicoterapia formal, pero puede ser terapéutica. La información obtenida podría desbloquear el misterio de la resistencia del paciente. Puede tratarse de información errónea, malentendidos, desconfianza o error de tratamiento, más que de resistencia a un tratamiento.

La posible adición de una psicoterapia basada en la evidencia o el tiempo dedicado a obtener una evaluación integral del paciente pueden reducir la elevada tasa de TRD. No se trata de una recomendación de psicoterapia a largo plazo. La mayoría de los tratamientos basados en la evidencia tienen una duración limitada. Ni siquiera es un llamamiento a la psicoterapia basada

en la evidencia para todo el mundo, pero sí sugiere la necesidad de una evaluación exhaustiva y una relación terapéutica como inicio. Antes de atribuir la resistencia al paciente, a la enfermedad o al tratamiento, puede valer la pena intentar una alianza terapéutica y quizá una psicoterapia. De hecho, la TRD puede necesitar psicoterapia.

Myrna M. Weissman

Columbia University Vagelos College of Physicians and Surgeons, Mailman School of Public Health; Division of Translational Epidemiology and Mental Health Equity, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 2010.
3. American Psychological Association. A clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. Washington: American Psychological Association, 2019.
4. O'Connor E, Senger CA, Henninger ML et al. *JAMA* 2019;321:588-601.
5. World Health Organization. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization, 2016.
6. Bolton P, Bass J, Neugebauer R et al. *JAMA* 2003;289:3117-24.
7. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. *World Psychiatry* 2021;20:283-93.
8. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
9. Markowitz JC, Wright JH, Peeters F et al. *Am J Psychiatry* 2022;179:90-3.

DOI:10.1002/wps.21137

(Weissman MM. Does treatment-resistant depression need psychotherapy? World Psychiatry 2023;22:417-418)

De la resistencia al tratamiento a los tratamientos secuenciales de la depresión

McIntyre et al¹ proporcionan una excelente visión general de la “depresión resistente al tratamiento” (TRD) y de las formas en que la investigación futura puede contribuir a un mejor conocimiento sobre cómo tratar a los muchos pacientes con depresión que no responden al tratamiento. Sin embargo, sostengo aquí que la noción de TRD se basa en una concepción errónea de los efectos de los tratamientos en la depresión, y que es mucho mejor centrar la investigación en tratamientos secuenciales de la depresión en general. También sostengo que la bibliografía sobre TRD está sesgada hacia los tratamientos farmacoló-

gicos e ignora varias de las mejores intervenciones terapéuticas disponibles.

Uno de los principales problemas de la TRD (definida como una respuesta inadecuada a un mínimo de dos antidepresivos a pesar de la idoneidad del ensayo terapéutico y de la adherencia al tratamiento) es que se basa en gran medida en una concepción errónea de los efectos de los tratamientos de la depresión. Por un lado, muchos pacientes con depresión se recuperan sin tratamiento; por otro, las tasas de respuesta de los tratamientos son moderadas. Por ejemplo, encontramos que el 41% de los pacientes que recibieron psicoterapia respondieron

(50% de reducción de síntomas), mientras que el 31% respondió al placebo y el 17% a la atención habitual². Si asumimos, por el bien del argumento, que un tratamiento posterior tendrá los mismos efectos que el anterior, necesitaríamos una media de 2,5 tratamientos por paciente para obtener una respuesta en el 100% de los pacientes. Muchos de ellos solo necesitarían uno o dos tratamientos (65%), pero el 35% restante necesitaría más tratamientos (hasta 10). En realidad, el número de tratamientos necesarios para obtener una respuesta en todos los pacientes es aún mayor, porque el número de pacientes que responden a un

tratamiento es menor cuando han recibido antes un tratamiento³.

Las tasas de remisión tras la primera ronda de psicoterapia (26% tras el tratamiento con psicoterapia; 17% en condiciones de placebo; 12% en atención habitual) son incluso inferiores a las tasas de respuesta, y el número total de tratamientos necesarios para conseguir la remisión en todos los pacientes es incluso superior a la media de 2,5 tratamientos que se necesitan para la respuesta en todos los pacientes (>3)². Y muchos pacientes que responden o remiten también habrían respondido o remitido con un placebo en pastillas. Todo esto significa que la TRD es simplemente el resultado lógico de los efectos limitados de los tratamientos. El concepto TRD sugiere que existe un umbral que los pacientes deben superar (dos tratamientos fallidos), cuando en realidad no existe ningún umbral. Solo hay un número limitado de pacientes que responderán al siguiente tratamiento, del mismo modo que solo un número limitado responde al primer tratamiento.

Existen muchos tratamientos farmacológicos, psicológicos y de otro tipo para la depresión y todos tienen efectos comparables, aunque limitados^{2,4}. Al mismo tiempo, apenas se sabe nada sobre quién se beneficia de cada tratamiento. Se sabe muy poco sobre el primer tratamiento que debe ofrecerse a un paciente. Cualquier tratamiento es tan bueno como otro. Eso significa que necesitamos mucha investigación sobre quién se beneficia de cada tratamiento. Pero también necesitamos investigación sobre los tratamientos secuenciales. Si un paciente no responde a un tratamiento, ¿qué tratamiento debe ofrecerse a continuación, y cuál si el segundo tratamiento tampoco funciona, y el tercero y el cuarto? Desde esta perspectiva, la investigación sobre TRD es muy útil, porque ése es exactamente el enfoque de esta investigación: ¿qué debemos hacer si los pacientes no responden a varios tratamientos? Así pues, aunque el concepto de TRD se basa en una mala comprensión de los efectos de los tratamientos, es muy necesaria la investigación sobre las intervenciones para TRD.

Desafortunadamente, existe otro problema importante en la investigación sobre TRD: la carencia casi completa de trata-

mientos psicológicos. En una revisión sistemática, se recogieron un total de 148 definiciones diferentes de TRD en la literatura⁵. Todas las definiciones incluían al menos un tratamiento fallido con antidepresivos, pero solo seis definiciones (4%) incluían un tratamiento fallido con psicoterapia. Esto es notable, porque no solo hay mucha evidencia indicativa de que la psicoterapia en general es tan eficaz como los antidepresivos a corto plazo⁶, sino también de que la psicoterapia es más efectiva a largo plazo^{6,7}, y de que el tratamiento combinado es más eficaz que la farmacoterapia o la psicoterapia, tanto a corto como a largo plazo⁷. Además, casi todas las guías de tratamiento para la depresión no solo recomiendan antidepresivos sino también psicoterapia como tratamiento de primera línea. Esto sugiere que casi todas las personas que cumplen una de las definiciones actuales de TRD no han recibido los mejores tratamientos disponibles. Afortunadamente, la revisión de McIntyre et al¹ intenta reparar esta omisión en la literatura. Pero sigue significando que la mayor parte del resto de la literatura sobre TRD es incorrecta y sesgada hacia los tratamientos farmacológicos de la depresión.

También hay alguna evidencia de que farmacoterapia y psicoterapia funcionan independientemente entre sí, y que sus efectos son aditivos, sin interferir una con otra⁸. Asimismo, existe alguna evidencia de que el uso previo de antidepresivos da lugar a tasas de respuesta más bajas cuando se utiliza otro antidepresivo⁴. Esto hace aún menos comprensible por qué las definiciones previas de TRD no suelen incluir psicoterapias. Ilustra aún más la naturaleza sesgada de esta área de investigación, y que muchos pacientes con TRD solo recibieron tratamientos subóptimos antes de ser definidos como pacientes con TRD.

En conjunto, se podría argumentar que el concepto TRD debería abandonarse, porque se basa en una concepción errónea de los efectos de los tratamientos para la depresión, y deberíamos avanzar hacia un programa de investigación sobre tratamientos secuenciales. La investigación actual sobre TRD encaja muy bien en esta agenda, pero también tiene serias limitaciones, especialmente el enfoque en los antide-

presivos y la exclusión de los tratamientos psicológicos y combinados.

Una agenda de este tipo también debería incluir otras cuestiones de investigación. Por ejemplo, hay muy poca investigación sobre los tratamientos psicológicos secuenciales para la depresión. Aunque en la actualidad existen casi 1.000 ensayos controlados aleatorizados sobre estos tratamientos, apenas se sabe nada sobre qué tratamiento debe utilizarse cuando un paciente no responde. Lo mismo ocurre con los tratamientos combinados. Aunque de un número considerable de ensayos se deduce claramente que el tratamiento combinado es más eficaz que la psicoterapia o la farmacoterapia aisladas^{6,7}, se sabe muy poco sobre qué hacer cuando un paciente no responde a ese tratamiento. ¿Debemos cambiar el antidepresivo, la psicoterapia o ambos? Sencillamente, no lo sabemos, aunque éstas son las preguntas que hay que responder si queremos ayudar al mayor número posible de pacientes.

Es hora de que abandonemos el concepto TRD y nos centremos en la investigación sobre tratamientos secuenciales, porque es lo que más necesitan los pacientes.

Pim Cuijpers

Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; International Institute for Psychotherapy, Babeş-Bolyai University, Cluj-Napoca, Romania

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2021;144:288-99.
3. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ et al. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1059-66.
4. Leykin Y, Amsterdam JD, DeRubeis RJ et al. *J Consult Clin Psychol* 2007;75:267-76.
5. Brown S, Rittenbach K, Cheung S et al. *Can J Psychiatry* 2019;64:380-7.
6. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
7. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.
8. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL et al. *World Psychiatry* 2014;13:56-67.

DOI:10.1002/wps.21138

(Cuijpers P. From treatment resistance to sequential treatments of depression. World Psychiatry 2023;22:418-419)

Complejidades de la depresión resistente al tratamiento: notas de advertencia y vías prometedoras

Los episodios depresivos pueden ser de intensidad leve y transitorios, pero —especialmente en los centros de atención terciaria— suelen ser crónicos y/o recidivantes. Como profesionales clínicos, a menudo vemos a personas que se encuentran en el

último extremo de este espectro, incluida la “depresión resistente al tratamiento” (TRD), y dedicamos gran parte de nuestros

último extremo de este espectro, incluida la “depresión resistente al tratamiento” (TRD), y dedicamos gran parte de nuestros

esfuerzos en su tratamiento. McIntyre et al¹ revisan de forma competente y exhaustiva la definición de TRD, su prevalencia y tratamiento, y describen nuestros caminos a seguir. Aquí presento algunas perspectivas adicionales sobre este tema.

En primer lugar, los pacientes con TRD aún pueden experimentar una remisión completa espontánea. En ensayos controlados aleatorizados que examinaron diversas estrategias farmacológicas de cambio o aumento, uno de cada cuatro pacientes remitió incluso cuando se les asignó a las condiciones de control, es decir, continuaron con los mismos antidepresivos con los que se les había considerado refractarios². Hay escasez de estudios prospectivos sistemáticos a largo plazo sobre el pronóstico de la TRD. Un pequeño estudio mostró que incluso en pacientes refractarios al tratamiento y con depresión crónica durante dos años (media: 8,4 años), el 8% (IC 95%: 3-20) alcanzó la remisión completa en los dos años siguientes³. Cuando nada parece ayudar, todavía se mantiene la esperanza.

Cómo salir de la TRD es, naturalmente, la máxima preocupación una vez que los pacientes la sufren, y McIntyre et al proporcionan un resumen vanguardista de varias estrategias disponibles hoy en día y posiblemente en el futuro. Como profesionales clínicos, sin embargo, nuestra primera preocupación debería ser cómo no dejar que los pacientes lleguen a ese punto. En general, farmacoterapias y psicoterapias son igualmente eficaces⁴, con solo algunas pequeñas diferencias entre los distintos antidepresivos y ninguna diferencia demostrable entre las distintas psicoterapias, como tratamientos de fase aguda. Sin embargo, una reciente revisión sistemática y un metaanálisis en red⁵ revelaron una diferencia importante entre psicoterapias y farmacoterapias cuando no solo pretendemos que los pacientes estén bien, sino también mantenerlos bien. Iniciar el tratamiento de un nuevo episodio depresivo con psicoterapias aumentó la proporción de pacientes con una respuesta sostenida (es decir, que responden al tratamiento de la fase aguda y mantienen esa respuesta) en más de 10 puntos porcentuales respecto a iniciar el tratamiento con antidepresivos y mantenerlos con estos medicamentos tras la respuesta. La ampliación de las psicoterapias puede

ser una forma indirecta pero importante de reducir el sufrimiento debido a TRD.

También puede ser importante señalar que las farmacoterapias demasiado agresivas pueden conducir a lo que McIntyre et al denominan “pseudoresistencia”. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) alcanzan el equilibrio óptimo entre eficacia y efectos secundarios hacia el extremo inferior de sus rangos de dosis aprobados⁶, y, a pesar de la sabiduría clínica comúnmente aceptada, ajustar la dosis de forma flexible en función de la respuesta del paciente no aumenta la tasa de respuesta⁷. El aumento de la dosis tras una falta de respuesta inicial no ayuda, más bien aumenta los abandonos debidos a los efectos secundarios.

Es necesario hacer una pequeña advertencia respecto al debate sobre la incidencia de TRD. Una fuente frecuentemente citada para esta estimación es el estudio Alternativas de Tratamiento Secuenciado para Aliviar la Depresión (STAR*D), argumentando que el fracaso de los tratamientos de Nivel 1 y 2 en dicho estudio se corresponde con los criterios de TRD de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), es decir, una respuesta inadecuada a dos o más antidepresivos. Se dice entonces que la estimación de la incidencia de TRD es del 55%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el 17% de los pacientes que iniciaron el tratamiento de Nivel 1 en ese estudio ya había recibido alguna medicación antidepresiva para el episodio índice antes de inscribirse, y que la duración media del episodio índice ya superaba los dos años al inicio del estudio. La estimación real de la falta de respuesta a los antidepresivos en episodios de depresión mayor no tratados hasta entonces podría entonces ser menor. Otro gran ensayo de terapias antidepresivas (el Uso Estratégico de Antidepresivos de Nueva Generación para la Depresión, SUN © D) incluyó solo episodios de depresión no tratados y estimó, tras la imputación por omisión, que la tasa de remisión acumulada era del 37% (IC 95%: 35-39) a las 9 semanas y del 52% (IC 95%: 50-54) a las 25 semanas⁸.

McIntyre et al destacan la falta de consenso sobre la definición de TRD. Estamos de acuerdo en que esto dificulta la identificación de factores de riesgo y tratamientos

efectivos. Sin embargo, también nos preguntamos si tal variabilidad en la definición de TRD podría ser proporcional a la heterogeneidad de la propia depresión. En otras palabras, la resistencia al tratamiento viene en diferentes colores y en diferentes tonalidades. Si el diagnóstico de TRD tiene como objetivo indicar las próximas opciones de tratamiento, ¿podrían diferentes definiciones sugerir en realidad diferentes tratamientos? Por ejemplo, ¿podría tratarse mejor la TRD tipo 1 con antipsicóticos añadidos; la tipo 2 con agentes glutamatérgicos añadidos; la tipo 3 mediante terapias de neuroestimulación, incluida la terapia electroconvulsiva o la estimulación magnética transcraneal; y la tipo 4 con psicoterapias combinadas? Cuando la TRD se convierte en trastorno depresivo persistente, los análisis exploratorios sugieren que las características de los pacientes –incluida la gravedad basal de la depresión y la ansiedad, el tratamiento previo y las experiencias adversas de la infancia– pueden moderar la eficacia relativa de psicoterapias, farmacoterapias o su combinación⁹. Aún estamos lejos de una terapéutica personalizada y diferencial para la TRD, pero con esfuerzos sistemáticos y conjuntos quizá podamos alcanzar este nivel de conocimiento en la próxima década o dos.

Toshi A. Furukawa

Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto, Japan

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Davies P, Ijaz S, Williams CJ et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD010557.
3. Furukawa T, Awaji R, Nakazato H et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:19-24.
4. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
5. Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E et al. *World Psychiatry* 2021;20:387-96.
6. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ et al. *Lancet Psychiatry* 2019;6:601-9.
7. Furukawa TA, Salanti G, Cowen PJ et al. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:401-9.
8. Kato T, Furukawa TA, Mantani A et al. *BMC Med* 2018;16:103.
9. Furukawa TA, Efthimiou O, Weitz ES et al. *Psychother Psychosom* 2018;87:140-53.

DOI:10.1002/wps.21139

(Furukawa TA. Complexities of treatment-resistant depression: cautionary notes and promising avenues. *World Psychiatry* 2023;22:419-420)

La experiencia psicodélica y la depresión resistente al tratamiento

El interés por el uso de agonistas serotoninérgicos como la psilocibina en la depresión resistente al tratamiento (TRD)

ha crecido más rápidamente que la evidencia en la que basar una opinión definitiva, como subrayan McIntyre et al¹ en su revisión.

La psilocibina, una vez metabolizada en psilocina, activa los receptores 5-HT_{2A}, potenciando la función GABA en los cir-

cuitos locales de la corteza y aumentando la conectividad entre los módulos funcionales del cerebro. Las consecuencias emergentes pueden medirse en voluntarios sanos y pacientes mediante la Escala de Calificación de los Estados Alterados de la Conciencia (5D-ASC) en cinco dominios: inmensidad oceánica, disolución del ego ansioso, reestructuración visual, alteraciones auditivas y reducción de la vigilancia^{2,3}. Si bien el contenido de estas experiencias es muy personal, su forma es relativamente estereotipada y muy similar entre las distintas poblaciones de estudio. Aunque algunos aspectos de la personalidad o la emocionalidad pueden influir en la fuerza de los efectos, es imposible considerarlos simplemente imaginarios o resultado de la sugestionabilidad.

El mayor ensayo controlado aleatorizado (ECA) de psilocibina en TRD (COMP 001) mostró una sorprendente relación dosis-efecto⁴. Una dosis de 25 mg del fármaco en investigación, COMP360 (una formulación sintética de psilocibina), produjo un efecto sobre los síntomas depresivos significativamente mayor que una dosis de 1 mg en el criterio principal de valoración a las 3 semanas. El efecto de una dosis de 10 mg fue intermedio y tendió a desvanecerse hacia el grupo de 1 mg con el tiempo. Se observó una superioridad de la dosis de 25 mg frente a las otras dos hasta las 12 semanas. En particular, la fuerza de la inmensidad oceánica se correlacionó con el resultado medido por las escalas convencionales para el estado de ánimo. Las principales objeciones a la simple interpretación de que la psilocibina actúa para mejorar los síntomas depresivos en TRD, o en general en el trastorno depresivo mayor (TDM), están resumidas por McIntyre et al¹. En primer lugar, a menudo se dice que la experiencia psicodélica no ciega. En los ECA convencionales, esto implica que el fármaco activo se identifica debido a algún efecto adverso u otro indicio, cuando idealmente debería ser indistinguible del placebo. En el caso de la psilocibina y fármacos relacionados, el problema real es la *ausencia* de una experiencia psicodélica, que revelará a los pacientes que han recibido placebo, una dosis baja de psilocibina u otro fármaco. ¿Se produce necesariamente ese desenmascaramiento, y tiene importancia? Yo argumentaría que puede que no⁵. La razón es que la experiencia psicodélica dentro de los rangos de dosis actualmente en uso es bastante variable. El solapamiento entre las dosis activas debido a esta variabilidad significa que una relación dosis-respuesta no puede atribuirse de

forma creíble al “desenmascaramiento”, ya que los pacientes y el personal no pueden estar seguros de qué dosis se ha administrado. Este será particularmente el caso si los pacientes no tienen experiencia psicodélica previa, como más del 90% de los participantes en el ensayo COMP 001.

Además, el problema de desenmascaramiento una dosis inactiva es, en teoría, la posibilidad de que se produzca un efecto nocebo. Nocebo en este contexto se refiere a la posibilidad de que el desenmascaramiento lleve a los pacientes a puntuar más bajo al referir un resultado subjetivo como el estado de ánimo de lo que harían si simplemente no hubieran respondido a una dosis activa. Este efecto puede comprobarse en todos los ensayos de tamaño adecuado comparando el perfil de falta de respuesta en el grupo placebo con el del grupo activo. Esto no suele hacerse en los ensayos convencionales, pero en el caso del escitalopram un análisis conjunto muestra muy claramente que los respondedores y los no respondedores tienen perfiles muy similares independientemente de si reciben fármaco o placebo⁶. Además, cabría esperar que el desenmascaramiento provocara más efectos adversos, incluido el suicidio. Esto no se observó en el grupo que recibió 1 mg en el COMP 001⁴.

En segundo lugar, cualquier psicoterapia proporcionada junto con un fármaco podría potencialmente generar confusión: de hecho, es habitual oír la expresión “psicoterapia asistida por psicodélicos” utilizada en exceso de forma acrítica como sinónimo de tratamiento con psilocibina. Esa expresión es apropiada para la 3,4-metilen-dioximetanfetamina (MDMA), que aumenta el potencial de empatía e interacción con un terapeuta⁷. En cambio, es un oxímoron cuando se aplica a la psilocibina, ya que la experiencia psicodélica completa es en gran medida incompatible con la psicoterapia tal y como se entiende habitualmente. El apoyo psicológico que se ha proporcionado en los ensayos clínicos con psilocibina implica preparación, una presencia de apoyo el día de la administración del fármaco y la integración poco después. La preparación implica instrucción, explicación y establecimiento de confianza. El apoyo durante una experiencia psicodélica suele ser mínimo: los pacientes se ponen gafas de sol, escuchan música y se les anima a dirigir su atención hacia el interior. La integración es una indagación no directiva sobre la experiencia y sobre cómo ven los pacientes que afecta a sus creencias y comportamientos futuros. En la mayoría de los ensayos sobre la depre-

sión, se programaron dos visitas de hasta 1 hora cada una.

En todos los estudios sobre TDM y TRD publicados hasta ahora, las puntuaciones altas de depresión se registraron al inicio del estudio, *después* de que se hubiera producido la preparación. Además, en el COMP 001, el evidente cambio de humor registrado al día siguiente del tratamiento farmacológico se desarrolló plenamente antes de que se hubiera producido la integración. Por lo tanto, hay pocas razones para atribuir la mejoría clínica a otra cosa que no sea el efecto del fármaco el día de la administración. Desde la perspectiva del mecanismo de acción, ésta es una conclusión importante porque, si la psicoterapia proporcionaba el principal mecanismo de cambio, la comprensión de la contribución del fármaco sería más difícil, y su aprobación como medicamento podría verse comprometida.

La suposición de que el tratamiento con psilocibina necesariamente se “combina con psicoterapia” tiene otro riesgo. La práctica no regulada de la psicoterapia puede conducir a violaciones éticas. El riesgo de tal práctica en la “psicoterapia asistida por psicodélicos” es muy real y se ha destacado recientemente⁸. Esta es otra razón para restar importancia al papel de la psicoterapia a menos que, como ocurre con la MDMA, sea claramente una parte clave del tratamiento. Referirse con precisión al apoyo psicológico no disminuye su importancia para facilitar una experiencia psicodélica óptima. Este apoyo también es éticamente esencial como salvaguarda para los pacientes el día de la administración del fármaco. Las cualificaciones y formación de las personas que proporcionan dicho apoyo deben ser de alto nivel y debe utilizarse un protocolo claro. Sin embargo, los antecedentes profesionales del terapeuta son probablemente menos importantes, porque de lo que se trata no es de psicoterapia. Es difícil ver cómo un paquete más mínimo podría utilizarse de forma segura como comparador para “deconstruir” el enfoque y generar “una base de evidencia”, como sugieren McIntyre et al.

El potencial de la psilocibina para mejorar el efecto de las psicoterapias convencionales sigue siendo de gran interés. Los trabajos en animales sugieren que la activación de los receptores 5-HT_{2A} produce cambios en la función sináptica que podrían sustentar una mayor plasticidad conductual⁹. El reto para el futuro, junto con la administración segura de la experiencia, parece probable que sea la elección de un

tratamiento adicional adecuado que pueda tener el potencial de mejorar los resultados a largo plazo, ya sea farmacológico, neuroestimulador o psicoterapéutico. Por el momento, sin embargo, el reto consiste en completar un programa convincente de fase 3 que conduzca a la eventual aprobación de la psilocibina como medicamento. Aún no hemos llegado a ese punto.

Guy M. Goodwin
University of Oxford, Oxford, UK

Depresión resistente al tratamiento: ¿dónde encontrar esperanza?

El artículo de McIntyre et al¹ no es una revisión bibliográfica más sobre el tema de la depresión resistente al tratamiento (TRD). Pone a todos de acuerdo y ofrece una base concreta para una reflexión constructiva sobre el tema. Más que eso, nos invita a abordar la TRD en todas sus facetas, las más complejas, pero también las aún insospechadas.

Desde la década de 1970, la literatura científica sobre la TRD ha abundado en propuestas sobre cómo definir esta afección². En los primeros tiempos, se propusieron definiciones extraordinariamente complejas, todas ellas muy elaboradas e ingeniosas, pero poco prácticas o incluso imposibles de aplicar en la clínica.

McIntyre et al ofrecen una imagen completa de cómo definimos actualmente la TRD y subrayan que el panorama sigue siendo borroso, ya que está cargado de múltiples elementos resultantes de demasiados ángulos de vista. Además de la definición pragmática propuesta por las autoridades reguladoras tanto en EE.UU. como en Europa, los clínicos e investigadores han nutrido ampliamente el panorama.

En general, la gran mayoría de intentos de definir la TRD describen el concepto a través del prisma de los fracasos terapéuticos, es decir, el número y tipo de antidepresivos que no han sido eficaces para tratar un episodio depresivo. Aunque este enfoque es justo y pragmático, hay que decir que no conduce a una comprensión completa del problema. Algunas definiciones han ido un paso más allá y proponen incluir otros parámetros que no están directamente relacionados con el tratamiento. Es el caso, por ejemplo, del Modelo de Estadificación de Maudsley, que trata de definir el grado de resistencia por la gravedad y duración del episodio depresivo, además de los tratamientos que no han dado resultado³. Estas

G.M. Goodwin es Director Médico de COMPASS Pathways plc, de la que COMPASS Pathfinder Ltd, que llevó a cabo el ensayo COMP 001, es una filial.

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Dittrich A. *Pharmacopsychiatry* 1998;31:80-4.
3. Studerus E, Gamma A, Vollenweider FX. *PLoS One* 2010;5:e12412.
4. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O et al. *N Engl J Med* 2022;387:1637-48.
5. Goodwin GM, Croal M, Marwood L et al. *J Affect Disord* 2023;328:1-5.

6. Thase ME, Larsen KG, Kennedy SH. *Br J Psychiatry* 2011;199:501-7.
7. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A et al. *Nat Med* 2021;27:1025-33.
8. McNamee S, Devenot N, Buisson M. *JAMA Psychiatry* 2023;80:411-2.
9. van Elk M, Yaden DB. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;140:104793.

DOI:10.1002/wps.21140

(Goodwin GM. *The psychedelic experience and treatment-resistant depression. World Psychiatry* 2023;22:420-422)

variables medibles ciertamente tienen un impacto en la resistencia al tratamiento. Incluir estos datos adicionales en la ecuación que define la TRD es sin duda muy útil.

Pero, ¿y si en realidad estuviéramos en el camino equivocado? La TRD puede ser solo una indicación de que deben abordarse elementos diferentes. Elementos que no son necesariamente el objetivo de los antidepresivos. No cabe duda de que pueden obtenerse resultados sustanciales haciendo malabarismos con diferentes antidepresivos y cómo utilizarlos en TRD. En el artículo de McIntyre et al se revisan exhaustivamente las diferentes “tácticas” que pueden adoptarse. Pero está claro que extender el ensayo antidepresivo, o cambiar o combinar antidepresivos, son tácticas que con demasiada frecuencia muestran sus límites. Como si con los antidepresivos solo nos dirigiéramos al componente visible, sintomático, mientras que hay dimensiones más profundas, más fundamentales, que causan resistencia al tratamiento.

Alguna evidencia a este respecto proviene del hecho de que el uso de sustancias distintas a los antidepresivos muestra mejores resultados en TRD. Como se resume en el artículo, el uso de antipsicóticos de segunda generación o ketamina/esketamina en combinación con un antidepresivo es una de las estrategias más eficaces en TRD. La evidencia preliminar también sugiere que la psilocibina, combinada con psicoterapia, puede ofrecer un alivio rápido y posiblemente sostenido de los síntomas en adultos con TRD. Así pues, los tratamientos dirigidos a dimensiones distintas de la sintomatología depresiva pueden mejorar significativamente los resultados insuficientes de los antidepresivos. Podría ser que estos tratamientos actúen sobre dimensiones neurofisiológicas o psicológicas ante-

rior a la depresión, que pueden tener un papel importante en la falta de respuesta a los antidepresivos. Por ejemplo, una plasticidad neuronal insuficiente podría ser un factor básico en TRD, sobre el que podrían actuar la ketamina/esketamina o la psilocibina. Además, al menos seis referencias en el artículo están relacionadas con el vínculo entre trauma infantil y TRD. Esto puede verse como otro ejemplo de una dimensión fundamental clave que produce resistencia al tratamiento y a la que podrían dirigirse los enfoques de la TRD. Es posible que se necesite un marco centrado en el paciente que describa a las personas con múltiples fracasos de antidepresivos y que se enfoque en los factores causales, perpetuantes y de tratamiento⁴.

Todas estas consideraciones también pueden incitar a considerar la resistencia a los tratamientos a la luz de un enfoque transdiagnóstico. Podría ser que factores como el trauma infantil, su impacto negativo en la plasticidad cerebral y las perturbaciones que genera en los circuitos de gestión del miedo y las emociones, sean elementos transdiagnósticos implicados en la resistencia a los tratamientos en general.

En la sección dedicada a las estrategias terapéuticas, los autores también abordan la controversia sobre el cambio dentro o entre clases de antidepresivos en TRD. En realidad, es débil la evidencia que apoya el uso de antidepresivos de dos clases diferentes. Papakostas et al⁵ publicaron el primer metaanálisis de datos que comparaban las estrategias de cambio para pacientes deprimidos que no respondían a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), es decir, el cambio a un segundo ISRS o a una clase diferente de antidepresivos. Los resultados sugirieron solo un beneficio marginal del cambio de una

clase de antidepressivo a otra en las tasas de remisión. Sin embargo, no se tuvieron en cuenta todas las clases de antidepressivos: solo se incluyeron en el metaanálisis la venlafaxina, mirtazapina y bupropión. Posteriormente, varios informes no han mostrado ninguna ventaja en el cambio a una clase diferente de antidepressivos⁶⁻⁹.

En conclusión, en el tratamiento de la TRD, la esperanza puede residir en una visión que tenga en cuenta elementos más fundamentales que la mera sintomatología depresiva. Los antidepressivos tienen cierta utilidad, pero no podrían dirigirse a estos elementos más profundos. La sintomato-

logía depresiva puede ser solo el último componente activado por una multitud de factores previos que deberían ser objeto de más atención e investigación.

Daniel Souery

Psy Pluriel – Epsilon Caring for Mental Health, Bruxelles, Belgium

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT et al. *World Psychiatry* 2023;22:394-412.
2. Kasper S, Montgomery S, Souery D et al. In: Kasper S, Montgomery S (eds). *Definitions and predictors of treatment-resistant depression*. Hoboken: Wiley Blackwell, 2013:1-20.
3. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. *BMC Psychiatry* 2018;18:100.

4. Rush AJ, Sackeim HA, Conway CR et al. *Psychol Med* 2022;52:419-32.
5. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. *Biol Psychiatry* 2008;63:699-704.
6. Bschor T, Baethge C. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:174-9.
7. Souery D, Serretti A, Calati A et al. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:364-75.
8. Ruhe HG, Huyser J, Swinkels JA et al. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1836-55.
9. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al. *N Engl J Med* 2006;354:1231-42.

DOI:10.1002/wps.21141

(Souery D. Treatment-resistant depression: where to find hope? World Psychiatry 2023;22:422–423)

Trayectorias de 20 años de los síntomas positivos y negativos tras el primer episodio psicótico en pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia: resultados del estudio OPUS

Marie Starzer^{1,2}, Helene Gjervig Hansen^{1,2}, Carsten Hjorthøj^{1,3}, Nikolai Albert^{1,4}, Merete Nordentoft^{1,2}, Trine Madsen^{1,3}

¹Copenhagen Research Center for Mental Health - CORE, Mental Health Center Copenhagen, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ²Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ³Department of Public Health, Section of Epidemiology, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁴Mental Health Centre Amager, University Hospital of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Este estudio tenía como objetivo identificar las trayectorias a 20 años de los síntomas positivos y negativos tras el primer episodio psicótico en una muestra de pacientes con un diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia según los criterios de la CIE-10, e investigar las características iniciales y los resultados a largo plazo asociados a estas trayectorias. Se incluyó en el estudio un total de 373 participantes en el ensayo OPUS. Se evaluaron los síntomas al inicio y después de 1, 2, 5, 10 y 20 años utilizando las Escalas para la Evaluación de Síntomas Positivos y Negativos. Se utilizaron modelos de mezcla de crecimiento de clases latentes para identificar las trayectorias y análisis de regresión multinomial a fin de investigar los predictores de pertenencia a las trayectorias identificadas. Se identificaron cinco trayectorias de síntomas positivos: remisión temprana continua (50,9% de la muestra), mejoría estable (18,0%), síntomas intermitentes (10,2%), recaída con síntomas moderados (11,9%) y síntomas graves continuos (9,1%). El trastorno por consumo de sustancias (odds ratio, OR: 2,83; IC 95%: 1,097,38; p=0,033), mayor duración de la psicosis no tratada (OR: 1,02; IC 95%: 1,00-1,03; p=0,007) y mayor nivel de síntomas negativos (OR: 1,60; IC 95%: 1,07-2,39; p=0,021) fueron predictores de la trayectoria de recaída con síntomas moderados, mientras que solo una mayor duración de la psicosis no tratada (OR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; p=0,030) predijo la pertenencia a la trayectoria de síntomas graves continuos. Se identificaron dos trayectorias de síntomas negativos: remisión de síntomas (51,0%) y síntomas continuos (49,0%). Los predictores de la trayectoria de síntomas continuos fueron el género masculino (OR: 3,03; IC 95%: 1,48-6,02; p=0,002) y una mayor duración de la psicosis no tratada (OR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; p=0,034). Las trayectorias que mostraban síntomas positivos y negativos continuos estaban vinculadas a menor neurocognición, medida mediante la Evaluación Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (BACS) (puntuación z: -0,78; IC: -1,39 a -0,17, para los síntomas positivos continuos; puntuación z: -0,33; IC: -0,53 a -0,13, para los síntomas negativos continuos). Las mismas trayectorias también estaban vinculadas a mayor uso de medicación antipsicótica en el seguimiento a 20 años (síntomas positivos continuos: 78%; síntomas negativos continuos: 67%). Estos hallazgos sugieren que la mayoría de pacientes con un primer episodio de trastorno del espectro de la esquizofrenia presentan una trayectoria con remisión temprana estable de los síntomas positivos. La larga duración de la psicosis no tratada y el abuso de sustancias comórbido son predictores modificables de malas trayectorias para los síntomas positivos en estos pacientes. En aproximadamente la mitad de los pacientes, los síntomas negativos no mejoran con el tiempo. Estos síntomas, además de estar asociados con un funcionamiento social y neurocognitivo deficiente, pueden impedir que los pacientes busquen ayuda.

Palabras clave: Psicosis de primer episodio, trastorno del espectro de la esquizofrenia, síntomas positivos, síntomas negativos, trayectorias de los síntomas, predictores de las trayectorias de los síntomas, funcionamiento social, neurocognición.

(Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M, Madsen T. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. *World Psychiatry* 2023;22:424–432)

La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1-2% de la población mundial^{1,2} y es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo³. El trastorno suele aparecer a una edad temprana y se asocia con alteraciones del funcionamiento social y laboral a largo plazo⁴, y con importantes adversidades tanto para los pacientes como para sus familiares.

La evolución del trastorno puede variar entre pacientes⁵. Algunos se ven afectados por síntomas crónicos, mientras que otros experimentan fases de remisión o recuperación total⁶⁻⁸. Las principales manifestaciones clínicas son los síntomas positivos y negativos, pero los pacientes también pueden presentar déficits cognitivos y experimentar una amplia gama de otros síntomas subjetivos^{9,10}. Esto significa que el gran grupo de pacientes con un diagnóstico colectivo de un trastorno del espectro de la esquizofrenia experimentan diferentes patrones de evolución de la enfermedad, algunos mucho peores que otros. Los modelos de clases latentes y los modelos de mezcla de crecimiento permiten hoy en día identificar grupos de individuos con trayectorias específicas de síntomas¹¹, lo que hace posible explorar sus correlatos sociodemográficos, clínicos y de funcionamiento social.

Los estudios realizados en el siglo XX informaron de una gran heterogeneidad en el curso de la enfermedad entre los pacientes con un primer episodio de psicosis^{12,13}. Su diseño transversal proporcionó valiosos conocimientos sobre los niveles de psicopatología en

momentos específicos, pero ninguna información sobre la manifestación de la enfermedad a lo largo del tiempo. Las investigaciones que recogen datos longitudinales han contribuido a comprender mejor la evolución de la enfermedad. En el estudio del condado de Suffolk se exploraron las trayectorias del funcionamiento social y se informó que el 75% de los pacientes con trastornos psicóticos presentaba deficiencias sociales graves y persistentes¹⁴. Otros estudios han determinado las trayectorias de los síntomas en la esquizofrenia, con seguimientos que van desde semanas hasta un máximo de 10 años¹⁰. En estos estudios, la mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría temprana o tardía de los síntomas positivos, seguida de niveles estables de los síntomas, mientras que un gran grupo de pacientes generalmente experimentó solo una mejoría mínima de los síntomas negativos^{10,15}. Estos últimos síntomas son cada vez más interesantes, ya que los pacientes con persistencia de estos síntomas corren un alto riesgo de malos resultados, como aislamiento social, desempleo y mala salud^{16,17}. Además, las opciones de tratamiento para los síntomas negativos persistentes son escasas^{18,19}. Las trayectorias deficientes de los síntomas se han asociado previamente con algunas variables sociodemográficas y clínicas, como el género masculino, funcionamiento premórbido deficiente, abuso de sustancias y diagnóstico de esquizofrenia^{20,21}.

Determinar las trayectorias de los síntomas en un entorno de tratamiento actual y caracterizar subgrupos homogéneos de pacien-

tes con trastorno del espectro de la esquizofrenia basándose en los niveles de síntomas a largo plazo es una prioridad clínica y de investigación, ya que podría ayudar a la planificación del tratamiento y posiblemente a la identificación de correlatos biológicos. Identificar las características que predicen la enfermedad crónica también podría ayudar a orientar nuevas intervenciones integradas.

El objetivo de este estudio fue identificar trayectorias de 20 años de síntomas positivos y negativos tras el primer episodio psicótico en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia según los criterios de la CIE-10. También se examinó si alguna característica basal podía predecir las trayectorias de la enfermedad, y se exploró si trayectorias específicas de la enfermedad se asociaban con resultados clínicos y funcionales al cabo de 20 años.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

En este estudio de seguimiento de 20 años se reevaluó a los participantes del ensayo controlado aleatorizado OPUS. Fueron inscritos 578 participantes con un diagnóstico incidente del espectro de la esquizofrenia (clasificación CIE-10: F20-F25, F28-F29) entre 1998 y 2000. Los criterios de inclusión fueron un primer episodio psicótico, edad entre 18 y 45 años, y no haber recibido durante más de 12 semanas tratamiento antipsicótico continuo. Los pacientes fueron aleatorizados a un tratamiento especializado de intervención temprana (compuesto por tratamiento comunitario asertivo, implicación familiar y psicoeducación) o al tratamiento habitual²². Todos los participantes recibieron una descripción exhaustiva del estudio y dieron su consentimiento por escrito.

Se evaluó a los pacientes al inicio del estudio y después de 1, 2, 5, 10 y 20 años. Cada seguimiento fue realizado por personal clínico independiente cegado respecto a la asignación del tratamiento original. Los participantes fueron evaluados mediante entrevistas personales semiestructuradas seguidas de cuestionarios. Se realizaron sesiones periódicas para asegurar una alta fiabilidad interrogativa entre evaluadores en el uso de los instrumentos de evaluación.

Para el presente estudio, combinamos los dos grupos de tratamiento en una gran cohorte, porque nuestro objetivo principal era explorar la heterogeneidad en el desarrollo de síntomas positivos y negativos, y se había descubierto que la asignación al tratamiento especializado de intervención temprana o al tratamiento habitual no afectaba los resultados clínicos a los 5 años²². En el análisis de la trayectoria a 20 años, incluimos 373 participantes con datos completos sobre los síntomas al inicio y durante el seguimiento. De estos pacientes, 23 participaron en dos entrevistas, 31 en tres entrevistas, 94 en cuatro entrevistas, 132 en cinco entrevistas y 93 en las seis entrevistas totales (ver información complementaria).

Medidas de síntomas positivos y negativos

Los síntomas se evaluaron al inicio y después de 1, 2, 5, 10 y 20 años mediante la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS)²³ y la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos (SANS)²⁴. Para ambas dimensiones, calculamos puntuaciones compuestas que iban de 0 a 5. La “dimensión positiva” fue la puntuación media de las clasificaciones globales de alucinaciones y delirios. La “dimensión negativa” fue la puntuación media de las cuatro

calificaciones globales de dominios negativos en el SANS²⁵. Consideramos una puntuación de los síntomas igual o inferior a 2 en todas las calificaciones globales de síntomas como remisión clínica²⁶.

Factores de riesgo basales

Las variables examinadas como posibles predictores basales de la pertenencia a la trayectoria fueron: edad; género; diagnóstico principal de la CIE-10 determinado mediante las Entrevistas para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (SCAN)²⁷; diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias determinado mediante la misma entrevista; nivel global de funcionamiento medido con la escala de Evaluación Global del Funcionamiento (GAF) (de 0, malo a 100, bueno)²⁸; síntomas negativos, positivos y desorganizados evaluados mediante SANS y SAPS y calificados como una variable continua de 0 a 5; asignación al tratamiento de intervención temprana o al tratamiento habitual; finalización o no de los estudios secundarios; funcionamiento social y académico premórbido evaluado mediante la Escala de Ajuste Premórbido (PAS)²⁹; duración de la psicosis no tratada evaluada mediante la Entrevista para la Evaluación Retrospectiva del Inicio de la Esquizofrenia (IRAOS)³⁰ y definida como el número de meses con al menos un síntoma psicótico definitivamente presente hasta el inicio del tratamiento³¹.

Resultados distales

Examinamos la asociación entre las trayectorias de síntomas positivos y negativos y los resultados distales medidos en el seguimiento de 20 años. Los resultados medidos fueron: a) tasa de recuperación, definida como ningún episodio psicótico, ninguna hospitalización psiquiátrica y ningún uso de vivienda con apoyo en los últimos dos años, estar dedicado a estudiar o trabajar y una puntuación GAF actual ≥ 60 ; b) para las trayectorias de síntomas positivos, remisión de los síntomas negativos; para las trayectorias de síntomas negativos, remisión de los síntomas positivos; c) funcionamiento social evaluado mediante la escala de Rendimiento Personal y Social (PSP)³², que mide cuatro dominios del funcionamiento social (actividades útiles, relaciones personales, autocuidado, comportamiento agresivo y perturbador), combinados y valorados con una puntuación que va de 0 a 100; d) funcionamiento cognitivo medido mediante la Evaluación Breve de Cognición en Esquizofrenia (BACS)³³ e informado como puntuación z; e) diagnóstico actual de esquizofrenia basado en la entrevista SCAN; y f) tratamiento actual con medicación antipsicótica.

Análisis estadístico

Aplicamos modelos de mezcla de crecimiento latente (LGMM) y análisis de crecimiento de clases latentes (LCGA) para estimar las trayectorias de las dimensiones de los síntomas positivos y negativos³⁴. Se trata de enfoques basados en datos y centrados en la persona, que identifican subgrupos de población (clases) basándose en patrones prototípicos en intersecciones y pendientes. Para manejar los datos faltantes, aplicamos el enfoque de máxima verosimilitud de información completa³⁵.

Estimamos modelos LGMM y LCGA con diferentes funciones de crecimiento (es decir, lineales, cuadráticas o cúbicas) y un número creciente de clases. Examinamos una serie de estimaciones de ajuste

del modelo y características del modelo para seleccionar el modelo con el mejor ajuste de los datos, incluyendo criterios de información de Akaike (AIC), criterios de información bayesiana (BIC) y BIC ajustado al tamaño de la muestra (BIC aj.), entropía del modelo, tamaño y precisión de la clase, y prueba de ajuste del modelo con la adición de una clase adicional mediante las pruebas de cociente de verosimilitud de Lo-Mendell-Rubin y Vuong-Lo-Mendell-Rubin.

Probamos las variables iniciales como predictores de la pertenencia a una clase aplicando el enfoque de tres pasos³⁶, en el que las covariables no se incluyen en el modelo de trayectorias, sino que se tratan como variables auxiliares, de modo que no influyan en la formación de trayectorias. Por consiguiente, primero se establece la pertenencia a una clase y después se examinan los factores predictivos de la pertenencia a las trayectorias identificadas. En primer lugar, se analizaron las variables iniciales de forma univariable y, a continuación, se incluyeron todas las covariables significativas en un modelo de regresión logística multinomial multivariable. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$. Los resultados se presentan como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y los valores p correspondientes. Para examinar la asociación entre la pertenencia a una trayectoria y los resultados distales, utilizamos el método Lanza³⁷. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el software estadístico Mplus versión 7.

RESULTADOS

Análisis de abandonos

En este estudio se incluyeron un total de 373 participantes. En el análisis de abandonos, encontramos que los participantes no diferían de los no participantes con respecto a las características psicopatológicas iniciales (incluida la proporción de los que tenían diagnóstico de esquizofrenia y de trastorno por consumo de sustancias, y las puntuaciones medias de las dimensiones positiva y nega-

tiva), la duración media de la psicosis no tratada, la tasa de empleo, la proporción de los que completaron la educación secundaria y las puntuaciones medias de funcionamiento social y académico premórbido. Los participantes eran ligeramente más jóvenes que los no participantes ($26,2 \pm 6,2$ vs. $27,8 \pm 6,8$ años), eran con menos frecuencia hombres ($55,1\%$ vs. $64,0\%$), tenían niveles más altos de funcionamiento global (puntuación media GAF: $41,0 \pm 13,7$ vs. $37,7 \pm 11,9$) y presentaban tasas más altas de vida independiente ($95,5\%$ vs. $87,6\%$) (ver también información complementaria).

Trayectorias de los síntomas positivos

Para los síntomas positivos, estimamos una serie de modelos LCGA y LGMM de términos lineales, cuadráticos y cúbicos de una a seis clases (ver información complementaria). Elegimos el modelo de cinco clases basándonos en pruebas de razón de verosimilitud que indicaban que tenía una bondad de ajuste superior en comparación con el modelo de cuatro clases. Las puntuaciones de entropía fueron altas tanto para el modelo de cuatro como para el de cinco clases ($0,834$ vs. $0,949$), pero las puntuaciones de precisión de clase individual en el modelo de cinco clases fueron más altas (todas por encima de $0,95$), lo que expresa una mejor precisión de clasificación (ver información complementaria).

Denominamos las cinco trayectorias de síntomas positivos de la siguiente manera: *remisión temprana continua* ($50,9\%$ de la muestra), caracterizada por una remisión temprana y continua de los síntomas; *mejoría estable* ($18,0\%$), marcada por una disminución más lenta de los síntomas en los primeros cinco años seguida de estabilización; *síntomas intermitentes* ($10,2\%$), caracterizada por una recaída y remisión de los síntomas; *recaída con síntomas moderados* ($11,9\%$), marcada por una mejoría de los síntomas en los primeros años seguida de un aumento lento pero continuo de los síntomas posteriormente; y *síntomas graves continuos* ($9,1\%$), caracterizada por una pequeña disminución de los síntomas en el primer año seguida de una evolución continua y estable de los síntomas (Figura 1).

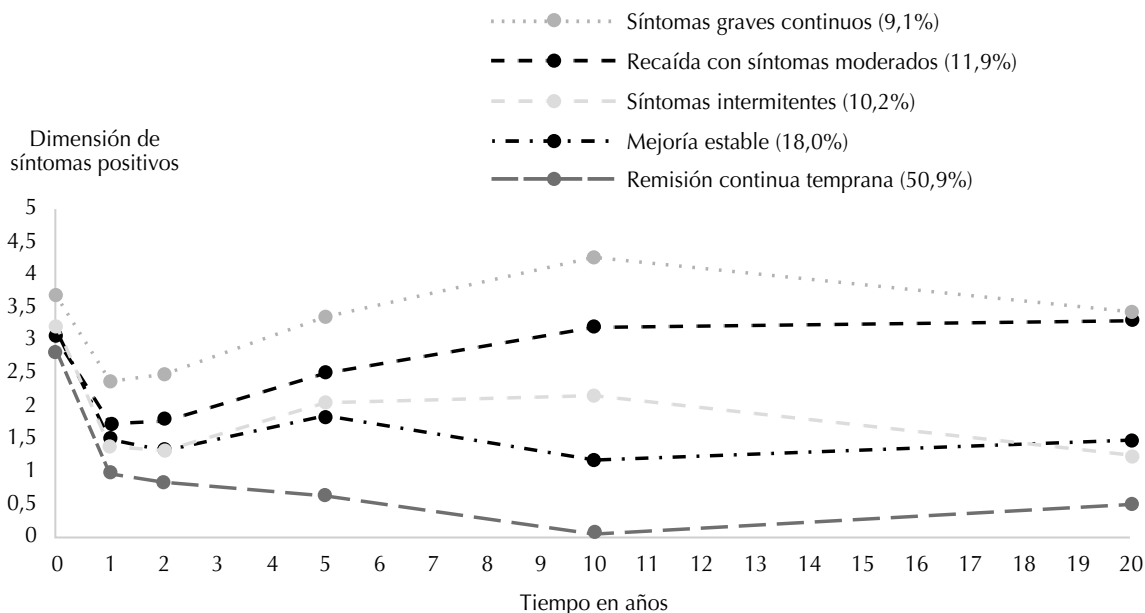


Figura 1 Trayectorias a 20 años de síntomas positivos después del primer episodio psicótico en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia según los criterios de la CIE-10.

Trayectorias de los síntomas negativos

Para los síntomas negativos, estimamos una serie de modelos LCGA y LGMM de una a cinco clases (ver información complementaria). Se eligió el modelo LCGA de dos clases porque tenía mayor entropía y precisiones de clase (ambas clases por encima de 0,93) que los modelos con clases adicionales (todas las precisiones de clase inferiores a 0,93). Las dos trayectorias de síntomas negativos se denominaron *remisión de síntomas* (51,0% de la muestra), caracterizada por un nivel medio bajo de síntomas negativos inicialmente, seguido de remisión en los dos primeros años, y *síntomas continuos* (49,0%), caracterizada por un nivel medio alto de síntomas negativos al inicio y sin cambios a lo largo del tiempo (Figura 2).

Predictores basales de pertenencia a una trayectoria

Dimensión positiva

Mediante un análisis de regresión logística multinomial univariante, identificamos primero las características basales asociadas a las trayectorias de síntomas positivos tomando como referencia la *remisión continua temprana* (ver información complementaria). A continuación, se introdujeron los predictores significativos en el análisis multivariante. El trastorno por consumo de sustancias (OR: 2,83; IC 95%: 1,09-7,38; $p=0,033$), una mayor duración de la psicosis no tratada (OR: 1,02; IC 95%: 1,00-1,03; $p=0,007$), y un mayor nivel de síntomas negativos (OR: 1,60; IC 95%: 1,07-2,39; $p=0,021$) siguieron siendo predictores significativos de la pertenencia a la trayectoria de *recaída con síntomas moderados*, mientras que solo la duración de la psicosis no tratada (OR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; $p=0,030$) predijo la pertenencia a la trayectoria de *síntomas graves continuos*. El género masculino (OR: 3,69; IC 95%: 1,42-9,58; $p=0,007$) predijo la pertenencia a la trayectoria de síntomas *intermitentes* (Tabla 1).

Dimensión negativa

Se realizó un análisis de regresión logística multinomial univariante similar para los predictores de trayectorias de síntomas negativos (ver información complementaria). En el análisis multivariante, el género masculino (OR: 3,03; IC 95%: 1,48-6,02; $p=0,002$) y una mayor duración de la psicosis no tratada (OR: 1,01; IC 95%: 1,00-1,02; $p=0,034$) aumentaron el riesgo de pertenecer a la trayectoria de *síntomas continuos* en comparación con la trayectoria de *remisión de síntomas*. Un mayor nivel de funcionamiento global (OR: 0,95; IC 95%: 0,92-0,98; $p=0,001$) y terminar la escuela secundaria (OR: 0,41; IC 95%: 0,17-1,00; $p=0,049$) se asociaron con menor riesgo de pertenecer a la trayectoria de *síntomas continuos* (Tabla 2).

Asociaciones entre la pertenencia a una trayectoria y los resultados distales

Dimensión positiva

Las puntuaciones de funcionamiento social en el seguimiento a 20 años fueron significativamente superiores en los pacientes con trayectoria de *remisión continua temprana* (puntuación media de PSP: 60,7; IC: 57,6-63,8) y trayectoria de *mejoría estable* (puntuación media de PSP: 59,0; IC: 52,7-65,3) en comparación con los de otras trayectorias (puntuaciones medias de PSP entre 40,4 y 47,9). Los pacientes con trayectoria de *remisión continua temprana* tuvieron una tasa de recuperación significativamente mayor (22%) que los de otras trayectorias. La función neurocognitiva estaba significativamente más deteriorada en los pacientes con trayectoria de *síntomas graves continuos* (puntuación z : -0,78; IC: -1,39 a -0,17) que en los de trayectorias de *remisión continua temprana*, *mejoría estable* y *síntomas intermitentes* (Tabla 3).

El número de pacientes que cumplían los requisitos para un diagnóstico de esquizofrenia en la reevaluación a los 20 años fue significativamente inferior en los pacientes con trayectoria de *remisión continua temprana* (55%) que en los que tenían trayectorias

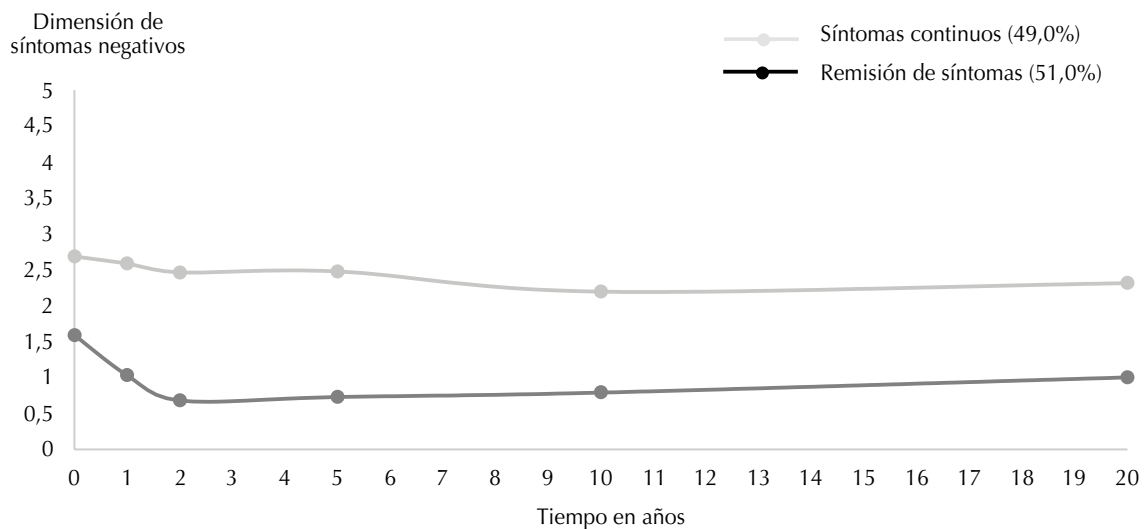


Figura 2 Trayectorias a 20 años de síntomas negativos después del primer episodio psicótico en pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia según los criterios de la CIE-10.

Tabla 1 Predictores de pertenencia a trayectorias de síntomas positivos utilizando como grupo de referencia a pacientes con trayectoria de *remisión continua temprana*

	Mejoría estable		Síntomas intermitentes		Recaída con síntomas moderados		Síntomas graves continuos	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Hombre	1,01 (0,49-2,08)	0,977	3,69 (1,42-9,58)	0,007	2,47 (0,96-6,38)	0,061	0,84 (0,35-2,03)	0,697
Bachillerato completo	1,24 (0,58-2,67)	0,575	0,36 (0,10-1,25)	0,108	0,51 (0,14-1,83)	0,301	0,74 (0,24-2,29)	0,602
Empleo	1,32 (0,66-2,66)	0,437	0,67 (0,22-2,02)	0,483	0,46 (0,13-1,73)	0,253	0,49 (0,14-1,69)	0,257
Trastorno por consumo de sustancias	0,90 (0,37-2,16)	0,806	0,75 (0,25-2,28)	0,747	2,83 (1,09-7,38)	0,033	2,05 (0,78-5,40)	0,148
Peor nivel de funcionamiento social premórbido	2,50 (0,49-12,82)	0,270	2,36 (0,17-32,44)	0,521	2,47 (0,24-25,29)	0,445	0,88 (0,04-19,51)	0,934
Peor nivel de funcionamiento académico premórbido	5,85 (0,67-0,95)	0,081	0,16 (0,01-2,20)	0,172	2,30 (0,11-46,74)	0,588	2,55 (0,09-68,77)	0,577
Mayor duración de la psicosis no tratada	1,01 (1,00-1,02)	0,179	1,01 (1,00-1,02)	0,122	1,02 (1,00-1,03)	0,007	1,01 (1,00-1,02)	0,030
Mayor nivel de funcionamiento global	0,99 (0,96-1,01)	0,349	0,97 (0,93-1,01)	0,168	1,00 (0,96-1,04)	0,985	0,99 (0,95-1,02)	0,497
Mayor nivel de síntomas negativos	0,98 (0,72-1,32)	0,869	1,12 (0,69-1,81)	0,637	1,60 (1,07-2,39)	0,021	1,21 (0,80-1,84)	0,360

OR, odds ratio.

de *síntomas graves continuos*, *recaída con síntomas moderados* y *mejoría estable*. La remisión de los síntomas negativos (todas las puntuaciones globales de SANS ≥ 2) fue menor en los pacientes con trayectoria de *recaída con síntomas moderados* (9%) que en los de trayectorias de *remisión continua temprana* y *mejoría estable* (51% y 53%, respectivamente). La probabilidad de estar tomando medicación antipsicótica en el seguimiento a 20 años fue mayor en los pacientes con trayectorias de *síntomas graves continuos* (78%) y de *recaída con síntomas moderados* (80%) en comparación con el grupo de *remisión continua temprana* (48%) (Tabla 3).

Dimensión negativa

Las puntuaciones de funcionamiento social en el seguimiento a 20 años fueron significativamente más altas en los pacientes con

trayectoria de *remisión de síntomas* (puntuación media de PSP: 65,8; IC: 62,7-68,9) que en los que tenían trayectoria de *síntomas continuos* (puntuación media de PSP: 47,7; IC: 44,0-51,4). Los pacientes con trayectoria de *remisión de síntomas* tuvieron una tasa de recuperación significativamente mayor (37%) que aquellos con trayectoria de *síntomas continuos* (0%). La función neurocognitiva estaba más deteriorada en los pacientes con trayectoria de *síntomas continuos* (puntuación z: -0,33; IC: -0,53 a -0,13) que en aquellos con trayectoria de *remisión de síntomas* (puntuación z: 0,36; IC: 0,16 a 0,56) (Tabla 4).

El número de pacientes que cumplían los requisitos para un diagnóstico de esquizofrenia en la reevaluación a los 20 años fue significativamente menor en los pacientes con trayectoria de *remisión de los síntomas* (50%) que en los que tenían *síntomas continuos* (78%). La probabilidad de estar tomando medicación antipsicótica en el seguimiento a los 20 años fue significativamente mayor en los pacientes con trayectoria de *síntomas graves continuos* (67%) que en la de *remisión de síntomas* (36%) (Tabla 4).

Tabla 2 Predictores de pertenencia a trayectorias de síntomas negativos utilizando como grupo de referencia a pacientes con trayectoria de *remisión de síntomas*

	Síntomas continuos	
	OR (IC 95%)	p
Hombre	3,03 (1,48-6,02)	0,002
Bachillerato completo	0,41 (0,17-1,00)	0,049
Empleo	0,83 (0,36-1,88)	0,652
Trastorno por consumo de sustancias	2,09 (0,90-4,85)	0,085
Peor nivel de funcionamiento social premórbido	3,27 (0,45-23,84)	0,240
Peor nivel de funcionamiento académico premórbido	2,57 (0,28-23,54)	0,403
Mayor duración de la psicosis no tratada	1,01 (1,00-1,02)	0,034
Mayor nivel de funcionamiento global	0,95 (0,92-0,98)	0,001
Mayor nivel de síntomas negativos	1,52 (0,94-2,44)	0,085

OR, odds ratio.

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en explorar las trayectorias de síntomas positivos y negativos durante el periodo de 20 años posterior a un primer episodio psicótico en pacientes con un diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia según los criterios de la CIE-10.

Encontramos cinco trayectorias distintas de síntomas positivos, caracterizadas por *remisión temprana continua* (50,9%), *mejoría estable* (18,0%), *síntomas intermitentes* (10,2%), *recaída con síntomas moderados* (11,9%) y *síntomas graves continuos* (9,1%). Por lo tanto, alrededor del 69% de la muestra no presentó síntomas positivos sostenidos. De forma similar, en el estudio de seguimiento de 10 años de AESOP³⁸, se observó una mejora de síntomas positivos en el 65% de los pacientes. Además, en nuestro estudio, los pacientes con trayectoria de *síntomas intermitentes* tenían una puntuación media SAPS inferior a 2 en el seguimiento de 20 años, lo que sugiere que la proporción de la muestra que no experimentó síntomas positivos significativos en el seguimiento fue cercana al

Tabla 3 Asociaciones entre las trayectorias de los síntomas positivos y los resultados distales a los 20 años de seguimiento

	Remisión temprana (ECR)	Mejoría estable (SI)	Síntomas intermitentes (IS)	Recaída con síntomas moderados (RMS)	Síntomas graves continuos (CSS)	<i>p</i> (interclase χ^2)	Diferencias significativas entre clases (<i>p</i> <0,05)
Tratamiento actual con antipsicóticos	48%	49%	62%	80%	78%	0,040	ECR vs. RMS y CSS
Diagnóstico actual de esquizofrenia	55%	78%	51%	90%	85%	0,002	ECR vs. RMS, CSS y SI
Remisión de síntomas negativos	51%	53%	22%	9%	30%	0,003	ECR y SI vs. RMS
Recuperación clínica	22%	15%	16%	0	0	<0,001	ECR vs. RMS y CSS
Funcionamiento social, puntuación PSP media (IC)	60,7 (57,6-63,8)	59,0 (52,7-65,3)	44,8 (36,6-53,0)	40,4 (33,4-48,2)	47,9 (40,5-55,3)	<0,001	ECR y SI vs. RMS, CSS e IS
Función cognitiva, puntuación z de BACS (CI)	-0,10 (-0,32 a 0,12)	0,31 (-0,06 a 0,68)	0,25 (-0,44 a 0,94)	-0,42 (-1,18 a 0,34)	-0,78 (-1,39 a -0,17)	0,029	CSS vs. ECR, SI e IS

PSP, Escala de rendimiento personal y social; BACS, Evaluación Breve de Cognición en Esquizofrenia.

Tabla 4 Asociaciones entre las trayectorias de síntomas negativos y los resultados distales a los 20 años de seguimiento

	Remisión de síntomas	Síntomas continuos	p (interclase X ²)
Tratamiento actual con antipsicóticos	36%	67%	<0,001
Diagnóstico actual de esquizofrenia	50%	78%	<0,001
Remisión de síntomas negativos	84%	41%	<0,001
Recuperación clínica	37%	0%	<0,001
Funcionamiento social, puntuación PSP media (IC)	65,8 (62,7-68,9)	47,7 (44,0-51,4)	<0,001
Función cognitiva, puntuación z de BACS (IC)	0,36 (0,16-0,56)	-0,33 (-0,53 a -0,13)	<0,001

PSP, Escala de rendimiento personal y social; BACS, Evaluación Breve de Cognición en Esquizofrenia.

80%. Sin embargo, solo el grupo con *remisión temprana continua* mostró una tasa de recuperación significativamente mayor (22%) en comparación con los pacientes con otras trayectorias. Este hallazgo respalda la idea de que la remisión temprana de síntomas positivos es un indicador de una mayor probabilidad para la recuperación, como sugieren otros estudios de seguimiento a largo plazo^{4,39}.

Tanto los pacientes con trayectoria de *recaída con síntomas moderados* como los de *síntomas graves continuos* mostraron mayor probabilidad de estar tomando medicación antipsicótica en el seguimiento a los 20 años que los pacientes con otras trayectorias. Esto podría interpretarse como un signo de resistencia al tratamiento. De hecho, estas dos trayectorias representaban alrededor del 20% de los pacientes, similar a las tasas de esquizofrenia resistente al tratamiento halladas en otros estudios^{40,41}. También encontramos que estas dos trayectorias se asociaban a una menor función social y neurocognitiva, y que estos pacientes tenían menos probabilidades de mostrar una remisión de los síntomas negativos. Esto apoya una división de la esquizofrenia en subgrupos basados en características clínicas más amplias.

Encontramos que una mayor duración de la psicosis no tratada, unos niveles basales más altos de síntomas negativos y un diagnóstico de trastorno por consumo de sustancias predecían la pertenencia a trayectorias menos favorables de síntomas positivos. Estas variables basales se han asociado previamente a malos resultados en la esquizofrenia⁴²⁻⁴⁴. Cabe destacar que siguen siendo predictores significativos de las trayectorias a 20 años. Esto subraya la importancia de los esfuerzos para reducir el tiempo que transcurre antes de que los pacientes reciban tratamiento psiquiátrico (promoviendo el desarrollo de servicios de intervención temprana), y la necesidad de abordar el abuso de sustancias de forma oportuna e integral (superando la actual falta de integración entre el tratamiento de las enfermedades mentales graves y el abuso de sustancias observada en varios países).

Encontramos dos trayectorias de síntomas negativos: *remisión de síntomas* (51,0%) y *síntomas continuos* (49,0%). Este hallazgo difiere de otros estudios, todos con un seguimiento que osciló entre 1 y 10 años, que identificaron tres o más trayectorias, incluyendo a menudo una con remisión de síntomas^{17,21,45,46}. En uno de estos estudios²¹, 85% de los pacientes alcanzaron y mantuvieron niveles bajos de síntomas negativos. Un metaanálisis también sugirió que los síntomas negativos mejoran en la gran mayoría de pacientes ambulatorios tras un diagnóstico inicial del espectro de la esquizofrenia⁴⁷. Sin embargo, en el estudio de seguimiento de 20 años del condado de Suffolk se informó un aumento medio de los síntomas negativos con el tiempo¹⁴. Así pues, la perspectiva a más largo plazo puede explicar el escenario menos favorable observado en nuestra muestra. Además, según los criterios sugeridos por Andrea-

sen et al²⁶, consideramos que los niveles de síntomas superiores a 2 en el SANS definen una trayectoria de *síntomas negativos continuos*. Otros estudios podrían haber considerado ese nivel de síntomas como leve y categorizado a los pacientes relevantes como en remisión.

Los predictores basales asociados con la pertenencia a la trayectoria de *síntomas continuos* de los síntomas negativos fueron el género masculino, mayor duración de la psicosis no tratada, menor nivel de funcionamiento global y no haber terminado la escuela secundaria. Estas variables basales se han asociado previamente con malos resultados en la esquizofrenia^{43,48,49}. Encontramos además que la trayectoria de *síntomas continuos* se asociaba con menor funcionamiento social y cognitivo en el seguimiento a 20 años. Esto está en línea con investigaciones que muestran que los síntomas negativos se asocian a malos resultados funcionales en la esquizofrenia⁵⁰⁻⁵³. La tasa de recuperación clínica en la trayectoria de *síntomas continuos* fue del 0%, mientras que fue del 37% en la trayectoria de *remisión de síntomas*, lo que subraya la necesidad urgente de desarrollar intervenciones multimodales innovadoras para esta dimensión del trastorno del espectro de la esquizofrenia.

La principal limitación de este estudio es la tasa relativamente alta de abandonos. Realizar estudios de seguimiento a largo plazo en esta población de pacientes es difícil, ya que los pacientes con enfermedades mentales graves pueden ser difíciles de contactar. La ley europea de protección de datos también ha restringido las formas de contactar con los pacientes, complicando aún más la cuestión. Los participantes en el seguimiento de 20 años no diferían de los no participantes con respecto a ninguna variable psicopatológica, incluidas las puntuaciones medias en las dimensiones positivas y negativas, pero tenían un nivel de funcionamiento global ligero pero significativamente más alto al inicio que aquellos en los que se perdió el seguimiento. Por lo tanto, nuestros hallazgos podrían estar potencialmente sesgados hacia una dirección más positiva. Además, algunas de las clases de síntomas positivos eran de pequeño tamaño, lo que afectó a la potencia para determinar los predictores de pertenencia a una clase. Por último, la gran brecha temporal entre los 10 y los 20 años de seguimiento podría haber llevado a una simplificación excesiva de las trayectorias de los síntomas.

Nuestros análisis se basan en una muestra de pacientes incluidos originalmente en un ensayo controlado aleatorizado. Sabemos que las intervenciones tuvieron un efecto diferencial en los niveles de síntomas durante los dos primeros años tras la inclusión, pero también sabemos que este efecto no se observó en ninguna evaluación posterior^{22,54,55}. La inclusión del grupo de tratamiento en los análisis no modificó los resultados, por lo que descartamos cualquier impacto significativo del tratamiento en las trayectorias.

En conclusión, nuestro estudio es el primero en identificar trayectorias de 20 años de síntomas positivos y negativos tras un primer episodio psicótico en pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia. Reclutamos a participantes tanto de entornos hospitalarios como ambulatorios, lo que hace que la población del estudio sea representativa de la población del espectro de la esquizofrenia en el mundo real. Comprender el curso de la enfermedad puede ayudar a los profesionales clínicos a informar a los pacientes y sus familias sobre lo que puede ocurrir una vez realizado el diagnóstico. Identificar las diferentes trayectorias de los síntomas tras el diagnóstico inicial puede mejorar la forma de planificar el tratamiento^{56,57}.

Nuestro estudio sugiere que una elevada proporción de pacientes con trastorno del espectro de la esquizofrenia se recupera de los síntomas positivos, pero no de los negativos. Estos últimos síntomas se asocian a un funcionamiento deficiente y a una mayor mortalidad¹⁸. Además, los síntomas negativos pueden impedir que los pacientes busquen ayuda. Esto podría significar que un subgrupo de pacientes con esquizofrenia quede fuera del sistema de tratamiento, porque ya no requieren tratamiento para los síntomas floridos y los síntomas negativos les impiden buscar ayuda para otros problemas de salud. El desarrollo de estrategias innovadoras de tratamiento multimodal para los síntomas negativos del trastorno del espectro de la esquizofrenia representa hoy una prioridad urgente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean dar las gracias a L. Mariegaard, M. Birk y H.D. Jensen, que realizaron un gran número de entrevistas clínicas durante los 20 años de seguimiento. Además, están agradecidos a los participantes en el ensayo, que dedicaron tiempo a compartir sus historias y proporcionaron los datos clínicos para este estudio. El ensayo OPUS ha sido aprobado por el Comité Científico Ético Regional (protocolo n° 17023873) y por la agencia danesa de protección de datos (RHP-2017-047, I-Suite n° 05855), y registrado en ClinicalTrials.gov (NCT00157313). El proyecto fue financiado con becas sin restricciones de la Fundación Lundbeck, la Fundación Tryg y la Fundación Helse. M. Starzer y H.G. Hansen son los primeros autores conjuntos de este artículo. Puede consultar información complementaria sobre el estudio en <https://drive.google.com/file/d/19s5TDJ0fQZ9O716ez6pau7m3EhRtqI7E/view>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saha S, Chant D, Welham J et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005;2:e141.
2. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014;71:573-81.
3. James SL, Abate D, Abate KH et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-858.
4. Peritogiannis V, Gogou A, Samakouri M. Very long-term outcome of psychotic disorders. *Int J Soc Psychiatry* 2020;66:633-41.
5. Lally J, Ajnakina O, Stubbs B et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry* 2017;211:350-8.
6. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:1296-306.
7. Jobe TH, Harrow M. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Can J Psychiatry* 2005;50:892-900.

8. Hansen HG, Speyer H, Starzer M et al. Clinical recovery among individuals with a first-episode schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2023;49:297-308.
9. Bottlender R, Strauß A, Möller HJ. Social disability in schizophrenic, schizoaffective and affective disorders 15 years after first admission. *Schizophr Res* 2010;116:9-15.
10. Habtewold TD, Rodijk LH, Liemburg EJ et al. A systematic review and narrative synthesis of data-driven studies in schizophrenia symptoms and cognitive deficits. *Transl Psychiatry* 2020;10:244.
11. Beunckens C, Molenberghs G, Verbeke G et al. A latent-class mixture model for incomplete longitudinal Gaussian data. *Biometrics* 2008;64:96-105.
12. Sartorius N, Gulbinat W, Harrison G et al. Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996;31:249-58.
13. Harrow M, Grossman LS, Jobe TH et al. Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 2005;31:723-34.
14. Velthorst E, Fett AKJ, Reichenberg A et al. The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2017;174:1075-85.
15. Gee B, Hodgekins J, Fowler D et al. The course of negative symptom in first episode psychosis and the relationship with social recovery. *Schizophr Res* 2016;174:165-71.
16. Abidin E, Chong SA, Vaingankar JA et al. Trajectories of positive, negative and general psychopathology symptoms in first episode psychosis and their relationship with functioning over a 2-year follow-up period. *PLoS One* 2017;12:e0187141.
17. Stiekema APM, Islam MA, Liemburg EJ et al. Long-term course of negative symptom subdomains and relationship with outcome in patients with a psychotic disorder. *Schizophr Res* 2018;193:173-81.
18. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;16:519-34.
19. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015;41:892-9.
20. Austin SF, Mors O, Budtz-Jørgensen E et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res* 2015;168:84-91.
21. Chan SKW, Chan HYV, Pang HH et al. Ten-year trajectory and outcomes of negative symptoms of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 2020;220:85-91.
22. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
23. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
24. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa, 1984.
25. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M et al. A longitudinal study of symptom dimensions in schizophrenia. Prediction and patterns of change. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:352-60.
26. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 2005;162:441-9.
27. Bland RC. Diagnosis and clinical measurement in psychiatry: a reference manual for SCAN. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:481-2.
28. Aas IM. Global Assessment of Functioning (GAF): properties and frontier of current knowledge. *Ann Gen Psychiatry* 2010;9:1-11.
29. Brill N, Reichenberg A, Weiser M et al. Validity of the Premorbid Adjustment Scale. *Schizophr Bull* 2008;34:981-3.
30. Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M et al. IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992;6:209-23.
31. Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al. The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychol Med* 2008;38:1157-66.
32. Juckel G, Schaub D, Fuchs N. Validation of the Personal and Social Performance (PSP) scale in a German sample of acutely ill patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;104:287-93.
33. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004;68:283-97.
34. Jung T, Wickrama KAS. An introduction to latent class growth analysis and growth mixture modeling. *Soc Personal Psychol Compass* 2008;2:302-17.

35. Muthén LK, Muthén BO. Statistical analysis with latent variables user's guide. www.statmodel.com.
36. Asparouhov T, Muthén B. Auxiliary variables in mixture modeling: three-step approaches using Mplus. *Struct Equ Model* 2014;21:329-41.
37. Lanza ST, Tan X, Bray BC. Latent class analysis with distal outcomes: a flexible model-based approach. *Struct Equ Model* 2013;20:1-26.
38. Morgan C, Dazzan P, Lappin J et al. Rethinking the course of psychotic disorders: modelling long-term symptom trajectories. *Psychol Med* 2022;52:2641-50.
39. Harrison G, Hopper K, Craig T et al. Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 2001;178:506-17.
40. Schennach R, Meyer S, Seemüller F et al. Response trajectories in "real-world" naturalistically treated schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2012;139:218-24.
41. Smart SE, Keępińska AP, Murray RM et al. Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies. *Psychol Med* 2021;51:44-53.
42. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev* 2017;58:59-75.
43. Austin SF, Mors O, Secher RG et al. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res* 2013;150:163-8.
44. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2014;205:88-94.
45. Canal-Rivero M, Ruiz-Veguilla M, Ortiz-García de la Foz V et al. Longitudinal trajectories in negative symptoms and changes in brain cortical thickness: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry* 2023; doi: 10.1192/bjp.2022.192.
46. Chang WC, Ho RWH, Tang JYM et al. Early-stage negative symptom trajectories and relationships with 13-year outcomes in first-episode nonaffective psychosis. *Schizophr Bull* 2019;45:610-9.
47. Savill M, Banks C, Khanom H et al. Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychol Med* 2015; 45:1613-27.
48. Correll CU, Howes OD. Treatment-resistant schizophrenia: definition, predictors, and therapy options. *J Clin Psychiatry* 2021;82:MY20096AH1C.
49. White C, Stirling J, Hopkins R et al. Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1447-56.
50. Ventura J, Subotnik KL, Gitlin MJ et al. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr Res* 2015;161:407-13.
51. Kaneko K. Negative symptoms and cognitive impairments in schizophrenia: two key symptoms negatively influencing social functioning. *Yonago Acta Med* 2018;61:91-102.
52. Ventura J, Hellemann GS, Thames AD et al. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;113:189-99.
53. Lysaker PH, Vohs JL, Tsai J. Negative symptoms and concordant impairments in attention in schizophrenia: associations with social functioning, hope, self-esteem and internalized stigma. *Schizophr Res* 2009;110:165-72.
54. Gry Secher R, Hjørthøj CR, Austin SF et al. Ten-year follow-up of the OPUS specialized early intervention trial for patients with a first episode of psychosis. *Schizophr Bull* 2015;41:617-26.
55. Hansen HG, Starzer M, Nilsson SF et al. Clinical recovery and long-term association of specialized early intervention services vs treatment as usual among individuals with first-episode schizophrenia spectrum disorder: 20-year follow-up of the OPUS trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:371-9.
56. Maj M, van Os J, De Hert M et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
57. Killaspy H, Harvey C, Brasier C et al. Community-based social interventions for people with severe mental illness: a systematic review and narrative synthesis of recent evidence. *World Psychiatry* 2022;21:96-123.

DOI:10.1002/wps.21121

Riesgo transdiagnóstico de trastornos mentales en hijos de padres afectados: un metaanálisis de estudios de registro y de alto riesgo familiar

Rudolf Uher^{1,2}, Barbara Pavlova^{1,2}, Joaquim Radua³, Umberto Provenzani⁴, Sara Najafi^{1,2}, Lydia Fortea³, Maria Ortuño³, Anna Nazarova^{1,2}, Nader Perroud^{5,6}, Lena Palaniyappan⁷⁻⁹, Katharina Domschke¹⁰, Samuele Cortese¹¹⁻¹⁴, Paul D. Arnold¹⁵, Jehannine C. Austin¹⁶, Michael M. Vanyukov¹⁷, Myrna M. Weissman¹⁸⁻²⁰, Allan H. Young²¹, Manon H.J. Hillegers²², Andrea Danese^{23,24}, Merete Nordentoft^{25,26}, Robin M. Murray²⁷, Paolo Fusar-Poli^{4,28,29}

¹Dalhousie University, Department of Psychiatry, Halifax, NS, Canada; ²Nova Scotia Health Authority, Halifax, NS, Canada; ³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Universidad de Barcelona, Barcelona, España; ⁴Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁵Service of Psychiatric Specialties, Department of Psychiatry, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; ⁶Department of Psychiatry, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ⁷Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QB, Canada; ⁸Robarts Research Institute, Western University, London, ON, Canada; ⁹Department of Medical Biophysics, Western University, London, ON, Canada; ¹⁰Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ¹¹School of Psychology, and Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ¹²Solent NHS Trust, Southampton, UK; ¹³Division of Psychiatry and Applied Psychology, University of Nottingham, Nottingham, UK; ¹⁴Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York, NY, USA; ¹⁵Mathison Centre for Mental Health Research & Education, University of Calgary, Calgary, AL, Canada; ¹⁶Departments of Psychiatry and Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ¹⁷Departments of Pharmaceutical Sciences, Psychiatry, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA; ¹⁸Department of Psychiatry, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA; ¹⁹Division of Translational Epidemiology, New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ²⁰Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA; ²¹Centre for Affective Disorders, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²²Department of Child and Adolescent Psychiatry/Psychology, Erasmus University Medical Center, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; ²³Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre and Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²⁴National and Specialist CAMHS Clinic for Trauma, Anxiety, and Depression, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ²⁵Copenhagen Research Center for Mental Health, Mental Health Services, Capital Region of Denmark, Copenhagen, Denmark; ²⁶Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²⁷Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK; ²⁸Early Psychosis: Intervention and Clinical-detection (EPIC) lab, Department of Psychosis Studies, King's College London, London, UK; ²⁹Outreach and Support in South-London (OASIS) NHS Foundation Trust, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK

Los hijos de padres con trastornos mentales corren un mayor riesgo de desarrollar ellos mismos trastornos mentales. El riesgo para la descendencia puede extenderse transdiagnóticamente a trastornos distintos de los presentes en los padres. La bibliografía sobre este tema es amplia pero variada. Para informar sobre la prevención específica y el asesoramiento genético, realizamos un metaanálisis exhaustivo, conforme a PRISMA 2020. Realizamos una búsqueda sistemática en la bibliografía publicada hasta septiembre de 2022 con el fin de recuperar estudios originales de registro y de alto riesgo familiar que informaran sobre el riesgo de trastornos mentales en hijos de padres con cualquier tipo de trastorno mental. Se realizaron metaanálisis de efectos aleatorios del riesgo relativo (cociente de riesgos, RR) y riesgo absoluto (a lo largo de la vida, hasta la edad en el momento de la evaluación) de los trastornos mentales, definidos según los criterios de la CIE o el DSM. La incidencia acumulada según la edad de la descendencia se determinó mediante curvas metaanalíticas de Kaplan-Meier. Se midió la heterogeneidad con el estadístico I² y el riesgo de sesgo con la herramienta Quality In Prognosis Studies (QUIPS). En los análisis de sensibilidad se abordó el impacto del diseño del estudio (familia de alto riesgo vs. registro) y riesgos específicos vs. transdiagnósticos. La transdiagnósticidad se valoró con los criterios TRANSD. Se identificaron 211 estudios independientes que aportaron datos sobre 3.172.115 hijos de padres con trastornos psicóticos, bipolares, depresivos, disruptivos, por déficit de atención con hiperactividad, de ansiedad, por consumo de sustancias, de la conducta alimentaria, obsesivo-compulsivos y trastornos límite de la personalidad, y 20.428.575 descendientes control. El RR y el riesgo de por vida de desarrollar cualquier trastorno mental fueron del 3,0 y 55% en la descendencia de padres con trastornos de ansiedad; del 2,6 y 17% en la descendencia de aquellos con psicosis; del 2,1 y 55% en hijos de personas con trastorno bipolar; del 1,9 y 51% en hijos de personas con trastornos depresivos; y del 1,5 y 38% en la descendencia de aquellos con trastornos por consumo de sustancias. El RR y el riesgo de por vida de que la descendencia padeciera el mismo trastorno mental diagnosticado en su progenitor fueron del 8,4 y 32% para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad; del 5,8 y 8% para la psicosis; del 5,1 y 5% para el trastorno bipolar; del 2,8 y 9% para los trastornos por consumo de sustancias; del 2,3 y 14% para los trastornos depresivos; del 2,3 y 1% para los trastornos de la conducta alimentaria; y del 2,2 y 31% para los trastornos de ansiedad. Hubo 37 asociaciones transdiagnósticas significativas entre los trastornos mentales de los padres y el RR de desarrollar un trastorno mental diferente la descendencia. En hijos de padres con psicosis, trastorno bipolar y depresivo, el riesgo de aparición del mismo trastorno surgió a los 16, 5 y 6 años, y se acumuló hasta el 3%, 19% y 24% a los 18 años; y el 8%, 36% y 46% a los 28 años. La heterogeneidad fluctuó entre 0 y 0,98, y 96% de los estudios presentaban un alto riesgo de sesgo. Los análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos de familias de alto riesgo confirmaron el patrón de los hallazgos con RR similares, pero con mayores riesgos absolutos en comparación con los análisis de todos los tipos de estudios. Este estudio demuestra a nivel global y metaanalítico que la descendencia de padres afectados tiene un RR y un riesgo en el curso de la vida fuertemente elevados de padecer cualquier trastorno mental, así como el mismo trastorno mental diagnosticado en el progenitor. Los riesgos transdiagnósticos sugieren que los hijos de padres con diversos trastornos mentales deberían considerarse candidatos a prevención primaria dirigida.

Palabras clave: Riesgo familiar, trastornos mentales, psicosis, depresión, trastorno bipolar, trastornos por consumo de sustancias, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de ansiedad, riesgo transdiagnóstico, prevención primaria dirigida.

(Uher R, Pavlova B, Radua J, Provenzani U, Najafi S, Fortea L, et al. Transdiagnostic risk of mental disorders in offspring of affected parents: a meta-analysis of family high-risk and registry studies. *World Psychiatry* 2023;22:433–448)

Los trastornos mentales son hereditarios. Décadas de investigación epidemiológica han documentado que tener un progenitor biológico afectado es un potente factor de riesgo de trastornos

mentales en la descendencia. Para algunos trastornos mentales, la relación con el riesgo de la descendencia es tan fuerte que el diagnóstico de uno de los progenitores se ha considerado como

indicación para la prevención primaria dirigida^{1,2}. Por ejemplo, se han desarrollado enfoques preventivos para los hijos jóvenes de individuos afectados de psicosis, trastorno bipolar o trastorno depresivo^{1,3-6}. Otra área de aplicación clínica es el asesoramiento genético, que ayuda a las personas a dar sentido a la información genética, incluido el riesgo familiar, y a utilizar esa información en consonancia con sus deseos, necesidades y valores, para gestionar su salud ante la incertidumbre^{7,8}.

El potencial preventivo de estos enfoques depende de un conocimiento preciso de la probabilidad de sufrir trastornos mentales y su edad de aparición en los hijos de padres afectados. Dicho conocimiento sigue incompleto en varios aspectos. En primer lugar, aunque numerosos estudios han examinado la descendencia de padres con trastorno depresivo mayor, bipolar o psicótico, está menos documentado el impacto de otros trastornos parentales sobre el riesgo de la descendencia. En segundo lugar, la mayoría de las publicaciones anteriores se centraban en un trastorno mental parental cada vez (p. ej., solo examinaban el riesgo en hijos de padres con trastorno bipolar), lo que dificulta la comparación de los riesgos asociados a diferentes trastornos de los padres.

Además, los hallazgos difieren entre los diseños de los estudios, las poblaciones y los entornos, lo que genera incertidumbre sobre la exactitud de las estimaciones. Por ejemplo, los estudios tradicionales de alto riesgo familiar y los informes de los registros nacionales extraen conclusiones diferentes sobre la magnitud y el alcance del riesgo familiar. Por lo tanto, se necesita una síntesis que aproveche los puntos fuertes complementarios de los estudios de registro y de familias de alto riesgo para proporcionar estimaciones precisas para la práctica clínica y la prevención.

Por último, tanto el grado como la especificidad del riesgo familiar son indeterminados. Las causas de la agrupación de los trastornos mentales en familias incluyen variantes genéticas, entorno compartido y la interacción entre factores genéticos y ambientales^{9,10}. La mayoría de las variantes genéticas y factores de riesgo ambientales no son específicos de un diagnóstico concreto¹¹⁻¹³. Los factores causales comunes y las altas tasas de comorbilidad entre trastornos han motivado el paso a abordajes transdiagnósticos en psiquiatría¹⁴. Una vez más, existen discrepancias entre los diseños de los estudios. Por ejemplo, algunos estudios de familias de alto riesgo informaron que el aumento del riesgo en la descendencia era específico del trastorno diagnosticado en sus padres^{15,16}, mientras que los análisis de los registros nacionales sugieren un patrón de riesgo inespecífico que se extiende a todos los trastornos mentales^{10,17}. Un metaanálisis anterior de nuestro grupo se basó en los datos de 33 estudios de 3.863 hijos de padres con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, para revelar un patrón de especificidad parcial y amplios riesgos transdiagnósticos¹⁸.

En la última década se han publicado más estudios sobre la descendencia de padres con diversos trastornos mentales. Otros metaanálisis se han centrado en hijos de padres con trastorno bipolar^{19,20}, hijos de padres con trastornos de ansiedad^{21,22}, hijos de padres con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)²³, o ansiedad y trastornos disruptivos entre hijos de padres con múltiples diagnósticos^{24,25}. Sin embargo, no se ha realizado ninguna síntesis transdiagnóstica exhaustiva entre la descendencia de padres con diversos tipos de trastornos mentales que pueda fundamentar la práctica clínica. Los enfoques transdiagnósticos pueden ser especialmente relevantes para la prevención, ya que las manifestaciones tempranas de los trastornos mentales a menudo cambian de manera que traspasan los límites del diagnóstico^{26,27}.

El presente estudio pretende llenar este vacío en la literatura, proporcionando una síntesis transdiagnóstica de los estudios disponibles en descendientes de padres afectados por todo tipo de trastornos mentales para fundamentar la prevención dirigida y el asesoramiento genético. Por primera vez, combinamos, comparamos y sintetizamos estudios de familias de alto riesgo y estudios de registro. Comparamos el riesgo relativo entre hijos de padres afectados y no afectados, y examinamos tanto el riesgo transdiagnóstico como el riesgo específico del diagnóstico para la descendencia. Cuantificamos la probabilidad (riesgo absoluto) de desarrollar una serie de trastornos mentales para la descendencia de padres afectados hasta la edad de evaluación (en el curso de la vida). Además, estimamos la incidencia acumulada según la edad de la descendencia y comprobamos el impacto del diseño del estudio. A continuación, aprovechamos la evidencia para formular recomendaciones para la prevención primaria y el asesoramiento genético específicos. Concluimos con la elaboración de una agenda de investigación para la próxima generación de estudios en este campo.

MÉTODOS

Realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de la bibliografía disponible sobre la relación entre cualquier trastorno mental en los padres y el riesgo de trastornos mentales en los hijos. Seguimos un protocolo que quedó registrado en PROSPERO (CRD42022358509) el 22 de septiembre de 2022. Informamos del proceso de revisión y de los resultados según la declaración PRISMA 2020²⁸.

Búsqueda bibliográfica

Se realizaron búsquedas en *Web of Science* con una combinación de términos que etiquetan los estudios familiares (offspring, parent*, matern*, patern*) y términos que recogen los trastornos mentales, para identificar publicaciones desde el inicio de la base de datos hasta el 16 de septiembre de 2022, sin restricciones de idioma. Se validó la estrategia de búsqueda *vs.* un conjunto de 62 publicaciones relevantes obtenidas a través de sugerencias de expertos y de una revisión sistemática previa¹⁸. La búsqueda identificó las 62 publicaciones de este conjunto de validación.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: a) estudio original de familias de alto riesgo (transversal o prospectivo) o estudio de registro que informara de datos cuantitativos sobre la relación entre uno o más trastornos mentales en uno de los progenitores y uno o más trastornos mentales en su descendencia biológica; b) descendencia muestreada de la población general o seleccionada en función del diagnóstico de los progenitores; c) definiciones de trastornos mentales en padres e hijos según la CIE o el DSM (cualquier versión), establecidas con una entrevista diagnóstica o una evaluación clínica estándar; d) publicado en cualquier idioma.

Los criterios de exclusión fueron: a) diseño inadecuado de los estudios, incluidos los estudios de adopción (porque difieren sistemáticamente de los estudios de familias de alto riesgo al separar los aspectos genéticos de los ambientales de riesgo familiar), los informes de casos (para evitar un muestreo altamente selectivo) y

los estudios de intervención (en los que el riesgo de trastornos en la descendencia podría reducirse mediante una intervención); b) selección de la descendencia (cuando la descendencia se seleccionó en función de su propia salud o de una exposición ambiental, ya que dicha selección podría inflar el riesgo de trastornos en la descendencia); c) falta de diagnóstico según los criterios CIE/DSM en los padres (cuando no se informó de ningún diagnóstico según CIE/DSM en los padres, o la evaluación de los padres se limitó a cuestionarios de autoinforme que no identifican claramente los diagnósticos basados en CIE/DSM); d) falta de diagnóstico CIE/DSM en la descendencia (cuando no se informó de ningún diagnóstico según los criterios de CIE/DSM en la descendencia, o la evaluación de la descendencia se limitó a cuestionarios de autoinforme que no identifican claramente los diagnósticos basados en CIE/DSM); y e) falta de datos relevantes (cuando no había información numérica sobre la relación entre los diagnósticos basados en CIE/DSM en los padres e hijos, o los datos sobre la descendencia solo se comunicaban como parte de un grupo más amplio de familiares de primer grado).

Selección de publicaciones relevantes

La selección de las publicaciones elegibles se realizó en dos etapas, implementadas en Covidence²⁹. En primer lugar, dos revisores independientes cotejaron todos los títulos y resúmenes según una lista de criterios de elegibilidad, para eliminar los estudios que no cumplían los requisitos y seleccionar las publicaciones para la revisión del texto completo. En segundo lugar, dos revisores independientes revisaron los textos completos de las publicaciones preseleccionadas, para confirmar que se cumplían los criterios de elegibilidad y seleccionar una lista final de publicaciones para la extracción de datos. En ambas etapas, un investigador senior resolvió las discrepancias entre los revisores.

Extracción de datos

Extrajimos la información sobre las relaciones de trastornos entre padres e hijos como riesgo relativo y riesgo absoluto, utilizando la interfaz de extracción Covidence²⁹. Para evaluar el riesgo relativo, extrajimos los cocientes de riesgos (RR), los cocientes de probabilidades u odds ratios (OR) o los cocientes de riesgos instantáneos o hazard ratios (HR) que reflejan las tasas aumentadas (valores superiores a 1) o disminuidas (valores inferiores a 1) de trastorno en la descendencia de padres con un diagnóstico determinado, en relación con la descendencia control de padres sin diagnóstico. Se registró el tipo de riesgo relativo (RR, OR o HR), y su intervalo de confianza (IC) del 95% o error estándar (EE). Para evaluar el riesgo absoluto, para cada grupo de descendientes definido por un diagnóstico parental determinado, extrajimos el número de hijos con y sin cada trastorno mental y el número total de descendientes evaluados para el trastorno. Extrajimos el riesgo absoluto de los mismos trastornos para la descendencia control de padres sin diagnóstico, si se incluía dicho grupo de control. Utilizamos el término “riesgo de por vida” para describir estos riesgos absolutos medidos hasta la edad en el momento de la evaluación.

Además, se extrajo el país de origen del estudio, el diseño del estudio (prospectivo, transversal, registro), la población (general, de alto riesgo), los instrumentos de diagnóstico y el sistema de clasificación utilizados para realizar los diagnósticos en padres e hijos, y

la edad media de la descendencia en el momento de la evaluación. En los estudios prospectivos, se extrajo la edad de la descendencia en la primera y última evaluación, así como información adicional sobre la incidencia acumulada de desarrollo de trastornos mentales según la edad de la descendencia (a partir de los gráficos de Kaplan-Meier disponibles, ver la sección de análisis de datos).

Cuando dos o más publicaciones incluían datos sobre el mismo trastorno a partir de la misma muestra o de una muestra parcialmente solapada, seleccionamos el estudio con mayor tamaño de muestra. En los estudios prospectivos, extrajimos datos de todos los puntos temporales, para informar los análisis de incidencia acumulada por edad de la descendencia.

Diseño del estudio

Definimos los dos tipos de estudios principales en función de su diseño: es decir, los estudios de familias de alto riesgo y los estudios de registro. Además, subdividimos los estudios de familias de alto riesgo en transversales y prospectivos. Los estudios transversales son aquellos en los que la descendencia se evalúa una sola vez para determinar la presencia o ausencia de trastornos mentales³⁰⁻³². Los estudios prospectivos son aquellos en los que los investigadores siguen a la descendencia a lo largo del tiempo y la evalúan repetidamente para detectar trastornos mentales en dos o más momentos³³⁻³⁵. Los estudios de registro son aquellos en los que no se evalúa sistemáticamente a la descendencia para detectar la presencia o ausencia de diagnóstico, sino que la información sobre la existencia de un trastorno mental se obtiene de una base de datos de registros de historiales médicos o de un registro nacional^{19,17}.

Los estudios de familias de alto riesgo evalúan sistemáticamente a la descendencia con entrevistas diagnósticas que abarcan toda la gama de trastornos mentales e incluyen la comorbilidad (alta validez psicométrica). Sin embargo, las muestras suelen seleccionarse a partir de poblaciones clínicas y, por tanto, son propensas al sesgo de selección (baja validez ecológica). Esto es especialmente preocupante en los estudios transversales, que reclutan participantes cuando los trastornos objetivo ya están presentes. Los estudios prospectivos mitigan las fuentes de sesgo de selección relacionadas con los trastornos al reclutar a los participantes antes de que desarrollen trastornos mentales de interés, pero aun así pueden ser propensos al sesgo de selección y a los factores de confusión debido a factores anteriores a la fecha de inscripción y al desgaste de los participantes con el tiempo, lo que da lugar a un seguimiento incompleto. Normalmente, cada uno de estos estudios es demasiado pequeño para proporcionar individualmente resultados concluyentes (baja potencia estadística)³⁶.

Los estudios de registro evitan la mayoría de las fuentes de sesgo de muestreo y proporcionan una potencia estadística adecuada para detectar incluso relaciones débiles con alta validez ecológica, ya que aprovechan los datos de toda una población³⁷. Sin embargo, los registros solo contienen información diagnóstica sobre los trastornos mentales que recibieron tratamiento, y esta información se basa en evaluaciones clínicas no estructuradas (baja validez psicométrica)³⁷. Las personas que cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno mental pero no buscan tratamiento se clasifican erróneamente como personas que no padecen un trastorno³⁷. Esta clasificación errónea puede dar lugar a subestimaciones significativas del riesgo de trastornos mentales que a menudo permanecen sin tratamiento o no se consideran la causa principal de los ingresos hospitalarios o visitas clínicas.

Riesgo de sesgo

Para captar las diversas fuentes de sesgo en los estudios prospectivos, transversales y de registro, calificamos el riesgo de sesgo mediante la herramienta Quality In Prognosis Studies (QUIPS)³⁸. Para cada informe incluido, se calificaron seis dominios de sesgo: participación, desgaste, evaluación del diagnóstico de los padres, evaluación del diagnóstico de los hijos, cegamiento de los evaluadores de los hijos respecto al diagnóstico de los padres, e informe del análisis. Cada dominio se calificó como riesgo de sesgo bajo, moderado o alto. Una puntuación “alta” en cualquier dominio indica que un estudio tiene un alto riesgo de sesgo.

Evaluación de transdiagnosticidad

Para cumplir los criterios TRANSD, definimos el estándar de oro al incluir diagnósticos específicos de CIE/DSM, reconocimos el resultado primario del estudio, definimos el constructo transdiagnóstico como riesgo relativo o absoluto, lo evaluamos en diez grupos diagnósticos, realizamos tres tipos de análisis comparativos múltiples (RR, riesgo absoluto y riesgo de padecer el mismo trastorno mental que el progenitor vs. padecer cualquier otro trastorno mental), y validamos los hallazgos centrándonos en los respaldados por al menos tres estudios independientes (ver más abajo)^{14,39}.

Medidas de resultado

Agrupamos los trastornos de padres e hijos en diez categorías diagnósticas: psicosis (esquizofrenia, esquizofreniforme, esquizoafectiva y otros trastornos psicóticos); trastorno bipolar (bipolar I, bipolar II y otros o no especificados); trastornos depresivos (trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente y distimia); trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y fobias); trastornos por consumo de sustancias (trastorno por consumo de alcohol o sustancias, excluido el trastorno por consumo de nicotina); trastorno límite de personalidad; TDAH (falta de atención, hiperactivo o impulsivo, combinado); trastornos disruptivos (trastorno de oposición desafiante y trastorno de conducta); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); trastornos de la conducta alimentaria (anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, otro trastorno de la conducta alimentaria o no especificado).

También incluimos “cualquier trastorno mental” cuando se informó de ello (aquí, “cualquier trastorno mental” se refiere a uno o más diagnósticos de trastorno mental; debido a la comorbilidad, este número es distinto de una suma de individuos afectados con trastornos específicos). Cuando en un estudio se informó sobre más de un trastorno específico (p. ej., varios trastornos de ansiedad específicos), utilizamos el que representaba a más individuos afectados como proxy del número de individuos con algún trastorno específico, teniendo en cuenta la alta comorbilidad entre ellos. En los trastornos de la conducta alimentaria específicos en el mismo punto temporal, añadimos el número de individuos con anorexia y bulimia, ya que estos diagnósticos son mutuamente excluyentes⁴⁰.

Análisis estadísticos

Para cada combinación de trastornos de padres e hijos, realizamos dos metaanálisis de efectos aleatorios. Primero, realizamos un

metaanálisis del RR del trastorno objetivo entre los hijos de padres afectados en comparación con la descendencia control (es decir, aquellos sin padres afectados). En concreto, calculamos el RR como el riesgo de trastorno en la descendencia de padres afectados dividido por el riesgo de trastorno en la descendencia control. Cuando la estadística disponible era solo un RR/HR/OR y sus IC, utilizamos primero la función “improve_ci” del paquete R “metaumbrella”⁴¹ para no redondear las estimaciones y, a continuación, derivamos el error estándar (EE). Forzamos que los EE estimados fueran de al menos 0,001, para evitar que unas pocas muestras recibieran pesos exagerados en los metaanálisis posteriores. Cuando la estimación de riesgo comunicada era un OR, imputamos el RR equivalente utilizando una versión modificada de las funciones “estimate_n_from_or_and_n_cases” del paquete “metaumbrella”^{41,42}. A continuación, utilizamos el número imputado de descendientes afectados para derivar el RR. Como estas imputaciones no están libres de error, forzamos el RR imputado para que fuera igual o menor (en términos logarítmicos absolutos) que el OR correspondiente, al tiempo que conservábamos la varianza, de modo que el RR imputado fuera similar o ligeramente menor y tuviera una significación estadística similar o ligeramente menor al OR comunicado.

Para metaanalizar el RR, utilizamos el paquete R “metafor”⁴³ con el fin de crear modelos de efectos aleatorios del RR transformado logarítmicamente. Este paquete utiliza la máxima verosimilitud restringida (REML) para ajustar el modelo y añade 0,5 a cualquier recuento cero de descendientes afectados y no afectados. Aunque es necesario desde el punto de vista informático, la adición de 0,5 puede distorsionar las estimaciones de la tasa en muestras muy pequeñas; por lo tanto, restringimos este procedimiento a grupos de 50 o más individuos. Interpretamos los valores de *p* inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos. Estimamos la heterogeneidad entre estudios con el estadístico I^2 .

En segundo lugar, completamos un metaanálisis del riesgo absoluto, es decir, la proporción de descendientes afectados con el trastorno mental objetivo, que es la métrica preferida en el asesoramiento genético⁷. Seguimos la misma metodología que para el metaanálisis del RR, excepto por usar logit en lugar de la transformación logarítmica. Observamos que algunos trastornos suelen infradiagnosticarse en los registros de población, pero diagnosticarse con frecuencia en los estudios de familias de alto riesgo, lo que hace que los riesgos absolutos de los trastornos clínicamente significativos se infravaloren sistemáticamente en los estudios de registro y se sobrevaloren en los estudios que no son de registro. Dado que los estudios de familias de alto riesgo y los de registro difieren en más aspectos de los que pueden tenerse en cuenta, y ninguno de los dos está libre de sesgos, metaanalizamos los estudios de registro y los de no registro por separado y luego combinamos los dos resultados metaanalíticos, estableciendo las ponderaciones en un 50% (en lugar de alterar las varianzas). Cabe destacar que dicha ponderación no fue necesaria para el RR, bajo el supuesto de que los infra- y sobrediagnósticos se aplicaban tanto a la descendencia de padres afectados como a la descendencia control.

Para caracterizar mejor el riesgo dependiente de la edad, realizamos una evaluación metaanalítica de Kaplan-Meier del riesgo absoluto (incidencia acumulada) de trastornos mentales graves según la edad de la descendencia. Primero generamos datos pseudoindividuales de los participantes (pseudo-IPD), cuya curva de supervivencia sería idéntica a las curvas de supervivencia publicadas, utilizando un método establecido⁴⁴ como en metaanálisis anteriores^{45,46}. Para un estudio⁴⁷ que informó de gráficos de Kaplan-Meier separados para el trastorno bipolar y el trastorno bipolar no especificado de

otro modo en la misma muestra, emparejamos los eventos de cada curva con los censores que ocurrían a la misma edad en la otra curva, para generar un único conjunto de datos. En segundo lugar, combinamos los conjuntos de datos de los distintos estudios para estimar una curva para el riesgo de psicosis en hijos de padres con psicosis, una curva para el riesgo de trastorno bipolar en hijos de padres con trastorno bipolar y una curva para el riesgo de trastornos depresivos en hijos de padres con trastornos depresivos. Hubo muy pocos estudios para otras combinaciones de trastornos (todos $n \leq 3$).

A continuación, realizamos algunos análisis de sensibilidad. En primer lugar, realizamos metaanálisis de los riesgos relativos y absolutos restringidos a los estudios prospectivos que habían seguido a la descendencia al menos hasta la edad típica de aparición o diagnóstico de cada trastorno (infancia para TDAH, trastornos disruptivos y TOC; adolescencia para trastornos depresivos, de ansiedad y de la conducta alimentaria; edad adulta para psicosis, trastorno bipolar, consumo de sustancias y trastornos límite de la personalidad). Para ello, etiquetamos las muestras como “niños” cuando la edad media era < 12 años, “adolescentes” cuando era ≥ 12 pero < 18 años, y “adultos” cuando era ≥ 18 años. Cuando se disponía de datos de varios grupos de edad, se utilizaron modelos multinivel de efectos aleatorios, incluyendo el grupo de edad como moderador. Estos modelos multinivel son conceptualmente iguales a los análisis de subgrupos por rangos de edad de seguimiento, con la única diferencia de que incluyen estudios con seguimientos más cortos en el modelo para mejorar el ajuste. Para estos modelos multinivel, calculamos I^2 tal y como recomienda el creador del paquete “metafor” en <https://www.metafor-project.org/doku.php/tips>.

En segundo lugar, para evaluar formalmente si los riesgos absolutos eran significativamente menores en los estudios con registro que en los que no lo tenían, calculamos la diferencia en los riesgos absolutos (transformados logit) entre los resultados metaanalíticos con registro y sin registro, junto con su varianza y el cociente de riesgos (transformado logarítmicamente). A continuación, realizamos un metaanálisis de estas diferencias para cada trastorno de la descendencia (a través de los trastornos de los padres y los rangos de edad de los hijos) y aplicamos los pesos resultantes a los riesgos relativos (transformados logarítmicamente). Los índices de riesgo < 1 significan que el riesgo absoluto de un trastorno es menor en los estudios de registro que en los que no lo son.

En tercer lugar, para abordar el riesgo de tener el mismo trastorno mental que el progenitor vs. tener cualquier otro trastorno mental, realizamos metaanálisis multinivel del RR de tener un trastorno mental distinto del trastorno del progenitor. El motivo para utilizar modelos multinivel, con la muestra como factor aleatorio, fue que incluimos varias estimaciones del RR de cada muestra (es decir, una estimación para cada trastorno mental en la descendencia). Descartamos los trastornos en la descendencia con menos de dos estudios y “tener algún trastorno mental” porque este grupo incluye el trastorno de los padres. A continuación, metaanalizamos los resultados de estos metaanálisis para tener una estimación global del RR de desarrollar el mismo trastorno mental que el progenitor y una estimación del RR de desarrollar un trastorno mental diferente al del progenitor. Realizamos este análisis por separado para los estudios de familias de alto riesgo y de registro.

Los principales resultados metaanalíticos (es decir, basados en al menos tres estudios independientes) se presentaron estratificados según temas clínico-informativos que pueden informar sobre la práctica y la prevención. Las estimaciones basadas en menos de tres estudios independientes se presentan en tablas, pero no se interpretan, ya que se consideran menos fiables.

RESULTADOS

Base de datos metaanalítica

De los 20.964 registros únicos identificados mediante la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron 911 estudios para la revisión de texto completo y se extrajeron datos de 457 publicaciones elegibles (Figura 1). Los motivos habituales de exclusión en la fase de revisión del texto completo fueron la selección de la muestra de descendientes basada en su propia salud o en factores ambientales, la falta de información o la información inadecuada sobre el diagnóstico en padres o hijos, y las publicaciones que no contenían datos originales sobre la relación entre el diagnóstico de los padres y los trastornos de la descendencia.

Las 457 publicaciones elegibles comunicaron datos de 211 estudios únicos, que incluían 3.172.115 descendientes de padres con trastornos mentales. Un subconjunto de 157 estudios comunicó datos sobre 20.428.575 descendientes de comparación. La mayoría de los estudios eran estudios de familias de alto riesgo, pero los 18 estudios de registro incluían un número desproporcionadamente grande de participantes (Tabla 1). El tamaño de la muestra de los estudios incluidos fluctuó entre 19 y 8.951.763. La descendencia se evaluó a una edad media de 4 a 42 años. Ciento treinta y cinco (64%) estudios comunicaron datos sobre niños, 142 (67%) sobre adolescentes y 95 (44%) sobre hijos adultos. De los 211 estudios incluidos, 54% ($n=113$) procedían de EE.UU., 23% ($n=48$) de Europa, 7% ($n=15$) de Asia, 7% ($n=15$) de Canadá, 4% ($n=8$) de Australia y 1% ($n=3$) de países de ingresos bajos o medios. Se calcularon 88 RR (10 para el mismo trastorno y 78 para diferentes combinaciones de trastornos) y 96 riesgos absolutos (10 para el mismo trastorno y 86 para diferentes trastornos o controles).

¿Qué probabilidad tienen los hijos de padres afectados de padecer algún trastorno mental?

De los 211 estudios elegibles, 86 proporcionaron datos sobre el riesgo de la descendencia de padecer cualquier trastorno mental. En comparación con la descendencia de control, la descendencia de padres afectados presentaba un RR de 1,5 a 3 veces mayor de padecer cualquier trastorno mental (Tabla 2): 3,0 en los descendientes de padres afectados con trastornos de ansiedad; 2,6 en los de padres con psicosis; 2,1 en los de padres con trastorno bipolar; 1,9 en los de padres con trastornos depresivos; y 1,5 en los de padres con trastornos por consumo de sustancias. No se disponía de datos, o eran escasos, sobre el RR de cualquier trastorno mental en los hijos de padres con otros trastornos mentales.

El riesgo absoluto de cualquier trastorno mental entre los descendientes de padres afectados fue del 55% en los descendientes de padres afectados por trastorno bipolar o trastornos de ansiedad; 51% en los de padres con trastornos depresivos; 38% en los de padres con trastornos por consumo de sustancias, y 17% en los de padres con psicosis (Tabla 3). Por el contrario, uno de cada siete (14%) descendientes de control desarrolló algún trastorno mental. No se disponía de datos, o eran escasos, sobre el riesgo de sufrir algún trastorno mental a lo largo de la vida en hijos de padres con otros trastornos mentales.

Los análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos que habían seguido a la descendencia, al menos hasta la edad típica de aparición de cada trastorno, informaron de RR similares,

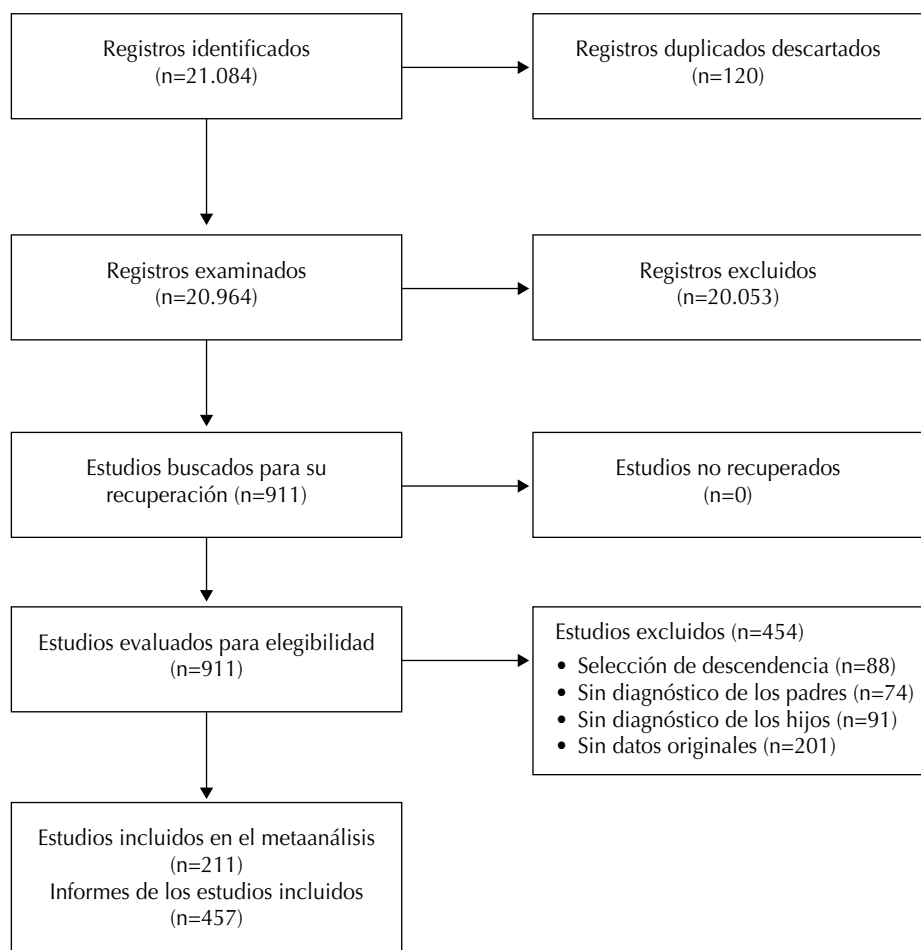


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA 2020.

pero de riesgos absolutos de trastornos mentales sustancialmente superiores (ver información complementaria).

¿Qué probabilidad hay de que la descendencia desarrolle el mismo trastorno mental que sus padres?

En todos los trastornos mentales examinados, la descendencia presentaba mayor riesgo de padecer el mismo tipo de trastorno que se diagnosticó en sus padres, con RR que oscilaban de 2,2 para los trastornos de ansiedad hasta 8,4 para TDAH (Tabla 2). Los otros RR fueron de 5,8 para psicosis, 5,1 para trastorno bipolar, 2,3 para

trastornos depresivos, 2,8 para trastornos por consumo de sustancias y 2,3 para trastornos de la conducta alimentaria. Los pequeños conjuntos de datos de hijos de padres con trastorno límite de la personalidad y TOC impidieron establecer significación estadística. No hubo datos para los trastornos disruptivos.

Los riesgos absolutos del mismo trastorno diagnosticado en los padres fueron del 32% para TDAH, 31% para trastornos de ansiedad, 14% para trastornos depresivos, 9% para trastornos por consumo de sustancias, 8% para psicosis, 5% para trastorno bipolar y 1% para trastornos de la conducta alimentaria. No había datos o eran muy escasos para estimar de forma fiable el riesgo de otros trastornos mentales. En términos de riesgo absoluto, la descendencia de control tenía un riesgo bajo de desarrollar trastornos mentales específicos, con estimaciones que oscilaban entre el 1% (psicosis, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria) y el 7% (trastornos de ansiedad).

Los análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos que habían hecho un seguimiento de la descendencia, al menos hasta la edad típica de aparición de cada trastorno, confirmaron la dirección y el patrón general de los resultados, pero mostraron un RR más alto de trastorno bipolar en hijos de padres con trastorno bipolar (RR=9,0) y riesgos absolutos entre 2 y 3 veces más altos de trastornos para los que se disponía de datos adecuados: 35% para trastornos por consumo de sustancias, 34% para trastornos depresivos, 21% para psicosis y 13% para trastorno bipolar (ver información complementaria). No hubo estudios prospectivos para TDAH.

Tabla 1 Estudios incluidos y participantes según tipo de estudio

Tipo de estudio	Descendencia de padres afectados		Descendencia de control		Toda la descendencia
	n	N	n	N	N
Alto riesgo familiar prospectivo	81	21.477	62	11.389	32.866
Alto riesgo familiar transversal	112	69.918	77	9.008	78.926
Registro	18	3.080.720	18	20.408.178	23.488.898
Total	211	3.172.115	157	20.428.575	23.600.690

Tabla 2 Estimaciones metaanalíticas de los cocientes de riesgos (RR) de trastornos mentales según los criterios DSM/CIE en descendientes de padres afectados vs. descendientes de padres no afectados

Trastorno en los padres											
	Psicosis	Trastorno bipolar	Trastornos depresivos	Trastornos de ansiedad	Trastornos por consumo de sustancias	Trastorno límite de personalidad	TDAH	Trastornos disruptivos	TOC	Trastornos de la conducta alimentaria	Cualquier trastorno mental
Psicosis	5,8 (4,2-7,9) (n=21, N=7.545.374)	1,8 (0,6-5,0) (n=11, N=3.924.359)	2,0 (1,3-3,1) (n=6, N=1.746.667)	1,7 (0,1-26,3) (n=2, N=521)	2,2 (2,0-2,5) (n=5, N=2.153.172)	1,8 (1,2-2,6) (n=2, N=348.808)	1,8 (1,2-2,6) (n=2, N=348.808)		1,6 (1,3-2,0) (n=1, N=347.208)		4,0 (2,3-6,9) (n=8, N=3.677.788)
Trastorno bipolar	1,3 (0,3-5,0) (n=6, N=4.286.168)	5,1 (3,3-8,1) (n=33, N=11.561.026)	2,1 (0,9-5,0) (n=12, N=6.318.061)	1,0 (0,4-2,6) (n=3, N=1.300)	1,1 (1,3-96,8) (n=2, N=459)	3,1 (0,1-73,0) (n=1, N=45)	2,3 (1,9-2,8) (n=3, N=4.486.959)		1,6 (1,4-1,8) (n=2, N=347.286)		2,0 (0,6-6,9) (n=1, N=970)
Trastornos depresivos	1,9 (1,7-2,2) (n=14, N=2.989.314)	2,1 (1,5-2,9) (n=39, N=9.296.154)	2,3 (1,9-2,6) (n=53, N=11.895.688)	1,7 (1,4-2,0) (n=12, N=6.360.668)	1,8 (1,3-2,3) (n=13, N=8.180)	9,4 (1,3-68,3) (n=1, N=45)	2,2 (1,4-3,6) (n=2, N=4.138.210)	1,3 (1,1-1,6) (n=1, N=2.764)	3,7 (0,8-15,9) (n=1, N=78)		1,9 (1,6-2,3) (n=5, N=7.336.515)
Trastornos de ansiedad	1,7 (1,0-3,1) (n=13, N=283.363)	2,1 (1,7-2,5) (n=33, N=6.373)	2,0 (1,7-2,3) (n=33, N=9.807)	2,2 (2,0-2,5) (n=22, N=1.981.092)	1,4 (1,1-1,9) (n=12, N=4.576)	9,3 (2,2-39,1) (n=2, N=135)	2,0 (0,4-9,3) (n=1, N=59)		2,0 (1,1-3,8) (n=1, N=78)		1,7 (1,6-1,8) (n=5, N=1.078.763)
Trastornos por consumo de sustancias	2,0 (1,2-3,3) (n=10, N=423.316)	1,9 (1,6-2,2) (n=20, N=4.693)	2,4 (1,6-3,8) (n=15, N=5.875)	8,2 (0,8-82,1) (n=2, N=607)	2,8 (2,1-3,6) (n=23, N=685.252)	6,3 (0,8-48,0) (n=1, N=45)	2,0 (0,4-9,9) (n=1, N=78)		2,0 (0,4-9,9) (n=1, N=78)		4,8 (2,4-9,7) (n=5, N=992.098)
Trastorno límite de personalidad	2,2 (0,9-5,8) (n=3, N=11.873)	3,0 (0,1-71,7) (n=1, N=86)			3,8 (0,9-16,4) (n=1, N=44)						
TDAH	2,8 (1,7-4,7) (n=8, N=3.865.558)	1,9 (1,7-2,3) (n=28, N=7.913.589)	2,0 (1,8-2,3) (n=21, N=8.779.593)	1,4 (0,9-2,3) (n=7, N=243.711)	1,9 (1,4-2,6) (n=15, N=1.016.734)	5,1 (1,5-17,2) (n=2, N=89)	8,4 (3,3-21,8) (n=5, N=6.724.918)		0,8 (0,4-1,7) (n=1, N=78)		1,8 (1,3-2,3) (n=4, N=1.522.341)
Trastornos disruptivos	3,0 (1,0-9,1) (n=6, N=282.343)	2,1 (1,6-2,9) (n=18, N=4.010)	1,8 (1,5-2,2) (n=16, N=6.566)	1,2 (0,8-1,8) (n=8, N=2.079)	2,7 (1,8-4,1) (n=13, N=5.604)		1,6 (0,5-4,7) (n=1, N=59)		1,2 (0,4-4,1) (n=1, N=75)		2,4 (1,4-4,0) (n=2, N=1.545)
TOC	1,9 (0,3-14,6) (n=2, N=225)	2,0 (1,3-3,1) (n=13, N=3.347)	3,2 (1,8-5,6) (n=9, N=4.224)	3,1 (1,0-9,0) (n=4, N=991)	2,4 (0,4-15,0) (n=2, N=417)				2,7 (0,7-10,8) (n=2, N=457)		1,1 (0,3-4,5) (n=1, N=970)
Trastornos de la conducta alimentaria	1,1 (0,7-1,7) (n=5, N=285.787)	2,3 (1,6-3,5) (n=8, N=145.391)	3,9 (0,2-79,1) (n=1, N=73)	1,3 (0,1-12,8) (n=2, N=242.834)	2,0 (1,7-2,4) (n=3, N=148.704)	1,0 (0,0-50,4) (n=1, N=45)	5,7 (0,3-107,3) (n=1, N=78)		5,7 (0,3-107,3) (n=1, N=78)	2,3 (1,4-3,6) (n=3, N=886.377)	1,1 (1,0-1,3) (n=3, N=654.911)
Cualquier trastorno mental	2,6 (1,6-4,2) (n=12, N=2.115.213)	2,1 (1,7-2,5) (n=20, N=1.480.732)	1,9 (1,5-2,3) (n=19, N=1.480.550)	3,0 (1,8-5,0) (n=3, N=169)	1,5 (1,4-1,6) (n=9, N=136.727)	8,4 (2,2-32,2) (n=1, N=45)	8,4 (0,8-3,9) (n=1, N=59)				2,3 (1,6-3,4) (n=6, N=195.477)

Trastorno en la descendencia

Cada RR va seguido de un IC del 95%. Las estimaciones de RR de baja confianza basadas en menos de tres estudios aparecen en cursiva. Las celdas vacías indican ausencia de datos. Las celdas en diagonal (sombreadas en gris) muestran el RR para el mismo trastorno presente en el progenitor. Las celdas fuera de la diagonal muestran el RR para trastornos de la descendencia distintos del diagnosticado en el progenitor. TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

Tabla 3 Estimaciones metaanalíticas del riesgo absoluto de por vida de trastornos mentales DSM/CIE en la descendencia en función del diagnóstico de los padres

	Trastorno en los padres											
	Ninguno	Psicosis	Trastorno bipolar	Trastornos depresivos	Trastornos de ansiedad	Trastornos por consumo de sustancias	Trastorno límite de personalidad	TDAH	Trastornos disruptivos	TOC	Trastornos de la conducta alimentaria	Cualquier trastorno mental
Psicosis	1% (1-2) (n=33, N=2.598.579)	8% (4-17) (n=26, N=20.403)	1% (1-2) (n=14, N=1.913)	2% (1-5) (n=6, N=734)	1% (0-8) (n=2, N=124)	3% (2-4) (n=4, N=15.863)						8% (0-72) (n=5, N=14.637)
Trastorno bipolar	1% (0-3) (n=42, N=2.254.022)	2% (1-8) (n=8, N=1.521)	5% (1-23) (n=46, N=102.980)	5% (3-9) (n=12, N=2.771)	1% (0-6) (n=2, N=135)	4% (2-8) (n=2, N=168)	5% (1-26) (n=1, N=22)			1% (0-4) (n=2, N=32.251)		3% (1-10) (n=1, N=87)
Trastornos depresivos	5% (2-11) (n=99, N=1.017.601)	7% (2-20) (n=17, N=2.352)	18% (15-21) (n=49, N=4.282)	14% (5-36) (n=52, N=360.472)	2% (0-35) (n=11, N=545)	12% (8-18) (n=13, N=1.948)	43% (29-58) (n=2, N=42)	3% (0-19) (n=1, N=33)		21% (11-36) (n=1, N=43)		37% (26-49) (n=2, N=183)
Trastornos de ansiedad	7% (2-22) (n=89, N=345.063)	8% (2-30) (n=15, N=1.062)	26% (21-31) (n=46, N=4.069)	24% (20-28) (n=39, N=5.908)	31% (17-49) (n=14, N=23.394)	19% (14-25) (n=16, N=2.069)	26% (16-39) (n=2, N=58)	15% (6-32) (n=1, N=33)		51% (37-66) (n=1, N=43)		25% (16-37) (n=3, N=5.638)
Trastornos por consumo de sustancias	3% (1-17) (n=55, N=502.737)	13% (8-19) (n=13, N=1.122)	14% (10-20) (n=22, N=2.767)	23% (15-34) (n=16, N=4.909)	2% (0-35) (n=2, N=166)	9% (2-39) (n=20, N=42.167)	27% (13-49) (n=1, N=22)			12% (5-25) (n=1, N=43)		6% (0-93) (n=2, N=6.010)
Trastorno límite de personalidad	2% (0-17) (n=6, N=11.024)	5% (1-19) (n=5, N=991)	2% (0-10) (n=2, N=69)	2% (1-4) (n=1, N=507)			33% (17-55) (n=1, N=21)					
TDAH	3% (1-14) (n=65, N=2.898.200)	11% (2-43) (n=10, N=20.279)	10% (3-30) (n=40, N=69.902)	10% (6-18) (n=25, N=224.003)	2% (0-34) (n=9, N=787)	13% (10-15) (n=17, N=2.542)	49% (34-64) (n=2, N=43)	32% (8-71) (n=5, N=44.287)		23% (13-38) (n=1, N=43)		9% (1-39) (n=2, N=5.542)
Trastornos disruptivos	5% (4-6) (n=50, N=147.749)	4% (1-22) (n=9, N=666)	14% (11-19) (n=26, N=2.386)	12% (8-17) (n=16, N=1.329)	7% (3-14) (n=8, N=483)	12% (9-17) (n=15, N=2.355)		24% (13-42) (n=1, N=33)		15% (7-29) (n=1, N=41)		10% (6-15) (n=2, N=183)
TOC	2% (1-3) (n=30, N=4.554)	3% (1-7) (n=4, N=185)	4% (2-6) (n=17, N=2.152)	3% (2-4) (n=9, N=1.930)	5% (1-15) (n=3, N=128)	2% (1-4) (n=3, N=344)				41% (13-77) (n=2, N=172)		2% (1-9) (n=1, N=87)
Trastornos de la conducta alimentaria	1% (0-4) (n=19, N=1.599.968)	5% (2-12) (n=6, N=1.776)	2% (1-4) (n=11, N=1.892)	5% (1-18) (n=1, N=41)	0% (0-2) (n=2, N=412)	2% (1-6) (n=4, N=4.963)	2% (0-27) (n=1, N=22)			7% (2-20) (n=1, N=43)		2% (1-7) (n=3, N=38.098)
Cualquier trastorno mental	14% (3-42) (n=56, N=762.381)	17% (1-82) (n=13, N=7.830)	55% (48-61) (n=27, N=2.278)	51% (42-59) (n=20, N=2.134)	55% (37-72) (n=4, N=94)	38% (18-64) (n=12, N=24.913)	73% (51-87) (n=1, N=22)	39% (24-57) (n=1, N=33)				55% (7-95) (n=5, N=15.146)

Trastorno en la descendencia

Cada porcentaje estimado de riesgo absoluto va seguido de un IC del 95%. Las estimaciones de baja confianza basadas en menos de tres estudios aparecen en cursiva. Las celdas vacías indican ausencia de datos. Las celdas en diagonal (sombreadas en gris) muestran el riesgo en el curso de la vida del mismo trastorno presente en el progenitor. Las celdas fuera de la diagonal muestran el riesgo en el curso de la vida de trastornos en la descendencia distintos del diagnosticado en el progenitor. La primera columna muestra los riesgos de por vida de trastornos en la descendencia de padres sin trastorno mental. Cuando se disponía tanto de estudios en familias de alto riesgo como de estudios de registro, los datos se ponderaron por igual en la estimación metaanalítica. TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TOC: trastorno obsesivo-compulsivo.

¿Qué probabilidad hay de que la descendencia desarrolle trastornos mentales distintos a los diagnosticados en sus padres?

Los estudios elegibles proporcionaron datos sobre 62 relaciones transdiagnósticas entre los trastornos mentales de los padres y el riesgo de un trastorno mental diferente en la descendencia (ver las celdas con fondo blanco fuera de la diagonal en la Tabla 2). De las 62 estimaciones de RR transdiagnóstico, 60 (97%) fueron superiores a 1,0 y 37 (60%) fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, la mayoría de estos RR fueron de pequeña magnitud, y solo la psicosis en hijos de padres afectados con trastorno por consumo de sustancias tuvo un límite inferior del IC del 95% de al menos 2 (Tabla 2).

La Tabla 3 muestra los riesgos absolutos a lo largo de la vida de desarrollar trastornos mentales distintos a los diagnosticados en los padres (en las celdas de fondo blanco fuera de la diagonal). Por ejemplo, 10-13% de los hijos de padres con psicosis, trastorno bipolar, trastornos depresivos o trastornos por consumo de sustancias desarrollaron TDAH, pero solo ocurrió en el 3% de hijos de padres sin trastornos mentales. Cabe destacar que varios RR o celdas de riesgo absoluto se caracterizaban por tamaños de muestra pequeños, y había pocos o ningún dato sobre el riesgo en la descendencia de padres con trastorno límite de personalidad, TDAH, trastornos disruptivos, TOC y trastornos de la conducta alimentaria.

Los análisis de sensibilidad restringidos a estudios prospectivos que habían seguido a la descendencia, al menos hasta la edad típica de aparición de cada trastorno, mostraron RR similares y riesgos absolutos mayores de la mayoría de los trastornos (ver información complementaria). Una diferencia notable se produjo en el riesgo absoluto de psicosis entre hijos de padres con trastorno bipolar, que se estimó en 1% en el análisis general pero en 4% en el análisis de sensibilidad de los estudios prospectivos.

¿Cómo cambia con la edad el riesgo de padecer un trastorno mental?

Veintiún estudios prospectivos de familias de alto riesgo proporcionaron datos detallados sobre la incidencia acumulada de trastornos mentales en forma de curvas de Kaplan-Meier basadas en evaluaciones diagnósticas repetidas. Estos datos detallados se limitaron a los trastornos psicóticos, bipolares y depresivos en hijos de padres con el mismo trastorno (Figuras 2-4 y Tabla 4).

Entre los descendientes de padres con psicosis, la aparición de trastornos psicóticos se hizo notable a los 16 años, aumentó al 3% a los 18 años y siguió aumentando de forma aproximadamente lineal hasta los 30 años, cuando alcanzó el 9%, permaneciendo después estable (Figura 2). Entre los hijos de padres con trastorno bipolar, la aparición de ese trastorno se hizo notable a partir de los 5 años, aumentó al 9% a los 12 años, al 19% a los 18 años y al 36% a los 28 años (Figura 3). Entre los descendientes de padres con trastornos depresivos, la aparición de trastornos depresivos se hizo notable a los 6 años, aumentó al principio lentamente y luego se aceleró en torno a los 12 años, dando lugar a un fuerte aumento de la incidencia acumulada que continuó hasta mediados de la veintena, cuando alcanzó el 43%, con datos escasos que indican un posible aumento adicional más allá del 50% (Figura 4).

Heterogeneidad y riesgo de sesgo

La heterogeneidad (I^2) fluctuó entre 0 y 0,98, y 202 (96%) de los estudios incluidos presentaban un alto riesgo de sesgo en uno o más dominios. El riesgo de sesgo se distribuyó de forma desigual entre los distintos tipos de estudio. Los 9 estudios que presentaron un riesgo de sesgo bajo o moderado en los 6 dominios fueron todos estudios prospectivos en familias de alto riesgo^{15,48-55}.

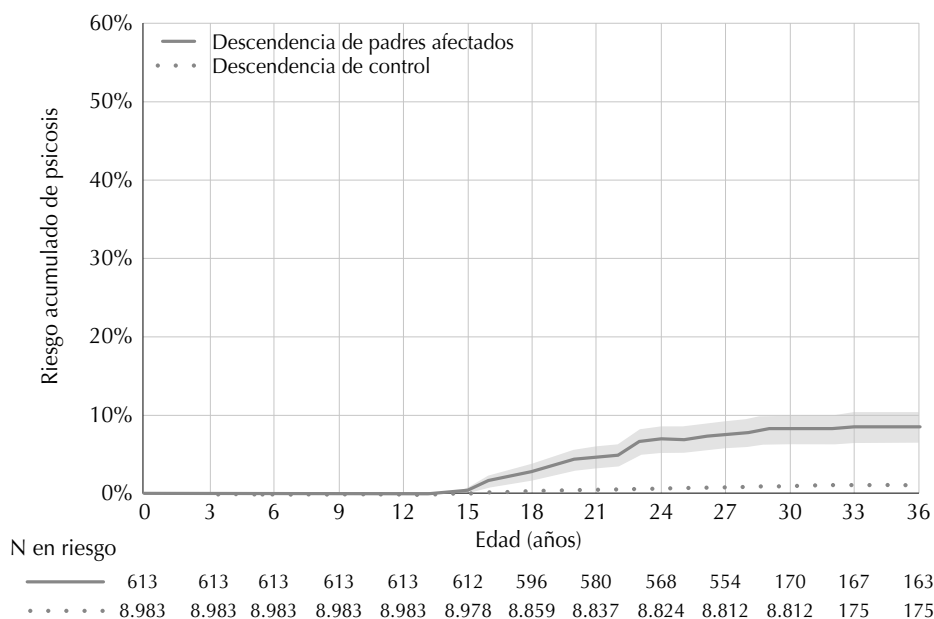


Figura 2 Curva metaanalítica de Kaplan-Meier que resume la incidencia acumulada de trastornos psicóticos según los criterios DSM/CIE en la descendencia de padres afectados por esos trastornos (n=4) y en la descendencia de control (n=3). El sombreado de la curva representa el IC del 95%.

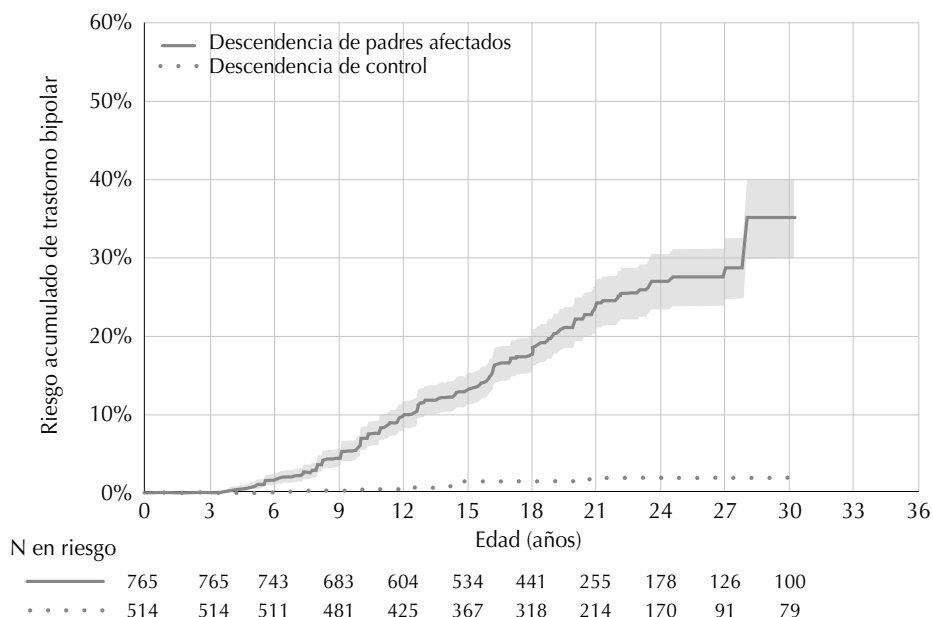


Figura 3 Curva metaanalítica de Kaplan-Meier que resume la incidencia acumulada del trastorno bipolar según los criterios DSM/CIE en la descendencia de padres afectados por dicho trastorno (n=4) y en la descendencia de control (n=4). El sombreado de la curva representa el IC del 95%.

¿Qué factores afectan nuestro conocimiento sobre el riesgo para la descendencia?

Los análisis de sensibilidad mostraron que el tipo de estudio (estudio de familias de alto riesgo vs. estudio de registro) era un contribuyente clave a la heterogeneidad en los riesgos absolutos. En concreto, la comparación de riesgos absolutos entre los estudios de registro y los de familias de alto riesgo mostró que el riesgo de cualquier trastorno mental era 5 veces menor en los primeros que en los segundos. De los trastornos mentales específicos, los riesgos de trastorno bipolar, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastornos por consumo de sustancias, trastorno límite de personalidad y TDAH fueron entre 3 y 10 veces menores en los estudios de registro que en los estudios de familias de alto riesgo (Figura 5).

¿Cuál es el riesgo de que la descendencia desarrolle el mismo trastorno mental que el progenitor en comparación con el riesgo de desarrollar cualquier otro trastorno mental?

En todos los trastornos mentales examinados, la descendencia de padres afectados tenía 3 veces más probabilidades de desarrollar el mismo trastorno que el progenitor y 2 veces más probabilidades de desarrollar un trastorno mental distinto al diagnosticado en el progenitor, con poca diferencia entre los estudios de familias de alto riesgo y los de registro (Tabla 5).

DISCUSIÓN

El conjunto de evidencias sobre el riesgo de desarrollar trastornos mentales en la descendencia de padres afectados ha aumentado drásticamente en la última década. El presente metaanálisis sintetiza datos de 6 veces más estudios que el análisis previo más inclusivo¹⁸.

Presentamos estimaciones de riesgos relativos y absolutos para 90 combinaciones de trastornos entre padres e hijos, basadas en más de 3 millones de hijos de padres afectados y 20 millones de hijos de control, procedentes de 211 estudios de familias de alto riesgo (prospectivos, transversales) y de registro. Esta síntesis de datos muestra que la descendencia de padres afectados tiene un riesgo relativo y absoluto muy elevado de desarrollar cualquier trastorno mental, así como el mismo trastorno mental que se diagnosticó en el progenitor. Además, los hijos de padres afectados tienen un riesgo transdiagnóstico moderadamente elevado para la mayoría del resto de trastornos. Proporcionamos tablas que permiten a los clínicos referenciar los riesgos relativos y absolutos de las combinaciones de trastornos padres-hijos, así como la incidencia acumulada metaanalítica por edad de los hijos, para fundamentar la práctica clínica y la prevención.

Mediante una búsqueda sistemática en la literatura mundial y un resumen de la evidencia, este estudio ha identificado a los descendientes con mayor riesgo de padecer trastornos mentales. Hemos descubierto que aproximadamente uno de cada dos hijos de padres con trastornos de ansiedad, bipolar y depresivo desarrollará un trastorno mental. Del mismo modo, más de un tercio de los descendientes de padres con trastorno por consumo de sustancias y una sexta parte de los hijos de padres con psicosis desarrollarán un trastorno mental. En particular, los descendientes de padres con TDAH tienen un riesgo 8 veces mayor de padecer el mismo trastorno; los descendientes de padres con trastornos psicóticos y bipolares tienen un riesgo 5 veces mayor; y los descendientes de padres con trastornos por consumo de sustancias, depresivos y de ansiedad un riesgo 2 veces mayor.

Los estudios prospectivos revelan que el riesgo de por vida de que la descendencia padezca el mismo trastorno que el progenitor es sustancial, acumulándose hasta un 34% para los hijos de padres afectados con trastorno depresivo, 21% para los de padres con psicosis y 13% para los de padres con trastorno bipolar. Estas estimaciones son importantes para la práctica clínica, incluido el

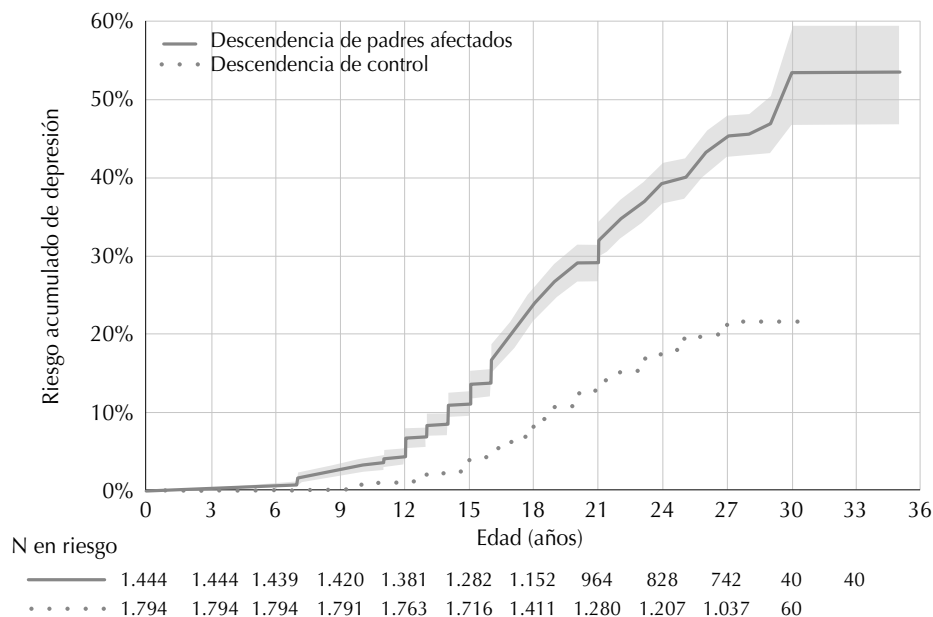


Figura 4 Curva metaanalítica de Kaplan-Meier que resume la incidencia acumulada de trastornos depresivos según los criterios DSM/CIE en la descendencia de padres afectados por esos trastornos (n=5) y en la descendencia de control (n=6). El sombreado de la curva representa el IC del 95%.

asesoramiento genético y la prevención en psiquiatría. Los resultados se alinean con la literatura independiente sobre estudios de gemelos que muestra que la heredabilidad en gemelos es del 77% para los trastornos psicóticos, 76% para los bipolares, 40% para los de ansiedad y 34% para los depresivos⁵⁶. También hay evidencia de una asociación dosis-respuesta en familiares de primer grado para los trastornos psicóticos (un probando: OR=7,69; dos probandos: OR=11,11), bipolar (un probando: RR=6,10; dos probandos: RR=29,1) y depresivo (un probando: OR=2,14; dos probandos: OR=3,23)^{2,57-59}.

La magnitud de los riesgos metaanalíticos designa a la descendencia de padres afectados por trastornos psicóticos, del estado de ánimo (bipolar y depresivo), de ansiedad, por consumo de sustancias y por TDAH como población a la que se debe priorizar para la detección sistemática, seguimiento e intervenciones preventivas. Hasta la fecha, estos esfuerzos se han limitado en gran medida a los jóvenes con alto riesgo clínico de padecer trastornos psicóticos y, más recientemente, bipolares^{3,4,60,61}. Aunque los paradigmas de alto riesgo clínico incluyen un subgrupo de individuos con familiares de primer grado afectados, el cribado de los familiares no se aplica de forma rutinaria². Nuestros datos metaanalíticos instan a los profesionales a evaluar y abordar sistemáticamente la salud mental de los hijos de pacientes afectados con trastornos psicóticos, del estado de ánimo, de ansiedad, por consumo de sustancias y TDAH.

Basándose en el riesgo sustancial, el cribado de la salud mental de esta descendencia estaría respaldado por evidencia suficiente. Un siguiente paso podría consistir en la aplicación de un seguimiento periódico para detectar indicadores de riesgo adicionales a lo largo del tiempo, junto con enfoques preventivos específicos⁶². Los enfoques preventivos emergentes incluyen intervenciones basadas en las necesidades; psicoterapia para la descendencia con riesgo de trastornos psicóticos o de ansiedad; actividad física para la descendencia con riesgo de trastornos depresivos; y asesoramiento genético para la descendencia con riesgo de trastornos bipolares o depresivos, y sus padres^{5,45,63-67}.

Estas intervenciones no son efectivas cuando se administran a toda la población (prevención universal). Por ejemplo, las intervenciones escolares diseñadas para prevenir los trastornos de ansiedad y depresión son ineficaces⁶⁸ e incluso pueden causar daño a algunos adolescentes⁶⁹. Sin embargo, las intervenciones dirigidas a jóvenes con un perfil de riesgo específico pueden tener efectos beneficiosos, incluida la reducción del riesgo de aparición de trastornos depresivos^{70,71}. Las intervenciones preventivas pueden dirigirse a descendientes sintomáticos de padres afectados⁷², e incluir un tratamiento optimizado de los padres⁷³, y ambos pueden reducir el riesgo de aparición y la carga de trastornos mentales en la descendencia.

El presente informe es también el resumen más completo sobre el riesgo transdiagnóstico de desarrollar trastornos mentales en la descendencia de padres afectados. Se ha debatido si el riesgo para la descendencia es específico del trastorno diagnosticado en uno de los progenitores o si se extiende transdiagnóticamente a la mayoría o a todos los trastornos mentales. Por lo general, los estudios sobre familias de alto riesgo se centran en las relaciones específicas del trastorno^{15,16}, pero los estudios de registros nacionales pusieron de relieve amplios riesgos transdiagnósticos^{10,17}. La presente síntesis de los estudios de familias de alto riesgo y de registro señala amplios riesgos transdiagnósticos, aunque la magnitud de los RR transdiagnósticos fue menor que en el caso de las estimaciones específicas de cada trastorno. En general, los descendientes de padres afectados tenían 3 veces más probabilidades de desarrollar el mismo trastorno que su progenitor y, además, tenían 2 veces más probabilidades de desarrollar un trastorno diferente. Estos resultados fueron consistentes en todos los estudios de familias de alto riesgo y de registro, lo que sugiere que las discrepancias en la literatura anterior podrían haber sido resultado de una potencia estadística limitada.

El riesgo transdiagnóstico más sólido se observó para la psicosis en hijos de padres con trastorno por consumo de sustancias. Hubo una variación sustancial en las magnitudes del efecto transdiagnóstico y algunas indicaciones de especificidad limitada. Por

Tabla 4 Incidencia acumulada por edad de trastornos psicóticos, bipolar y depresivos en descendientes de padres afectados por el mismo trastorno

Edad (años)	Riesgo de trastorno mental en la descendencia de padres con ese trastorno		
	Psicosis	Trastorno bipolar	Trastornos depresivos
4	0% (0-0)	0% (0-1)	0% (0-1)
6	0% (0-0)	1% (1-2)	1% (0-1)
8	0% (0-0)	4% (2-5)	2% (1-3)
10	0% (0-0)	6% (4-8)	3% (2-4)
12	0% (0-0)	9% (7-11)	7% (5-8)
14	0% (0-0)	11% (9-14)	11% (9-13)
16	2% (1-3)	15% (12-18)	17% (15-19)
18	3% (2-5)	19% (16-22)	24% (22-26)
20	5% (3-7)	23% (19-26)	29% (27-31)
22	6% (4-7)	26% (22-29)	35% (32-37)
24	7% (5-9)	28% (24-32)	39% (37-42)
26	7% (6-9)	28% (24-31)	43% (41-46)
28	8% (6-10)	36% (30-41)	46% (43-48)
30	9% (6-11)	36% (30-41)	54% (47-59)

Las estimaciones (con IC del 95%) se basan en curvas metaanalíticas de Kaplan-Meier.

ejemplo, el riesgo relativo de los trastornos de ansiedad es elevado en hijos de padres con trastorno bipolar, depresivo y por consumo de sustancias, pero no en la descendencia de padres con psicosis. Por otro lado, el riesgo relativo de TDAH es elevado en hijos de padres con trastorno bipolar, trastorno depresivo, trastorno límite de personalidad y psicosis, pero no en la descendencia de padres

con trastornos de ansiedad. Estas variaciones de los amplios riesgos familiares transdiagnósticos merecen atención, ya que pueden contener pistas sobre la estructura de los riesgos de los trastornos mentales.

En el contexto de la psiquiatría de precisión, estos hallazgos pueden informar para el desarrollo de nuevos algoritmos que puedan predecir el riesgo transdiagnóstico de aparición de trastornos mentales^{74,75}. En el contexto del asesoramiento genético, contar con estimaciones de riesgo absoluto ayuda a contrarrestar la sobreestimación común del riesgo familiar y el fatalismo relacionado entre padres potenciales que viven con trastornos mentales⁷. En el contexto de la salud pública, el elemento común en el riesgo familiar sugiere que los enfoques transdiagnósticos de la prevención dirigida pueden ser más ventajosos, ya que pueden prevenirse potencialmente múltiples resultados con la misma intervención.

El riesgo de sufrir trastornos mentales depende de la edad. La información sobre el riesgo conforme avanza la edad es esencial para los esfuerzos de prevención específicos en el tiempo en la práctica clínica y para ajustar la información sobre el riesgo a la edad actual del cliente (por ejemplo, al proporcionar asesoramiento genético)⁷⁶. En este sentido, los estudios longitudinales en familias de alto riesgo proporcionan información única sobre los inicios comprobados prospectivamente durante periodos de desarrollo prolongados, que complementa los estudios clínicos de alto riesgo centrados en individuos a una edad cercana a la aparición típica de trastornos mentales graves. Nuestros metaanálisis de la incidencia acumulada muestran una rápida acumulación de aparición en la adolescencia y hasta mediados o finales de la veintena, alineándose con un metaanálisis reciente que indicaba que la edad máxima de aparición de cualquier trastorno mental a nivel mundial es de 14,5 años⁷⁷. A los 28 años, algo menos de 1 de cada 10 descendientes de padres con trastornos psicóticos, 1 de cada 3 descendientes de padres con trastorno bipolar y 1 de cada 2 descendientes de padres con trastornos depresivos desarrollarán ellos mismos el mismo trastorno. Estas estimaciones de incidencia acumulada superan las estimaciones de riesgo absoluto en el curso de la vida derivadas

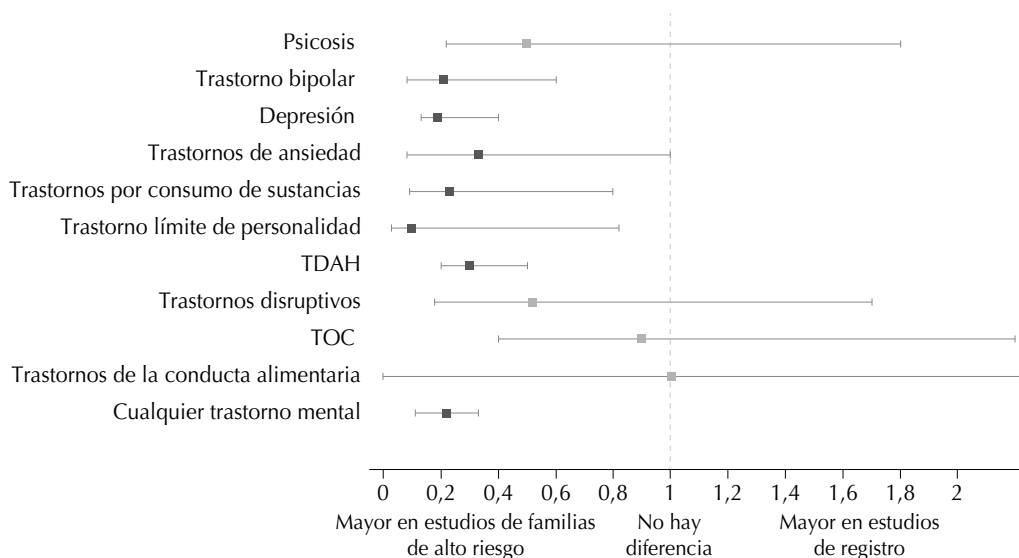


Figura 5 Comparación del riesgo de trastornos mentales notificado en los estudios de registro vs. estudios de familias de alto riesgo. Para cada trastorno mental en la descendencia, el cuadrado muestra la estimación y la línea horizontal el IC del 95% del cociente entre el registro y la familia de alto riesgo. Las proporciones significativas se muestran en cuadrados gris oscuro; las no significativas, en cuadrados gris pálido. TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

Tabla 5 Riesgo relativo (con IC del 95%) de un trastorno mental igual o diferente en la descendencia de padres con un trastorno mental en estudios de familias de alto riesgo y de registro

Trastorno en progenitores	Trastorno igual en la descendencia		Trastorno diferente en la descendencia	
	Estudios de familias de alto riesgo	Estudios de registro	Estudios de familias de alto riesgo	Estudios de registro
Psicosis	4,4 (2,8-6,8) (n=12, N=2.506)	6,1 (4,1-9,1) (n=9, N=7.542.868)	1,9 (1,2-3,1) (n=42, N=2.302)	1,7 (0,9-3,0) (n=23, N=11.553.211)
Trastorno bipolar	5,4 (3,5-8,4) (n=28, N=5.234)	4,4 (1,2-16,9) (n=5, N=11.555.792)	2,2 (1,9-2,6) (n=70, N=6.698)	1,2 (0,5-2,8) (n=9, N=14.805.882)
Trastornos depresivos	2,3 (2,0-2,8) (n=47, N=22.121)	2,1 (1,7-2,6) (n=6, N=11.873.567)	2,7 (2,1-3,5) (n=26, N=6.682)	1,3 (0,5-3,2) (n=7, N=10.952.304)
Trastornos de ansiedad	2,1 (1,8-2,6) (n=19, N=13.575)	2,3 (2,0-2,7) (n=3, N=1.967.517)	1,3 (1,0-1,7) (n=10, N=4.345)	1,8 (1,7-2,0) (n=2, N=6.356.323)
Trastornos por consumo de sustancias	3,0 (2,2-4,2) (n=19, N=10.680)	2,1 (1,3-3,5) (n=4, N=674.572)	9,4 (2,9-30,1) (n=2, N=1.328)	2,2 (2,0-2,4) (n=3, N=2.151.844)
General	3,1 (2,2-4,4) (n=125, N=54.116)	2,9 (1,8-4,6) (n=27, N=33.614.316)	2,2 (1,5-3,3) (n=150, N=21.355)	1,9 (1,6-2,3) (n=44, N=45.819.564)

Las estimaciones de baja confianza basadas en menos de tres estudios se muestran en cursiva.

de los estudios de familias de alto riesgo y de registro. De acuerdo con las conocidas diferencias de prevalencia entre la determinación prospectiva y retrospectiva de los trastornos mentales⁷⁸, esta discrepancia sugiere que el riesgo real de padecer trastornos mentales en la descendencia de padres afectados puede ser incluso mayor de lo esperado basándose en la literatura actual sobre familias de alto riesgo. La incidencia relativamente baja de aparición de psicosis en la descendencia concuerda con los datos metaanalíticos existentes en muestras de alto riesgo clínico de psicosis, lo que indica que el subgrupo de riesgo genético y síndrome de deterioro, que incluye a los familiares de primer grado, tiene un riesgo menor a corto plazo de transición a psicosis que otros grupos de alto riesgo clínico⁷⁹.

Nuestros datos metaanalíticos de incidencia acumulada son clínicamente informativos. Por ejemplo, un médico general podría utilizarlos para predecir la probabilidad a 5 años de desarrollar un trastorno bipolar en un joven de 16 años que tenga un progenitor afectado con el mismo trastorno. Sin embargo, la decisión de comunicar dicha información a las personas o familias debe tener en cuenta sus preferencias y prioridades, así como la disponibilidad de intervenciones y herramientas que puedan modificar el riesgo. Un clínico debe explorar las percepciones existentes de riesgo antes de ofrecer nueva información, proporcionar riesgos absolutos en lugar de relativos, contextualizar las cifras proporcionadas, comprobar la comprensión y el impacto emocional para promover resultados positivos (p. ej., una intervención preventiva adecuada para mitigar el riesgo de padecer la afección) y evitar los daños potenciales asociados a este tipo de información (p. ej., aumentar el estigma o el fatalismo)^{7,80-84}.

Si bien se basa en una vasta bibliografía, el presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, existen diferencias considerables en las estimaciones comunicadas por los estudios de familias de alto riesgo vs. los de registro. Dado que estos dos diseños de estudio son propensos a diferentes fuentes de sesgo de selección y de información, puede que no sea apropiado declarar un conjunto de resultados como superior al otro. En consecuencia, dimos a los estudios de familias de alto riesgo y de registro la misma importancia en nuestros análisis primarios y calificamos las estimaciones en los análisis de sensibilidad. Para varios trastornos mentales, los estudios de registro informan sobre riesgos absolutos

de entre 5 y 10 veces inferiores a los observados en los estudios de familias de alto riesgo que evalúan sistemáticamente a los participantes con entrevistas diagnósticas. Esta diferencia se debe probablemente a que, en los estudios de registro, el diagnóstico depende de la búsqueda de tratamiento. Los estudios prospectivos sugieren que los hijos de padres con trastornos psicóticos, bipolares y depresivos tienen tasas sustancialmente elevadas de trastornos mentales, que son discernibles tras una investigación activa repetida incluso cuando algunos de ellos no se presentan para recibir tratamiento. Queda por establecer la importancia clínica y social de estos trastornos infratratados.

En segundo lugar, aunque nos referimos a un riesgo absoluto de por vida de desarrollar un trastorno mental, esta estimación indexa el riesgo medido en el punto de evaluación. Este último podría variar ampliamente de los estudios transversales a los prospectivos. Sin embargo, hemos realizado una evaluación metaanalítica de Kaplan-Meier que proporciona una incidencia acumulativa detallada de los trastornos mentales según la edad de la descendencia.

En tercer lugar, la distribución geográfica de la evidencia disponible está desequilibrada: de los 211 estudios elegibles, solo 3 procedían de países de ingresos bajos o medios. Se necesita un trabajo intensivo para establecer la invariabilidad o heterogeneidad global del riesgo familiar. En cuarto lugar, la distribución de la evidencia sobre distintos trastornos mentales es desigual, y varias comparaciones no tenían la potencia suficiente (es decir, se disponía de menos de tres estudios independientes). Mientras que se han dedicado grandes esfuerzos a examinar el riesgo familiar para los trastornos psicóticos y del estado de ánimo (bipolar, depresivo), hay menos evidencia disponible para los trastornos de ansiedad y por consumo de sustancias, y la mayoría de los demás trastornos mentales permanecen inexplorados. En quinto lugar, no hemos identificado suficientes datos relevantes para examinar los efectos de tener ambos progenitores afectados con trastornos mentales⁸⁵. Con los datos del apareamiento selectivo⁸⁶ que sugieren que la acumulación de riesgo de ambos progenitores afectados es común, se justifican los esfuerzos dirigidos a estudiar prospectivamente la descendencia de ambos progenitores con trastornos mentales.

Aunque el presente estudio aporta información principalmente para la práctica clínica, sobre todo en prevención y asesoramiento

genético, allana también el camino para futuras investigaciones en este campo. La investigación puede centrarse a continuación en llenar las lagunas en la evidencia existente, sobre todo en relación con el riesgo familiar de trastorno límite de personalidad, TDAH, trastornos disruptivos, trastornos de la conducta alimentaria y TOC. Las casillas vacías o con un recuento bajo en nuestras tablas destacan las combinaciones específicas padres-hijos a las que deberían dar prioridad los estudios futuros. También es necesario determinar los riesgos transdiagnósticos para los hijos que crece en países de ingresos bajos o medios. Aunque los estudios prospectivos bien diseñados requieren recursos sustanciales, el reciente interés en la investigación epidemiológica por parte de varios espósores europeos, las redes internacionales de investigación y la innovación metodológica pueden facilitar este tipo de investigación⁸⁷.

Examinar grupos de padres con diagnósticos mixtos sin exclusiones diagnósticas puede resultar especialmente importante. Además, deberían examinarse transdiagnósticamente los posibles patrones de transmisión transgeneracional de trastornos mentales específicos de género –de los que se ha informado para los trastornos de ansiedad, psicosis y TDAH⁸⁸⁻⁹¹. Otra prioridad de investigación es caracterizar mejor las diferencias entre los estudios de familias de alto riesgo y los de registro. Esto se beneficiaría de una validación de los diagnósticos del registro que se extienda a los “controles” sin trastorno identificado en el registro y examine múltiples trastornos mentales comórbidos³⁷. Futuras investigaciones podrían aprovechar los estudios de familias de alto riesgo anidados dentro de registros para comprender las fuentes de información de los registros nacionales y de proveedores de salud⁵⁰. Solo pocos estudios han sido capaces de combinar las ventajas de los diferentes diseños de estudio, mediante el uso de un registro nacional como base para un reclutamiento exhaustivo en un estudio prospectivo de familias de alto riesgo^{50,92}. Estos estudios excepcionalmente bien diseñados permiten mapear las fuentes de sesgo de selección e información para mejorar la interpretación de la literatura más amplia⁹³.

En conclusión, esta gran síntesis metaanalítica documenta riesgos elevados de padecer una serie de trastornos mentales, incluidos riesgos transdiagnósticos, en la descendencia de padres afectados por trastornos psicóticos, del estado de ánimo (bipolar y depresivo), de ansiedad y por consumo de sustancias, así como TDAH. Aunque las lagunas en la evidencia motivan futuras investigaciones, el conocimiento actual apoya sólidamente el cribado sistemático en la descendencia de padres afectados con estos trastornos. Se necesita una investigación urgente para identificar intervenciones específicas efectivas para reducir el riesgo para los hijos de padres con estos trastornos mentales, y para aplicarlas sin exacerbar el fatalismo o el estigma.

AGRADECIMIENTOS

B. Pavlova, J. Radua, U. Provenzani y S. Najafi han contribuido a partes iguales en este trabajo. La información complementaria sobre el estudio está disponible en <https://www.offspringrisk.org/>.

BIBLIOGRAFÍA

- Lannes A, Bui E, Arnaud C et al. Preventive interventions in offspring of parents with mental illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychol Med* 2021;51:2321-36.
- 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.
- Catalan A, Salazar de Pablo G, Vaquerizo Serrano J et al. Annual Research Review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:657-73.
- Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
- Loechner J, Starman K, Galuschka K et al. Preventing depression in the offspring of parents with depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2018;60:1-14.
- Havinga PJ, Maciejewski DF, Hartman CA et al. Prevention programmes for children of parents with a mood/anxiety disorder: systematic review of existing programmes and meta-analysis of their efficacy. *Br J Clin Psychol* 2021;60:212-51.
- Austin JC. Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders: a road map. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10.
- Semaka A, Austin J. Patient perspectives on the process and outcomes of psychiatric genetic counseling: an “empowering encounter”. *J Genet Couns* 2019;28:856-68.
- Kendler KS, Abrahamsson L, Ohlsson H et al. An extended Swedish adoption study of anxiety disorder and its cross-generational familial relationship with major depression. *Am J Psychiatry* 2022;179:640-9.
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J et al. An extended Swedish national adoption study of bipolar disorder illness and cross-generational familial association with schizophrenia and major depression. *JAMA Psychiatry* 2020;77:814-22.
- Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021;20:417-36.
- Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of polygene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
- Munn-Chernoff MA, Johnson EC, Chou YL et al. Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: evidence from genome-wide association studies. *Addict Biol* 2021;26:e12880.
- Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
- Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B et al. Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers. Results from the Copenhagen High-Risk Study. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:707-14.
- Preisig M, Strippoli MF, Castelao E et al. The specificity of the familial aggregation of early-onset bipolar disorder: a controlled 10-year follow-up study of offspring of parents with mood disorders. *J Affect Disord* 2016;190:26-33.
- Dean K, Stevens H, Mortensen PB et al. Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:822-9.
- Rasic D, Hajek T, Alda M et al. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull* 2014;40:28-38.
- Lau P, Hawes DJ, Hunt C et al. Prevalence of psychopathology in bipolar high-risk offspring and siblings: a meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:823-37.
- Stapp EK, Mendelson T, Merikangas KR et al. Parental bipolar disorder, family environment, and offspring psychiatric disorders: a systematic review. *J Affect Disord* 2020;268:69-81.
- Lawrence PJ, Murayama K, Creswell C. Systematic review and meta-analysis: anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2019;58:46-60.
- Micco JA, Henin A, Mick E et al. Anxiety and depressive disorders in offspring at high risk for anxiety: a meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2009;23:1158-64.
- Uchida M, Driscoll H, DiSalvo M et al. Assessing the magnitude of risk for ADHD in offspring of parents with ADHD: a systematic literature review and meta-analysis. *J Atten Disord* 2021;25:1943-8.
- Ayano G, Betts K, Maravilla JC et al. The risk of anxiety disorders in children of parents with severe psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2021;282:472-87.
- Ayano G, Betts K, Maravilla JC et al. A systematic review and meta-analysis of the risk of disruptive behavioral disorders in the offspring of parents with severe psychiatric disorders. *Child Psychiatry Hum Dev* 2021;52:77-95.

26. Caspi A, Houts RM, Ambler A et al. Longitudinal assessment of mental health disorders and comorbidities across 4 decades among participants in the Dunedin Birth Cohort Study. *JAMA Netw Open* 2020;3:e203221.
27. McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
28. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
29. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software. www.covidence.org.
30. McLaughlin KA, Gadermann AM, Hwang I et al. Parent psychopathology and offspring mental disorders: results from the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2012;200:290-9.
31. Clark DB, Cornelius J, Wood DS et al. Psychopathology risk transmission in children of parents with substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:685-91.
32. Küng AL, Pham E, Cordera P et al. Psychiatric disorders among offspring of patients with bipolar and borderline personality disorder. *J Clin Psychol* 2019;75:1810-9.
33. Cannon TD, Mednick SA. The schizophrenia high-risk project in Copenhagen: three decades of progress. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87(Suppl. 370):33-47.
34. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M et al. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2005;7:344-50.
35. Sandstrom A, MacKenzie L, Pizzo A et al. Observed psychopathology in offspring of parents with major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med* 2020;50:1050-6.
36. Sandstrom A, Sahiti Q, Pavlova B et al. Offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and depression: a review of familial high-risk and molecular genetics studies. *Psychiatr Genet* 2019;29:160-9.
37. Thygesen LC, Ersbøll AK. When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. *Eur J Epidemiol* 2014;29:551-8.
38. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL et al. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013;158:280-6.
39. Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
40. Stein A, Woolley H, Cooper S et al. Eating habits and attitudes among 10-year-old children of mothers with eating disorders: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2006;189:324-9.
41. Gosing CJ, Solanes A, Fusar-Poli P et al. metaumbrella: the first comprehensive suite to perform data analysis in umbrella reviews with stratification of the evidence. *BMJ Ment Health* 2023;26.
42. Dragioti E, Radau 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.
43. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010;36:1-48.
44. Radau J, Grunze H, Amann BL. Meta-analysis of the risk of subsequent mood episodes in bipolar disorder. *Psychother Psychosom* 2017;86:90-8.
45. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: a network meta-analysis. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
46. Salazar de Pablo G, Radau J, Pereira J et al. Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk: an updated meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:970-8.
47. Eraso-Osorio JJ, Palacio-Ortiz JD, Quintero-Cadavid CP et al. High risk for psychiatric disorders in bipolar offspring. A four years prospective study. *Rev Colomb Psiquiatr* 2021;50:273-84.
48. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2015;172:638-46.
49. Duffy A, Goodday S, Keown-Stoneman C et al. The emergent course of bipolar disorder: observations over two decades from the Canadian High-Risk Offspring Cohort. *Am J Psychiatry* 2019;176:720-9.
50. Ellersgaard D, Plessen KJ, Jepsen JR et al. Psychopathology in 7-year-old children with familial high risk of developing schizophrenia spectrum psychosis or bipolar disorder – The Danish High Risk and Resilience Study - VIA 7, a population-based cohort study. *World Psychiatry* 2018;17:210-9.
51. Lieb R, Isensee B, Höfler M et al. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:365-74.
52. Merikangas KR, Lieb R, Wittchen HU et al. Family and high-risk studies of social anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108(Suppl. 417):28-37.
53. Palacio-Ortiz JD, Peña-Quintero CE, Gómez-Valero MA et al. Lifetime psychiatric disorders: a comparison study between offspring of parents with bipolar disorder type-I versus the offspring of community controls parents. *Rev Colomb Psiquiatr* 2017;46:129-39.
54. Rudaz D, Vandeleur CL, Gholam M et al. Psychopathological precursors of the onset of mood disorders in offspring of parents with and without mood disorders: results of a 13-year prospective cohort high-risk study. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:404-13.
55. Weissman MM, Wickramaratne P, Gameroff MJ et al. Offspring of depressed parents: 30 years later. *Am J Psychiatry* 2016;173:1024-32.
56. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015;47:702-9.
57. Lo LE, Kaur R, Meiser B et al. Risk of schizophrenia in relatives of individuals affected by schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2020;286:112852.
58. Chen MH, Hsu JW, Huang KL et al. Risk and coaggregation of major psychiatric disorders among first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a nationwide population-based study. *Psychol Med* 2019;49:2397-404.
59. Wilde A, Chan HN, Rahman B et al. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;158:37-47.
60. Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M et al. Semistructured Interview for Bipolar At Risk States (SIBARS). *Psychiatry Res* 2018;264:302-9.
61. Salazar de Pablo G, Cabras A, Pereira J et al. Predicting bipolar disorder I/II in individuals at clinical high-risk: results from a systematic review. *J Affect Disord* 2023;325:778-86.
62. Maciejewski D, Hillegers M, Penninx B. Offspring of parents with mood disorders: time for more transgenerational research, screening and preventive intervention for this high-risk population. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:349-57.
63. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J et al. Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD012236.
64. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Rubio-Valera M et al. Effectiveness of psychological and/or educational interventions in the prevention of anxiety: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1021-9.
65. 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.
66. Hu MX, Turner D, Generaal E et al. Exercise interventions for the prevention of depression: a systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health* 2020;20:1255.
67. Carrion P, Semaka A, Batallones R et al. Reflections of parents of children with 22q11.2 deletion syndrome on the experience of receiving psychiatric genetic counseling: ‘Awareness to Act’. *J Genet Couns* 2022;31:140-52.
68. Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:1011-20.
69. Foulkes L, Stringaris A. Do no harm: can school mental health interventions cause iatrogenic harm? *BJPsych Bull* 2023; doi: 10.1192/bjb. 2023.9.
70. Hetrick SE, Cox GR, Witt KG et al. Cognitive behavioural therapy (CBT), third-wave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD003380.
71. Cuijpers P, Pineda BS, Quero S et al. Psychological interventions to prevent the onset of depressive disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev* 2021;83:101955.
72. Garber J, Clarke GN, Weersing VR et al. Prevention of depression in at-risk adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2215-24.
73. Weissman MM, Pilowsky DJ, Wickramaratne PJ et al. Remissions in maternal depression and child psychopathology: a STAR*D-child report. *JAMA* 2006;295:1389-98.
74. Fusar-Poli P, Werbeloff N, Rutigliano G et al. Transdiagnostic risk calculator for the automatic detection of individuals at risk and the prediction of psychosis: second replication in an independent national health service trust. *Schizophr Bull* 2019;45:562-70.
75. Oliver D, Wong CMJ, Bøg M et al. Transdiagnostic individualized clinically-based risk calculator for the automatic detection of individuals at-risk and the prediction of psychosis: external replication in 2,430,333 US patients. *Transl Psychiatry* 2020;10:364.
76. Austin JC, Palmer CG, Rosen-Sheidley B et al. Psychiatric disorders in clinical genetics II: Individualizing recurrence risks. *J Genet Couns* 2008;17:18-29.
77. Solmi M, Radau 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.

78. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med* 2010;40:899-909.
79. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-20.
80. Corcoran C, Malaspina D, Hercher L. Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability: the risks of being “at risk”. *Schizophr Res* 2005;73:173-84.
81. Fusar-Poli P, Manchia M, Koutsouleris N et al. Ethical considerations for precision psychiatry: a roadmap for research and clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;63:17-34.
82. Nery FG, Wilson AR, Schneider MR et al. Medication exposure and predictors of first mood episode in offspring of parents with bipolar disorder: a prospective study. *Braz J Psychiatry* 2020;42:481-8.
83. Post RM, Goldstein BI, Birmaher B et al. Toward prevention of bipolar disorder in at-risk children: potential strategies ahead of the data. *J Affect Disord* 2020;272:508-20.
84. Ryan J, Virani A, Austin JC. Ethical issues associated with genetic counseling in the context of adolescent psychiatry. *Appl Transl Genom* 2015;5:23-9.
85. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A et al. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:252-7.
86. Greve AN, Uher R, Als TD et al. A nationwide cohort study of nonrandom mating in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2021;47:1342-50.
87. Fusar-Poli P, Bauer M, Borgwardt S et al. European College of Neuropsychopharmacology Network on the Prevention of Mental Disorders and Mental Health Promotion (ECNP PMD-MHP). *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:1301-11.
88. Aylott A, Zwicker A, MacKenzie LE et al. Like father like daughter: sex-specific parent-of-origin effects in the transmission of liability for psychotic symptoms to offspring. *J Dev Orig Health Dis* 2019;10:100-7.
89. Goldstein JM, Cherkerzian S, Seidman LJ et al. Sex-specific rates of transmission of psychosis in the New England high-risk family study. *Schizophr Res* 2011;128:150-5.
90. Goos LM, Ezzatian P, Schachar R. Parent-of-origin effects in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2007;149:1-9.
91. Pavlova B, Bagnell A, Cumby J et al. Sex-specific transmission of anxiety disorders from parents to offspring. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2220919.
92. Gregersen M, Søndergaard A, Brandt JM et al. Mental disorders in preadolescent children at familial high-risk of schizophrenia or bipolar disorder – a four-year follow-up study: the Danish High Risk and Resilience Study, VIA 11. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:1046-56.
93. Krantz MF, Hjorthøj C, Ellersgaard D et al. Examining selection bias in a population-based cohort study of 522 children with familial high risk of schizophrenia or bipolar disorder, and controls: the Danish High Risk and Resilience Study VIA 7. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2023;58:113-40.

DOI:10.1002/wps.21147

Intervenciones psicosociales de baja intensidad de la Organización Mundial de la Salud: revisión sistemática y metaanálisis de los efectos de Problem Management Plus y Step-by-Step

Sarah K. Schäfer^{1,2}, Lea M. Thomas¹, Saskia Lindner³, Klaus Lieb^{1,3}

¹Leibniz Institute for Resilience Research, Mainz, Germany; ²Clinical Psychology, Psychotherapy and Psychodiagnostics, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Germany; ³Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

Muchas sociedades se han visto expuestas recientemente a emergencias humanitarias y sanitarias, que han ocasionado que un gran número de personas experimenten una angustia significativa y corran el riesgo de desarrollar trastornos mentales como depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático. La Organización Mundial de la Salud ha dado a conocer una serie de intervenciones psicosociales escalables para personas afectadas por la angustia en comunidades expuestas a adversidades. Entre ellas destaca una intervención psicosocial transdiagnóstica de baja intensidad, Problem Management Plus (PM+, Gestión de Problemas Plus), y su adaptación digital Step-by-Step (SbS, Paso-a-Paso). Esta revisión sistemática es la primera que resume la evidencia disponible sobre los efectos de PM+ y SbS. Hasta el 8 de marzo de 2023, se buscaron en cinco bases de datos ensayos controlados aleatorizados que examinaran los efectos de PM+ o SbS sobre los indicadores de angustia (es decir, malestar general; síntomas de ansiedad, depresión o trastorno de estrés postraumático; deterioro funcional, problemas autoidentificados) y los resultados positivos en salud mental (es decir, bienestar, calidad de vida, apoyo social y relaciones sociales). Se realizaron metaanálisis multinivel de efectos aleatorios sobre las diferencias de medias estandarizadas (DME) en las evaluaciones posteriores a la intervención y de seguimiento a corto plazo. Nuestra búsqueda arrojó 23 estudios elegibles, que incluían 5.298 participantes. Se halló un efecto favorable de pequeño a mediano en los indicadores de angustia (DME=-0,45; IC 95%: -0,56 a -0,34) y un pequeño efecto beneficioso en los resultados positivos de salud mental (DME=0,31; IC 95%: 0,14-0,47), que siguieron siendo significativos en la evaluación de seguimiento y fueron sólidos en los análisis de sensibilidad. Sin embargo, nuestros análisis señalaron una heterogeneidad sustancial entre los estudios, que solo se explicó parcialmente por los moderadores, y la certeza de la evidencia fue muy baja en todos los resultados. Estos resultados proporcionan evidencia de la eficacia de PM+ y SbS en la reducción de los indicadores de angustia y la promoción de una salud mental positiva en poblaciones expuestas a adversidades, pero se necesita una mayor base de evidencia de alta calidad, así como investigación sobre los moderadores a nivel de participante de los efectos de estas intervenciones, su idoneidad para los programas de atención escalonada y su rentabilidad.

Palabras clave: Intervenciones psicosociales, malestar mental, promoción de la salud mental, Problem Management Plus, Step-by-Step, emergencias humanitarias, síntomas depresivos, síntomas de ansiedad, trastorno de estrés postraumático.

(Schäfer SK, Thomas LM, Lindner S, Lieb K. World Health Organization's low-intensity psychosocial interventions: a systematic review and meta-analysis of the effects of Problem Management Plus and Step-by-Step. *World Psychiatry* 2023;22:449-462)

En los últimos años, casi todas las sociedades se han visto expuestas a un creciente número de crisis (p. ej., emergencias humanitarias y sanitarias), siendo a menudo los países de ingresos bajos y medios los más afectados. Esto ha ocasionado que un gran número de personas experimenten una angustia significativa y corran el riesgo de desarrollar trastornos mentales como depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático (TEPT)¹⁻³. Por ello, el desarrollo y evaluación de intervenciones para prevenir y tratar el malestar mental y promover una salud mental positiva en las poblaciones expuestas a adversidades se reconoce como una prioridad de la investigación en salud global⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado una serie de intervenciones psicosociales escalables para adultos con problemas de angustia en comunidades expuestas a adversidades, con especial atención a los países de ingresos bajos y medios⁵. En 2015, se propuso Problem Management Plus (PM+) como una intervención transdiagnóstica de baja intensidad para adultos que sufren malestar mental y problemas prácticos autoidentificados⁶. Al ser de naturaleza transdiagnóstica, PM+ apunta a abordar los factores subyacentes compartidos de los trastornos mentales (p. ej., déficits en el manejo del estrés, escaso uso de recursos sociales)⁷ y promover estrategias generales relevantes para la prevención y tratamiento de estos trastornos (p. ej., gestión de problemas, activación conductual, uso de apoyo social)^{6,8}. El programa de cinco sesiones, con aproximadamente 90 minutos por sesión, puede ser impartido por ayudantes no

especialistas formados en entornos presenciales individuales o de grupo.

Step-by-Step (SbS) fue ideado inicialmente como una versión de autoayuda guiada online de PM+⁹. Sin embargo, como el componente de gestión de problemas de PM+ no pudo adaptarse con éxito a la versión online, SbS se centra específicamente en la activación conductual como estrategia central para reducir los síntomas depresivos. En consecuencia, SbS no es transdiagnóstico como PM+. La activación conductual, sin embargo, se complementa con otras estrategias también incluidas en PM+, como el manejo del estrés y la promoción del apoyo social, que son eficaces para reducir los síntomas depresivos. La intervención online de cinco sesiones utiliza una narrativa con un personaje adaptable que acude a un profesional de la salud en busca de ayuda para la depresión. Cada sesión dura entre 20 y 30 minutos y está guiada por un ayudante electrónico (e-ayudante) no especializado que apoya el compromiso con materiales de autoayuda.

Desde que la OMS publicó estas intervenciones^{6,9}, se han realizado numerosos ensayos para examinar sus efectos en el contexto de situaciones heterogéneas de estrés elevado y prolongado (p. ej., desplazamientos involuntarios¹⁰, conflictos armados y guerras¹¹, catástrofes naturales¹², factores estresantes para la salud como la pandemia de COVID-19¹³). El proyecto STRENGTHS, una red internacional de investigación que recibió financiación de la Unión Europea, trabajó en ampliar los programas de PM+ y examinar su eficacia en poblaciones de refugiados¹⁴.

Hasta la fecha, solo existe un metaanálisis de datos de participantes individuales sobre PM+¹⁵, que examinó los efectos de la intervención sobre los síntomas de TEPT, informando que PM+ redujo la reexperimentación y la evitación, mientras que los efectos fueron menores para la hiperexcitación. Sin embargo, este análisis solo incluyó tres ensayos y se centró únicamente en los síntomas de TEPT. Sigue faltando una revisión sistemática de los efectos de PM+ y SbS, que resuma todo el conjunto de evidencia y los factores potencialmente moderadores. El presente estudio tuvo como objetivo abordar esta brecha.

MÉTODOS

Esta revisión sistemática cumple con los estándares de la Colaboración Cochrane¹⁶, y sus resultados se comunican de acuerdo con los Elementos de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA)¹⁷. La revisión fue preregistrada (ID: CRD42022367698) y el protocolo se puso a disposición en el Open Science Framework (n° 10.17605/OSF.IO/4Q53C).

Estrategia de búsqueda y extracción de datos

Dado que PM+ se introdujo en 2015, se realizaron búsquedas en las bases de datos desde el 1 de enero de 2014, actualizándose por última vez el 8 de marzo de 2023. Las búsquedas se realizaron en PsycNET de la American Psychological Association (APA) (incluyendo PsycInfo, PsycArticles, PsycExtra), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), Embase, Scopus y Web of Science.

Los términos de búsqueda comprendían dos grupos: los relacionados con PM+ y SbS como intervenciones de interés, y los relacionados con el diseño del estudio. Cuando correspondía, utilizamos los filtros de búsqueda Cochrane de alta sensibilidad para la identificación de ensayos controlados aleatorizados¹⁸, así como términos de Medical Subject Headings y Emtree (ver también información complementaria). Además, verificamos las listas de referencias de los estudios incluidos, los informes que citaban estudios incluidos en nuestra revisión según el rastreo de citas de Google Scholar y el sitio web del proyecto STRENGTHS¹⁹.

Los estudios elegibles fueron ensayos controlados aleatorizados (ECA) (por grupos) en los que se examinaron los efectos de PM+ o SbS en poblaciones de todas las edades expuestas al estrés. Los estudios eran elegibles si PM+ o SbS se administraban tal como se proponía inicialmente^{6,9} o se modificaban con componentes adicionales (p. ej., dirigidos al consumo de alcohol²⁰ o al procesamiento de las emociones²¹), pero no eran elegibles si examinaban programas de atención escalonada que empleaban PM+ o SbS como segundo paso. Todos los comparadores fueron elegibles, incluidas las condiciones de lista de espera, atención habitual (mejorada) y control activo.

Los estudios elegibles evaluaron al menos uno de los siguientes resultados: angustia (es decir, malestar general; síntomas de ansiedad, depresión o TEPT; deterioro funcional, problemas auto-identificados); salud mental positiva (es decir, bienestar, calidad de vida, apoyo y relaciones sociales); síntomas somáticos; angustia o funcionamiento familiar (p. ej., angustia mental infantil), y costes/uso de la atención sanitaria.

Tras descartar los artículos duplicados en Zotero, los títulos, resúmenes y textos completos fueron evaluados por dos revisores

de forma independiente en Rayyan²². La fiabilidad entre revisores fue casi perfecta a nivel de título y resumen ($\kappa = 0,97$) y sustancial a nivel de texto completo ($\kappa = 0,78$). En las dos fases de la selección, los desacuerdos se resolvieron mediante discusión o consultando a un tercer revisor.

Se desarrolló una hoja de extracción de datos personalizada para esta revisión. Todos los datos descriptivos de los estudios primarios elegibles fueron extraídos por un revisor y verificados por un segundo. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante discusión o consulta a un tercer revisor.

Evaluación de la calidad

Dos miembros del equipo evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los estudios primarios mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios (RoB 2)²³, que evalúa los siguientes dominios de sesgo: proceso de aleatorización; desviaciones de la intervención prevista; datos de resultados faltantes; medición de resultados; y selección de los resultados comunicados. Para los ECA grupales, se evaluó adicionalmente el riesgo de sesgo debido a la identificación o reclutamiento de los participantes. Las calificaciones de sesgo se evaluaron a nivel de resultado único y de estudio global. Las valoraciones podían ser “bajas”, “altas”, o expresar “algunas preocupaciones”.

Examinamos estadísticamente un posible sesgo de publicación aproximando las pruebas de correlación de rangos²⁴ y utilizando inspecciones visuales de los gráficos de embudo de contorno mejorado. Las pruebas de correlación de rangos están disponibles para los modelos multinivel al incluir el error de muestreo como moderador²⁵. Si el error de muestreo predice significativamente las magnitudes de efecto, esto puede interpretarse como evidencia de un sesgo de publicación.

Síntesis de datos

Los estudios elegibles se resumieron de forma narrativa y tabular. Se realizaron metaanálisis por pares para los resultados primarios si se disponía de más de dos estimaciones del efecto por tipo de resultado (p. ej., síntomas de TEPT) y las evaluaciones fueron suficientemente homogéneas. Para otros resultados, se proporcionó un breve resumen cualitativo. En los casos en que los datos necesarios para el cálculo de la magnitud de efecto faltaban o no estaban claros, el equipo de revisión se puso en contacto con los autores principales del estudio por correo electrónico (ver información complementaria).

Los metaanálisis se realizaron en R versión 4.2.3²⁶ utilizando los paquetes *metafor*²⁷ y *clubSandwich*²⁸. En todos los análisis se utilizaron modelos de efectos aleatorios y estimaciones de máxima verosimilitud con un método de varianza inversa. Se utilizaron diferencias de medias estandarizadas (DME, g de Hedges) en las evaluaciones post-intervención y de seguimiento como estimaciones del efecto, y sus intervalos de confianza (IC) del 95% como indicadores de significancia. Las DME se calcularon a partir de las medias y las desviaciones estándar, con DME positivas que indican efectos desfavorables de la intervención para los indicadores de angustia, pero efectos favorables de la intervención para los resultados positivos de salud mental. Para tener en cuenta la incertidumbre de los hallazgos metaanalíticos, se calcularon intervalos de predicción (IP) del 95% como estimación del rango en

el que caerá el 95% de las observaciones futuras²⁹. En los ECA grupales, las magnitudes de efecto se corrigieron para los efectos de agrupamiento¹⁶ (ver información complementaria).

Calculamos modelos separados para indicadores de angustia y resultados positivos de salud mental, así como para las evaluaciones post-intervención y de seguimiento. De forma exploratoria, examinamos la estabilidad de los efectos de la intervención entre las evaluaciones post-intervención y de seguimiento mediante correlaciones intraclase (ICC) de efectos aleatorios bidireccionales. Se utilizaron modelos multivariados multinivel que anidan las estimaciones del efecto dentro de los estudios (factor externo) y tipos de resultados (factor interno)³⁰. Se utilizaron pruebas robustas e IC por grupos para tener en cuenta las estimaciones de efectos no independientes.

Como se disponía de poca información sobre las correlaciones entre resultados dentro de los estudios, las covarianzas se imputaron basándose en una correlación de $\rho=0,60$, y se utilizaron otras estimaciones de correlación para los análisis de sensibilidad³¹. Para cada modelo, se examinó si el uso de una matriz de varianza-covarianza no estructurada mejoraba el ajuste del modelo. Como este no fue el caso para ningún modelo, se asumieron matrices simétricas. Además, se examinó la especificación de los modelos multinivel calculando los perfiles de log-verosimilitud, que deberían mostrar picos únicos. En caso de evidencia de sobreparametrización, se realizaron metaanálisis univariados estándar. Dado que los efectos de PM+ y SbS sobre los síntomas depresivos eran de especial interés, se examinaron en modelos univariados adicionales con fines ilustrativos.

La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la Q de Cochran³², en que una Q significativa indica la presencia de heterogeneidad. Para cuantificar la cantidad de heterogeneidad en nuestros análisis, utilizamos el estadístico I² (rango: 0-100%) a nivel de resultado único, en que valores del 50% y superiores indican una heterogeneidad sustancial¹⁶.

Debido a la heterogeneidad sustancial en nuestros análisis primarios, se realizaron análisis de moderadores sobre los indicadores de angustia y los resultados positivos de salud mental (en la evaluación post-intervención). Para las variables categóricas (p. ej., tipo de intervención) se utilizaron análisis de subgrupos, mientras que para las pruebas de moderación ómnibus y los moderadores continuos (p. ej., edad) se utilizaron metarregresiones, en que una prueba QM significativa indicaba la presencia de un efecto moderador. En todos los análisis se utilizaron estimaciones robustas de grupo. En primer lugar, se examinó si los efectos de la intervención diferían entre la PM+ administrada en entornos individuales, la PM+ administrada en entornos grupales y la SbS. Como no encontramos evidencia de tal diferencia, se realizaron análisis moderadores adicionales para todos los estudios. Se examinaron las características sociodemográficas de la muestra (es decir, edad, equilibrio de género por muestra), tipo de factor estresante (es decir, violencia de género vs. factores estresantes relacionados con la salud vs. desastres humanitarios vs. guerra o conflicto armado), nivel de factor estresante (es decir, individual vs. colectivo), duración de la intervención (en semanas y minutos), entorno de la intervención (es decir, país de ingresos bajos o medios vs. país de ingresos altos) y proveedores de la intervención (es decir, profesionales vs. personal no especializado) como moderadores.

Se realizaron análisis de sensibilidad para las correlaciones entre resultados ($\rho=0,40$; $\rho=0,80$), riesgo de sesgo, inclusión de valores atípicos y contexto de la evaluación (es decir, proyecto STRENGTHS vs. otros ensayos).

La certeza de la evidencia para tipos de resultados específicos (p. ej., síntomas depresivos) en las evaluaciones post-intervención y de seguimiento se evaluó por duplicado utilizando la Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluaciones (GRADE)³³.

RESULTADOS

Resultado de la búsqueda y características de los estudios

La búsqueda de estudios primarios en bases de datos electrónicas arrojó 2.902 registros elegibles, de los que se eliminaron 805 duplicados. De los 2.097 registros examinados a nivel de título o resumen, 97 se evaluaron a nivel de texto completo. Se identificaron 5 registros elegibles adicionales mediante nuestras búsquedas en sitios web, búsqueda de citas y rastreo de citas en Google Scholar. En conjunto, esto dio lugar a 23 estudios primarios elegibles (de 55 informes) para su síntesis (Figura 1).

En la Tabla 1 se presentan las características de los 23 estudios, con 5.298 participantes (rango de tamaños de muestra: de 8 a 680), incluidos en nuestra revisión^{10-13,34-53}. Estos se realizaron en Pakistán (4 estudios); Líbano, Kenia (3 estudios en cada uno); Jordania, Países Bajos, Nepal (2 estudios en cada uno); Australia, Austria, China, Colombia, Suiza, Turquía y Reino Unido (1 estudio en cada uno). En países de ingresos bajos a medios se realizaron 17 estudios (73,9%). Quince estudios incluyeron evaluaciones de seguimiento de entre 3 y 6 meses; solo se informó de un intervalo de seguimiento más largo, de 12 meses, en un estudio³⁷. Dentro del proyecto STRENGTHS se realizaron 6 estudios (26,1%) y examinaron los efectos de PM+ en poblaciones de refugiados^{10,34,35,37,38,42,52}.

La edad media de los participantes era de 34,9±8,33 años (rango: 21,3-63,2), y 73% de los participantes eran mujeres (rango: 33-100%). La mayoría de las poblaciones estaban expuestas a guerras o conflictos armados (11 estudios), seguidas de crisis humanitarias (7 estudios), factores estresantes para la salud (3 estudios, con un estudio sobre COVID-19) y violencia interpersonal de género (2 estudios).

Trece estudios (56,5%) informaron sobre PM+ en entornos individuales, 7 (30,4%) examinaron la versión grupal de PM+ y 3 (13,0%) investigaron la intervención SbS. La duración de la intervención osciló entre 5 y 26 semanas (media: 6,4±4,5) y 100 y 750 min (media: 501±156), siendo SbS más breve que PM+ (grupal) (unos 100 min). En 22 estudios (95,7%) se utilizó la atención habitual (mejorada), y en uno⁴⁹ se empleó un control de lista de espera.

Evaluación de la calidad

Solo un estudio¹² tuvo una calificación global de riesgo de sesgo bajo, mientras que el riesgo de sesgo fue alto en los 22 estudios restantes (95,6%). Los principales defectos (algunas preocupaciones o riesgo alto) se encontraron en la medición de los resultados (post-intervención: 95,6%; seguimiento: 100%), selección de resultados comunicados (post-intervención: 43,4%; seguimiento: 32,5%), desviaciones de la intervención prevista (post-intervención: 35,2%; seguimiento: 32,5%) y datos de resultados faltantes (post-intervención: 30,8%; seguimiento: 24,1%). En la mayoría de los ECA por grupos, la identificación y reclutamiento de participantes estaba suficientemente descrita (ver también información complementaria).

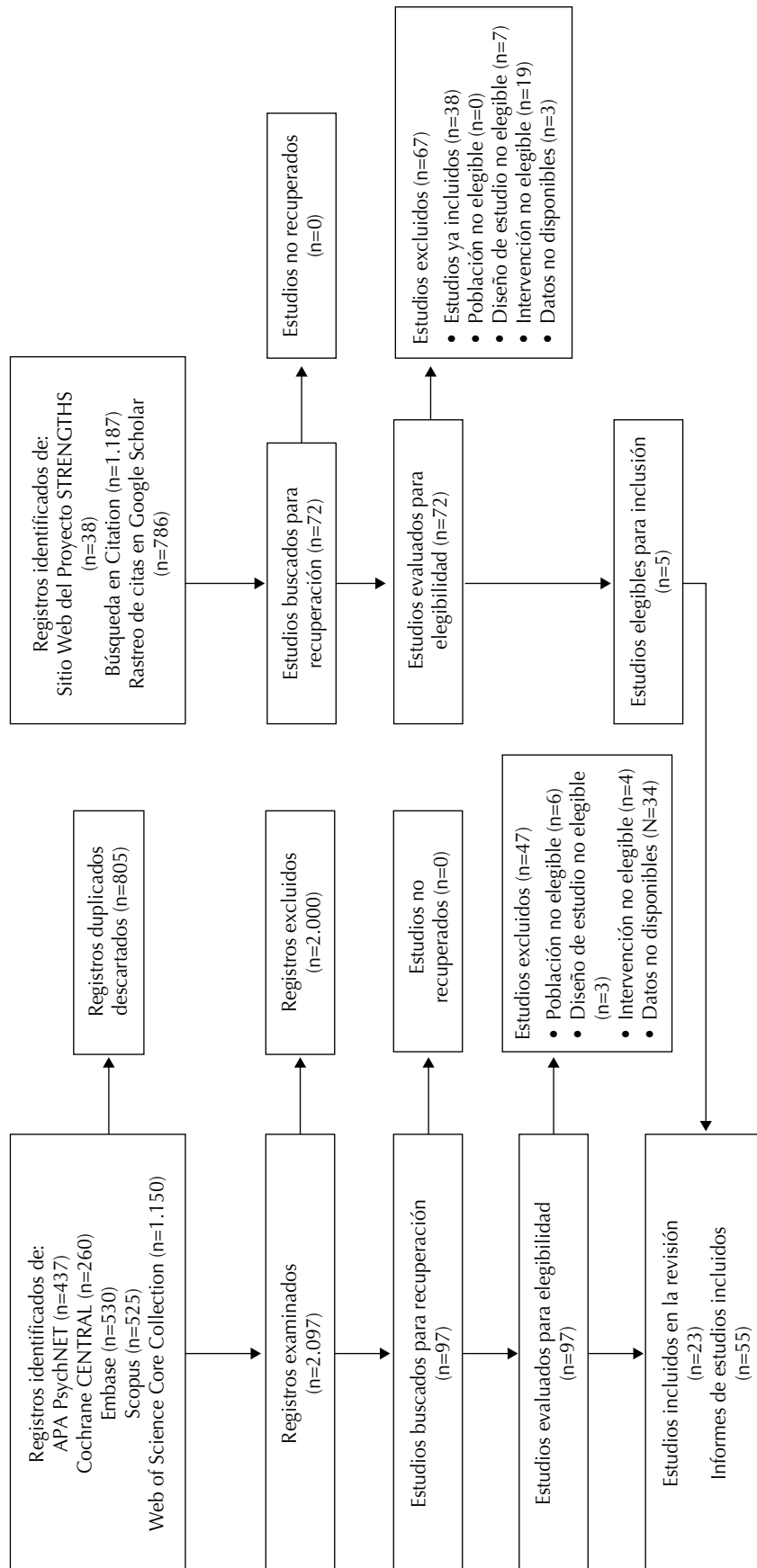


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA. APA, Asociación Americana de Psicología.

Tabla 1 Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Factor estresante	Población	N	Intervención	Proveedores	Comparador	Resultados
Acarturk et al ³⁴	Turquía	Guerra civil siria	Refugiados sirios (% mujeres: 66,7% en GI; 68,2% en GC)	GI: 24; GC: 22	PM+ grupal (+ECAU)	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Akhtar et al ³⁵	Jordania	Guerra civil siria	Refugiados sirios (% mujeres: 68,6% en GI; 72,4% en GC)	GI: 35; GC: 29	PM+ grupal	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Bryant et al ³⁶	Kenia	Violencia de género	Mujeres con experiencia de violencia de género	GI: 209; GC: 212	PM+	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Bryant et al ³⁷	Australia	Pandemia COVID-19	Personas residentes en Australia (% mujeres: 84,2% en GI; 83,3% en GC)	GI: 120; GC: 120	PM+ (adaptado al contexto pandémico)	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos
Bryant et al ^{37,38}	Jordania	Guerra civil siria	Refugiados sirios (% mujeres: 71,1% en GI; 75,2% en GC)	GI: 204; GC: 206	PM+ grupal	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Cuijpers et al ³⁹	Líbano	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos)	Personas residentes en el Líbano (% mujeres: 72,5% en GI; 67,3% en GC)	GI: 331; GC: 349	SbS	Mínimamente guiado por ayudantes electrónicos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados, bienestar
Cuijpers et al ⁴⁰	Líbano	Guerra civil siria	Refugiados sirios (% mujeres: 61,7% en GI; GC 55,2)	GI: 283; GC: 286	SbS	Mínimamente guiado por ayudantes electrónicos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados, bienestar
Dawson et al ⁴¹	Kenia	Adversidad urbana, violencia de género	Mujeres residentes en Kenia	GI: 35; GC: 35	PM+	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT
De Graaff et al ¹⁰	Países Bajos	Guerra civil siria	Refugiados sirios (% mujeres: 60,0% en GI; 60,0% en GC)	GI: 30; GC: 30	PM+ (+CAU)	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
De Graaff et al ⁴²	Países Bajos	Guerra civil siria	Refugiados sirios (% mujeres: 29,1% en GI; 47,6% en GC)	GI: 103; GC: 103	PM+	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados

Tabla 1 (Cont.) Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Factor estresante	Población	N	Intervención	Proveedores	Comparador	Resultados
Dowrick et al ⁴³	Reino Unido	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos)	Refugiados/solicitantes de asilo (% mujeres: 100% en GI; 50,0% en GC)	GI: 4; GC: 4	PM+	Guiado por compañeros o legos	CAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados, bienestar
Hamdani et al ⁴⁴	Pakistán	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos)	Personas residentes en Pakistán (% mujeres: 64,6% en GI; 68,8% en GC)	GI: 96; GC: 96	PM+	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	CAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, apoyo social percibido, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Heim et al ⁴⁵	Líbano	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos)	Refugiados sirios, personas residentes en el Líbano (% mujeres: 67,2% en GI; 67,2% en GC)	GI: 67; GC: 71	SbS	Mínimamente guiado por ayudantes electrónicos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados, bienestar
Jordans et al ⁴⁶	Nepal	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos)	Personas residentes en Nepal (% mujeres: 82,3% en GI; 82,0% en GC)	GI: 306; GC: 305	PM+ grupal	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, apoyo social percibido, síntomas de TEPT
Khan et al ¹¹	Pakistán	Conflictos armados	Mujeres residentes en Pakistán	GI: 59; GC: 60	PM+ grupal	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Knefel et al ⁴⁷	Austria	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos) en Afganistán	Refugiados/solicitantes de asilo afganos (% mujeres: 38,5% en GI; 60% en GC)	GI: 49; GC: 39	PM+ (adaptado)	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	CAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, malestar general, síntomas de TEPT, calidad de vida, relaciones sociales, problemas autoidentificados
Nyongesa et al ⁴⁸	Kenia	Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Jóvenes residentes en Kenia (% mujeres: 62,9% en GI; 68,6% en GC)	GI: 35; GC: 35	PM+ (adaptado)	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, apoyo social percibido, calidad de vida
Perera et al ⁴⁹	Colombia	Crisis humanitarias (factores estresantes mixtos) en Venezuela	Refugiados/inmigrantes de Venezuela (% mujeres: 48,7% en GI; 21,2% en GC)	GI: 40; GC: 39	PM+	Guiado por compañeros o legos	Lista de espera	Problemas autoidentificados, calidad de vida, relaciones sociales, bienestar
Rahman et al ⁵⁰	Pakistán	Conflicto armado	Personas residentes en Pakistán (% mujeres: 75,0% en GI; 82,8% en GC)	GI: 172; GC: 174	PM+	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados

Tabla 1 (Cont.) Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Factor estresante	Población	N	Intervención	Proveedores	Comparador	Resultados
Rahman et al ⁵¹	Pakistán	Conflictos armados	Mujeres residentes en Pakistán	GI: 306; GC: 306	PM+ grupal	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, apoyo social percibido, síntomas de TEPT, problemas autoidentificados
Sangraula et al ²	Nepal	Terremotos	Personas residentes en Nepal (% mujeres: 83% en GI; 84% en GC)	GI: 66; GC: 64	PM+ grupal	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas depresivos, deterioro funcional, malestar general, apoyo social percibido, síntomas de TEPT
Spaaij et al ⁵²	Suiza	Guerra civil siria	Refugiados/solicitantes de asilo sirios (% mujeres: 45,2% en GI; 57,1% en GC)	GI: 31; GC: 28	PM+	Guiado por compañeros o legos	ECAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, síntomas de TEPT
Zhang et al ⁵³	China	Mieloma múltiple	Personas que viven con mieloma múltiple (% mujeres: 32,5% en GI; 37,5% en GC)	GI: 40; GC: 40	PM+	Guiado por profesional y/o formación académica relacionada	CAU	Síntomas de ansiedad, síntomas depresivos, deterioro funcional, problemas autoidentificados

PM+, Problem Management Plus; SbsS, Step-by-Step; (E)CAU, atención habitual (mejorada); TEPT, trastorno de estrés posttraumático; GI, grupo de intervención; GC, grupo de control.

Los modelos de metarregresión no aportaron evidencia de una asociación de errores estándar y estimaciones de efecto post-intervención para los indicadores de angustia (QM=1,81; $p=0,178$) y los resultados positivos de salud mental (QM=3,23; $p=0,110$). Sin embargo, la inspección visual de los gráficos de embudo de contorno mejorado indicó que donde más estimaciones de efecto caían era en las zonas de los bordes de significación de los gráficos (ver información complementaria). En las evaluaciones de seguimiento, los modelos de regresión aportaron evidencia de un sesgo de publicación en el análisis sobre los indicadores de angustia (QM=4,61; $p=0,032$), pero no en los resultados positivos de salud mental ($p \geq 0,657$). Los gráficos de embudo de contorno mejorado para los indicadores de angustia y bienestar o calidad de vida sugirieron que cayeron más estimaciones de efectos en las zonas fronterizas de significación (ver información complementaria). Así pues, nuestros análisis están potencialmente afectados por el sesgo de publicación.

Análisis principal

Preparación de datos

Los análisis preliminares apuntaron a estimaciones de efectos considerablemente mayores para los resultados positivos de salud mental (DME $\geq 2,00$) en dos estudios^{49,53}. Como esos hallazgos sesgaron nuestros resultados, las respectivas estimaciones del efecto se excluyeron de la síntesis cuantitativa posterior.

Efectos en la post-intervención

En nuestro análisis se incluyeron 22 estudios sobre los indicadores de angustia (Tabla 2 y Figura 2). En todos los indicadores, encontramos evidencia de un efecto favorable de pequeño a moderado de PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada)

(DME=-0,45; IC 95%: -0,56 a -0,34), con correlaciones sustanciales de resultados dentro de los estudios ($\rho=0,74$). Las diferencias entre resultados fueron bastante pequeñas, pero explicaron la heterogeneidad en las estimaciones del efecto (QM=18,90; $p < 0,001$).

Para todos los tipos de resultados, se encontró evidencia de efectos favorables de pequeños a moderados: DME=-0,51 (IC 95%: -0,63 a -0,39) para los síntomas de ansiedad; DME=-0,46 (IC 95%: -0,62 a -0,30) para los síntomas depresivos; DME=-0,36 (IC 95%: -0,48 a -0,23) para el deterioro funcional; DME=-0,55 (IC 95%: -0,68 a -0,41) para el malestar general; DME=-0,34 (IC 95%: -0,47 a -0,22) para los síntomas de TEPT; y DME=-0,51 (IC 95%: -0,70 a -0,32) para los problemas autoidentificados.

Solo los IP (intervalos de predicción) para el deterioro funcional y los síntomas de TEPT incluyeron cero. Tras tener en cuenta las diferencias entre resultados, seguía habiendo evidencia de heterogeneidad residual (Q=155,08; $p < 0,001$), que fue sustancial para todos los tipos de resultados ($58,2 \leq I^2 \leq 62,6$). Los efectos favorables sobre los síntomas depresivos fueron mayores para SbS (DME=-0,60; IC 95%: -0,81 a -0,39) que para PM+ (grupal) (DME=-0,46; IC 95%: -0,64 a -0,29).

Se incluyeron 10 estudios en nuestro análisis sobre los resultados positivos para la salud mental (Tabla 2 y Figura 3). Estos aportaron evidencia de un pequeño efecto favorable de PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada) (DME=0,31; IC 95%: 0,14-0,47), con una heterogeneidad solo moderada (Q=18,08; $p=0,080$), y sin diferencias significativas entre los resultados (QM=2,04; $p=0,191$). Para el bienestar y la calidad de vida, hubo evidencia de efectos favorables pequeños o moderados de PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada) (DME=0,37; IC 95%: 0,15-0,59). Las estimaciones del efecto para el apoyo y las relaciones sociales fueron favorables pero pequeñas (DME=0,26; IC 95%: 0,12-0,40). La heterogeneidad a nivel de resultado único fue moderada ($I^2 \leq 41,2$), y en general no significativa (Q=15,77; $p=0,106$).

Según el sistema GRADE, la certeza de la evidencia fue muy baja para todos los tipos de resultados (ver información complementaria).

Tabla 2 Resultados de los análisis que comparan Problem Management Plus (PM+) y Step-by-Step (SbS) con la atención habitual (mejorada) post-intervención

	n	DME	IC 95%	IP 95%	p	Q	p(Q)	I ²
Indicadores de angustia	22	-0,45	-0,56, -0,34	-0,87, -0,03	<0,001	206,01	<0,001	
Síntomas de ansiedad	16	-0,51	-0,63, -0,39	-0,92, -0,10	<0,001			58,8
Síntomas depresivos	18	-0,46	-0,62, -0,30	-0,88, -0,04	<0,001			61,3
Solo PM+ (grupal)	15	-0,46	-0,64, -0,29	-1,02, 0,09	<0,001			71,2
Solo SbS	3	-0,60	-0,81, -0,39		<0,001			28,9
Deterioro funcional	16	-0,36	-0,48, -0,23	-0,76, 0,05	<0,001			62,6
Malestar general	14	-0,55	-0,68, -0,41	-0,96, -0,14	<0,001			58,2
Síntomas de TEPT	19	-0,34	-0,47, -0,22	-0,75, 0,06	<0,001			62,5
Problemas autoidentificados	13	-0,51	-0,70, -0,32	-0,94, -0,08	<0,001			59,4
Resultados positivos en salud mental	10	0,31	0,14, 0,47	-0,07, -0,69	0,003	18,08	0,080	
Bienestar y calidad de vida	6	0,37	0,15, 0,59		0,005			41,2
Apoyo/relaciones sociales	6	0,26	0,12, 0,40		0,002			39,1

DME, diferencia de medias estandarizada; IP 95%, intervalo de predicción del 95%; TEPT, trastorno de estrés postraumático.

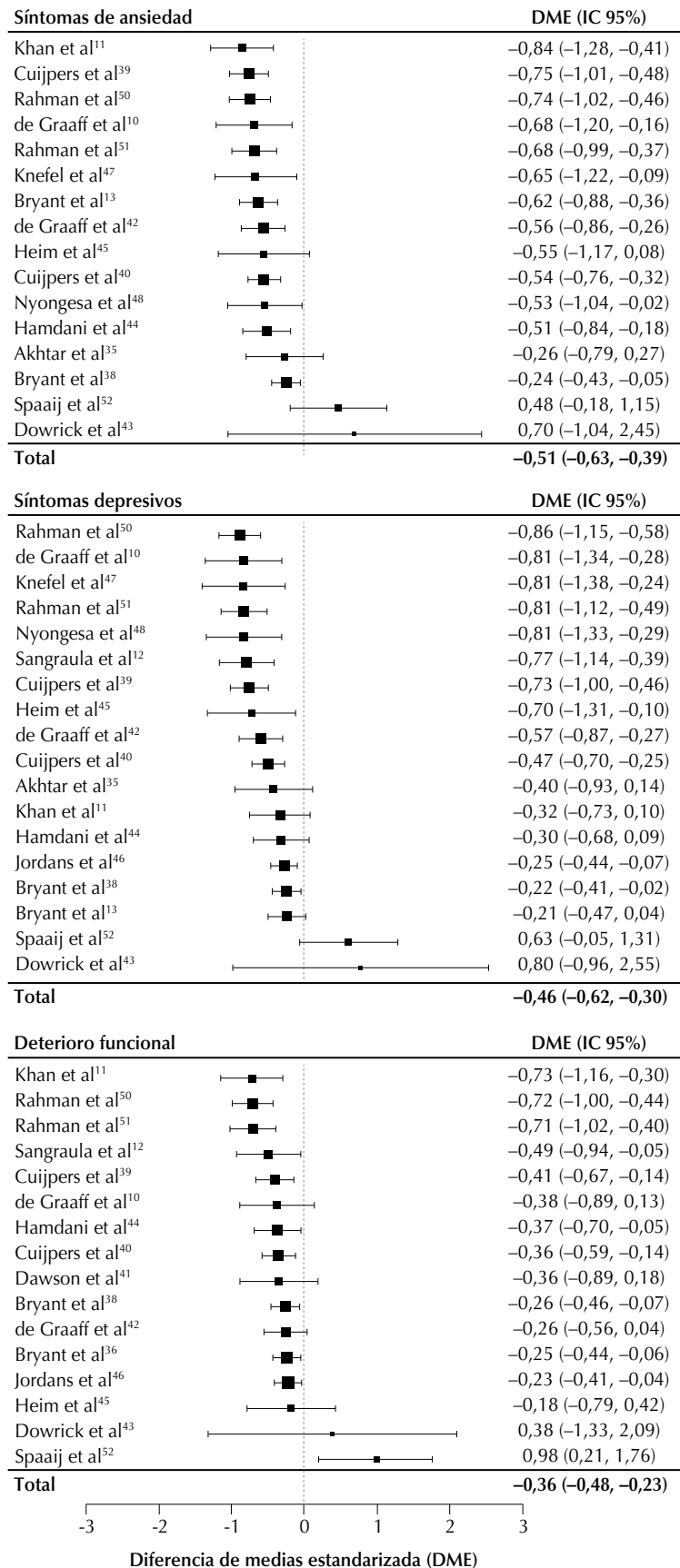


Figura 2 Diagramas de bosque del metaanálisis sobre los indicadores de angustia en la evaluación post-intervención. Las estimaciones negativas indican un efecto favorable a PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada). TEPT, trastorno de estrés postraumático.

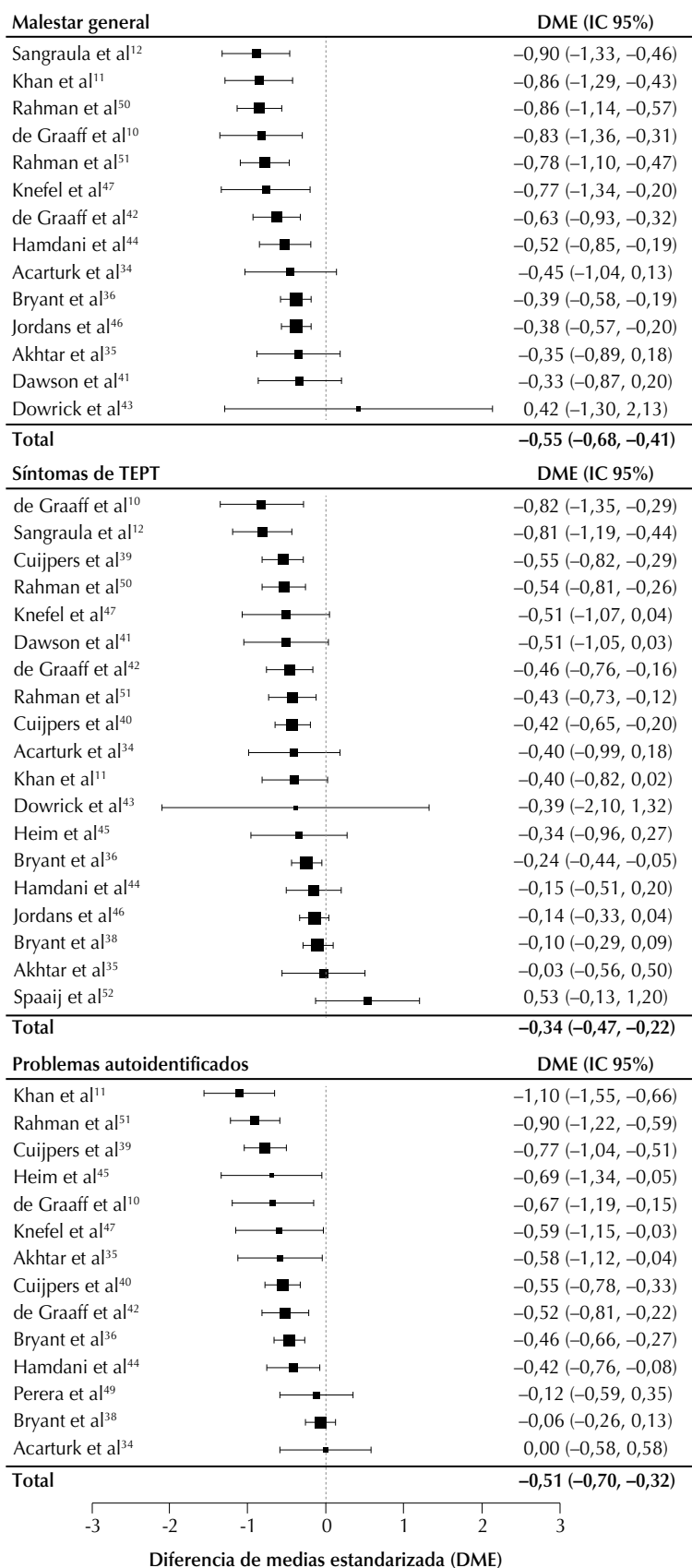


Figura 2 (Cont.) Diagramas de bosque del metaanálisis sobre los indicadores de angustia en la evaluación post-intervención. Las estimaciones negativas indican un efecto favorable a PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada). TEPT, trastorno de estrés postraumático.

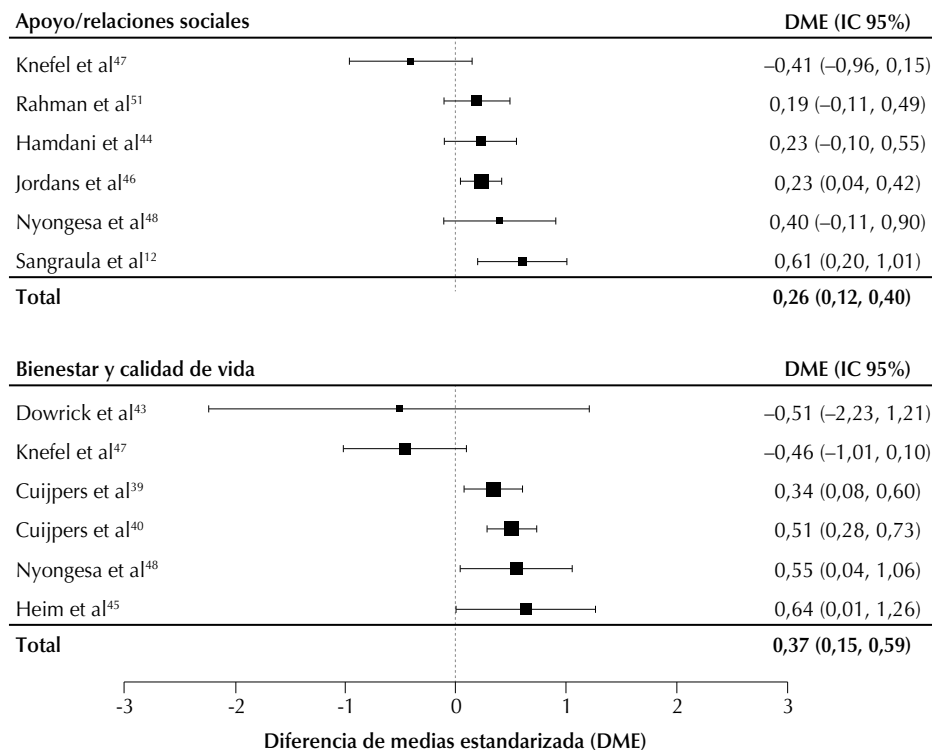


Figura 3 Diagramas de bosque del metaanálisis sobre los resultados positivos de salud mental en la evaluación post-intervención. Las estimaciones positivas indican un efecto favorable a PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada).

Efectos en la evaluación de seguimiento

Dieciséis estudios informaron sobre los datos de seguimiento de los indicadores de angustia, encontrando un pequeño efecto favorable de PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada) (DME=-0,33; IC 95%: -0,46 a -0,21) (Tabla 3). De nuevo, las diferencias entre resultados fueron pequeñas, pero explicaron una proporción relevante de la heterogeneidad entre estudios (QM= 9,19; $p=0,001$).

Para todos los tipos de resultados, se encontró evidencia de efectos favorables pequeños o moderados: DME=-0,40 (IC 95%: -0,54 a -0,25) para los síntomas de ansiedad; DME=-0,36 (IC 95%: -0,58 a -0,14) para los síntomas depresivos; DME=-0,27 (IC 95%: -0,44 a -0,10) para el deterioro funcional; DME=-0,44 (IC 95%: -0,63 a -0,25) para el malestar general; DME=-0,29 (IC 95%: -0,47 a -0,11) para los síntomas de TEPT; y DME=-0,27 (IC 95%: -0,43 a -0,10) para los problemas autoidentificados.

Tras tener en cuenta las diferencias entre resultados, hubo evidencia de heterogeneidad residual ($Q=133,35$; $p<0,001$), que fue sustancial para todos los tipos de resultados ($64,0 \leq I^2 \leq 67,5$). Las estimaciones del efecto estuvieron fuertemente correlacionadas dentro de los estudios ($\rho=0,78$). Los efectos beneficiosos sobre los síntomas depresivos fueron mayores para SbS (DME=-0,58; IC 95%: -0,76 a -0,40) que para PM+ (en grupo) (DME=-0,33; IC 95%: -0,54 a -0,13).

En 8 estudios se comunicaron resultados sobre la salud mental positiva en la evaluación de seguimiento (Tabla 3). Se calcularon modelos univariados separados, ya que los modelos multinivel mostraron un ajuste inaceptable. Dada la falta de heterogeneidad entre los estudios, hubo evidencia de efectos favorables pequeños a moderados de PM+/SbS sobre la atención habitual (mejorada) para

la calidad de vida y el bienestar (DME=0,52; IC 95%: 0,35-0,69). Las estimaciones del efecto para el apoyo y las relaciones sociales fueron favorables pero pequeñas (DME=0,22; IC 95%: 0,08-0,36).

La evaluación GRADE indicó una certeza general muy baja de evidencia para todos los tipos de resultados (ver información complementaria).

Los ICC indicaron una estabilidad sustancial de los efectos de la intervención desde las evaluaciones post-intervención hasta las de seguimiento para ambas categorías de resultados: ICC=0,85 (IC 95%: 0,77-0,90) para los indicadores de angustia; ICC=0,88 (IC 95%: 0,53-0,98) para los resultados positivos de salud mental.

Análisis de moderadores

Se realizaron análisis de moderadores para los indicadores de angustia en ambos puntos temporales y para los resultados positivos de salud mental en la evaluación post-intervención, ya que nuestros modelos no indicaban heterogeneidad en la evaluación de seguimiento.

En la evaluación post-intervención, no se encontró evidencia de diferencias generales entre PM+, PM+ grupal y SbS ni para los indicadores de angustia (QM=1,33; $p=0,287$) ni para los resultados positivos de salud mental (QM=2,37; $p=0,306$). Para los indicadores de angustia, las intervenciones de mayor duración (en semanas) mostraron mayores efectos favorables (QM=5,82; $p=0,026$). Sin embargo, este hallazgo se debió principalmente a un estudio⁴⁸ que amplió la prestación de 5 a 10 semanas en la mayoría de casos, y que informó de grandes efectos favorables. No se encontró evidencia de otros efectos moderadores (ver información complementaria).

Tabla 3 Resultados de los análisis que comparan Problem Management Plus (PM+) y Step-by-Step (SbS) con la atención habitual (mejorada) en el seguimiento (3-6 meses)

	n	DME	IC 95%	IP 95%	p	Q	p(Q)	I ²
Indicadores de angustia	16	-0,33	-0,46, -0,21	-0,77, 0,10	<0,001	163,93	<0,001	
Síntomas de ansiedad	13	-0,40	-0,54, -0,25	-0,84, 0,05	<0,001			64,0
Síntomas depresivos	14	-0,36	-0,58, -0,14	-0,83, 0,11	0,005			66,3
Solo PM+ (grupal)	11	-0,33	-0,54, -0,13	-0,92, -0,25	0,001			76,7
Solo SbS	3	-0,58	-0,76, -0,40		<0,001			0
Deterioro funcional	13	-0,27	-0,44, -0,10	-0,72, 0,18	0,005			67,5
Malestar general	9	-0,44	-0,63, -0,25		<0,001			64,6
Síntomas de TEPT	14	-0,29	-0,47, -0,11	-0,74, 0,17	0,006			67,4
Problemas autoidentificados	10	-0,27	-0,43, -0,10	-0,72, 0,18	0,005			65,9
Resultados positivos en salud mental								
Bienestar y calidad de vida	5	0,52	0,35, 0,69		<0,001	1,03	0,906	0
Apoyo/relaciones sociales	4	0,22	0,08, 0,36		0,002	0,77	0,857	0

DME, diferencia de medias estandarizada; IP 95%, intervalo de predicción del 95%; TEPT, trastorno de estrés postraumático.

En la evaluación de seguimiento, no encontramos diferencias entre PM+, PM+ grupal y SbS para los indicadores de angustia (QM=2,38; $p=0,132$). Se halló un efecto moderador de la edad, asociándose la edad avanzada con efectos menos favorables de PM+/SbS (QM=12,24; $p=0,004$). Las intervenciones de mayor duración (en minutos) tuvieron efectos favorables menores en las evaluaciones de seguimiento (QM=7,37; $p=0,022$). No hubo evidencia de otros efectos moderadores (ver información complementaria).

Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad sobre las correlaciones entre resultados mostraron que el uso de correlaciones más débiles o más fuertes ($\rho=0,40$; $\rho=0,80$) no tuvo ninguna repercusión en nuestras conclusiones (ver información complementaria).

Para tener en cuenta el impacto potencial del riesgo de sesgo dentro de los estudios, volvimos a realizar todos los análisis limitados a los estudios con bajo riesgo de sesgo para el dominio de sesgo respectivo. Ni en las evaluaciones post-intervención ni en las de seguimiento, los resultados fueron significativamente diferentes (ver información complementaria).

La inclusión de las estimaciones de efecto identificadas como valores atípicos^{49,53} aumentó el rango de los IC y los IP, pero no modificó nuestras conclusiones generales. Los estudios realizados dentro del proyecto STRENGTHS no difirieron de los demás (ver información complementaria).

Efectos sobre otros resultados

En 17 estudios se examinaron los efectos adversos, de los que 9 no informaron de ningún efecto adverso durante PM+ en grupo o SbS, 6 informaron de efectos que era poco probable que estuvieran relacionados con la intervención (p. ej., hospitalización por enfermedad física) y dos^{12,42} informaron de efectos adversos en el grupo de intervención (es decir, hospitalizaciones, pensamientos suicidas), que, sin embargo, eran igualmente probables en el grupo de atención habitual (mejorada) (ver información complementaria).

Otras categorías de resultados solo se examinaron en un pequeño número de estudios. Dos estudios^{35,37,38} investigaron los efectos de PM+ en grupo sobre la angustia infantil, con resultados heterogéneos. Sin embargo, un estudio³⁸ mostró cambios favorables en los síntomas en los niños asociados a un comportamiento disciplinario más consistente en los padres que recibieron PM+ en grupo. Dos estudios^{46,47} investigaron los efectos sobre los síntomas somáticos, y ninguno halló evidencia de efectos favorables de PM+ (grupo). Los costes de atención médica y la utilización de la asistencia sanitaria se examinaron en 3 estudios^{10,36,52}, sin que ninguno encontrara evidencia de efectos favorables. Hamdani et al⁵⁴ examinaron la rentabilidad de PM+ para reducir los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad en Pakistán, basándose en los datos de Rahman et al⁵⁰, y encontraron que PM+ era más eficaz pero también más costosa que la atención habitual (mejorada).

DISCUSIÓN

Esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis de los efectos de las intervenciones psicosociales escalables PM+ y SbS, que fueron desarrolladas por la OMS para abordar una necesidad creciente de atención de la salud mental en tiempos de crisis humanitarias intensificadas, especialmente en países de ingresos bajos y medios. Basándonos en 23 estudios, que incluían 5.298 participantes, encontramos evidencia de efectos favorables pequeños o moderados de estas intervenciones, en comparación con la atención habitual (mejorada), sobre los indicadores de angustia y los resultados positivos de salud mental. Estos efectos siguieron siendo significativos en todos los tipos de resultados en el seguimiento a corto plazo, de 3 a 6 meses después del final de la intervención, y fueron sólidos en los análisis de sensibilidad.

Si bien se encontraron efectos favorables de PM+ y la SbS de forma consistente en todos los tipos de resultados, las estimaciones del efecto fueron mayores para el malestar general en ambos puntos temporales (DME=-0,55 a -0,44), lo que está en línea con otras intervenciones transdiagnósticas⁵⁵ y puede apoyar la naturaleza transdiagnóstica de PM+. No se encontró evidencia de diferencias globales entre PM+, PM+ grupal y SbS; sin embargo,

solo en tres estudios^{39,40,45} (con 1.387 participantes) se realizó SbS. Las revisiones futuras tendrán que examinar si SbS se dirige más específicamente a los síntomas depresivos, como proponen los estudios primarios sobre SbS^{39,40} y las diferencias con respecto a PM+ (grupal) en ambos puntos temporales en nuestros análisis.

Los efectos para los síntomas de TEPT fueron menores (DME=0,34 a -0,29), lo que puede sugerir que intervenciones más específicas (p. ej., dirigidas a síntomas centrales de TEPT como la memoria intrusiva⁵⁶) podrían ser más adecuadas para reducir el estrés postraumático. Sin embargo, como los estudios examinaron factores estresantes heterogéneos (incluyendo guerras o conflictos armados³⁴ y factores estresantes para la salud como la pandemia de COVID-19¹³), es posible que no todos los factores estresantes hayan evocado síntomas de TEPT, lo que también puede explicar magnitudes de efecto más pequeñas.

Sobre la base de un número menor de estudios que examinaron los resultados positivos para la salud mental, se observó una tendencia hacia estimaciones del efecto más bajas para estos resultados, sobre todo para el apoyo y las relaciones sociales. Dada la importancia de la salud mental positiva⁵⁷, los futuros estudios sobre PM+/SbS deberían incluir dichas medidas y podrían responder a la pregunta de si los efectos sobre estos resultados surgen durante períodos de tiempo más largos o siguen siendo pequeños, ya que muchas personas siguen viviendo en circunstancias adversas durante la prestación de PM+/SbS (p. ej., en campos de refugiados)³⁵.

En general, los efectos de la intervención fueron pequeños o moderados y tendieron a ser menores en las evaluaciones de seguimiento. Dada la elevada carga sintomática tras la exposición a factores estresantes graves, como crisis humanitarias, guerras o conflictos armados^{1,58,59}, al menos una proporción de las personas afectadas necesitará atención de salud mental adicional. En consecuencia, PM+ y SbS se han propuesto como componentes de los enfoques de atención escalonada que proporcionan tratamientos eficaces basados en la evidencia con los mínimos recursos⁶⁰. Nuestra revisión muestra que PM+ y SbS tienen el potencial de constituir componentes eficaces de tales programas. Sin embargo, los estudios futuros tendrán que examinar la combinación de PM+ y SbS con programas de autoayuda menos intensivos (p. ej., Hacer lo que Importa en Tiempos de Estrés⁶¹ de la OMS) y cuidados estándar más intensivos⁶⁰. Junto con nuevas investigaciones sobre la rentabilidad de PM+ y SbS, estos estudios pueden allanar el camino para establecer PM+ y SbS como intervenciones básicas para las poblaciones expuestas al estrés.

Los resultados de esta revisión deben considerarse a la luz de algunas limitaciones. En primer lugar, se encontró una heterogeneidad de moderada a considerable en todos los análisis, excepto para los resultados positivos de salud mental en la evaluación de seguimiento, que no pudieron explicarse completamente por los moderadores a nivel de estudio. En segundo lugar, hallamos evidencia de un posible impacto del sesgo de publicación; el riesgo general de sesgo fue alto y la certeza de la evidencia fue muy baja para todos los resultados. Nuestros resultados siguieron siendo sólidos en los análisis de sensibilidad, pero no podemos excluir que futuros estudios puedan cambiar las magnitudes del efecto. En tercer lugar, aunque en este momento era muy necesaria una revisión sistemática, la búsqueda bibliográfica mostró que aún están en curso unos 23 ensayos. Basándonos en nuestros análisis de sensibilidad, creemos que es poco probable que estos ensayos cambien sustancialmente el escenario que hemos descrito. Sin embargo, esta revisión sistemática deberá actualizarse cuando se disponga de una base de evidencia de alta calidad más amplia. En cuarto

lugar, para algunos niveles moderadores, solo se disponía de un pequeño número de estimaciones del efecto, y algunos análisis proporcionaron hallazgos inconsistentes (p. ej., edad, duración de la intervención), que necesitan una mayor replicación.

Basándonos en toda la evidencia disponible hasta el momento, concluimos que PM+ y SbS son programas efectivos para reducir la angustia y promover una salud mental positiva en poblaciones expuestas a adversidades. Los efectos favorables de la intervención siguen siendo significativos durante los períodos de seguimiento a corto plazo. Los futuros metaanálisis de datos de participantes individuales⁶² pueden arrojar luz sobre los moderadores a nivel de participantes de los efectos de la intervención y ayudar a aclarar para quién son más eficaces PM+ y SbS. Si nuevas investigaciones respaldan la rentabilidad de PM+ y SbS, y su idoneidad en programas de atención escalonada, ambas intervenciones de la OMS pueden contribuir a reducir las consecuencias negativas para la salud mental de las crisis globales actuales y futuras.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda de F. Maixner, K. Stewens, I. Weber y D. Wild en la preparación de esta revisión sistemática. Además, agradecemos a todos los autores de los estudios primarios que proporcionaron información adicional sobre sus ensayos. S.K. Schäfer y L.M. Thomas contribuyeron a partes iguales en este trabajo. Puede consultar la información complementaria sobre este estudio en <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/4Q53C>.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations High Commissioner for Refugees. Global trends report 2021. www.unhcr.org.
2. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *Lancet* 2022;400:1619-54.
3. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, 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.
4. World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.
5. World Health Organization. Scalable psychological interventions for people in communities affected by adversity. Geneva: World Health Organization, 2017.
6. Dawson KS, Bryant RA, Harper M et al. Problem Management Plus (PM+): a WHO transdiagnostic psychological intervention for common mental health problems. *World Psychiatry* 2015;14:354-7.
7. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
8. World Health Organization. Problem Management Plus (PM+): individual psychological help for adults impaired by distress in communities exposed to adversity. Geneva: World Health Organization, 2018.
9. Carswell K, Harper-Shehadeh M, Watts S et al. Step-by-Step: a new WHO digital mental health intervention for depression. *Mhealth* 2018;4:34.
10. de Graaff AM, Cuijpers P, McDaid D et al. Peer-provided Problem Management Plus (PM+) for adult Syrian refugees: a pilot randomised controlled trial on effectiveness and cost-effectiveness. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e162.
11. Khan M, Hamdani S, Chiumento A et al. Evaluating feasibility and acceptability of a group WHO trans-diagnostic intervention for women with common mental disorders in rural Pakistan: a cluster randomised controlled feasibility trial. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;28:77-87.
12. Sangraula M, Turner EL, Luitel NP et al. Feasibility of Group Problem Management Plus (PM+) to improve mental health and functioning of adults in earth-quake-affected communities in Nepal. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e130.
13. Bryant RA, Dawson KS, Keyan D et al. Effectiveness of a videoconferencing-delivered psychological intervention for mental health problems

- during COVID-19: a proof-of-concept randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2022;91:63-72.
14. Sijbrandij M, Acarturk C, Bird M et al. Strengthening mental health care systems for Syrian refugees in Europe and the Middle East: integrating scalable psychological interventions in eight countries. *Eur J Psychotraumatol* 2017;8:1388102.
 15. Akhtar A, Koyiet P, Rahman A et al. Residual posttraumatic stress disorder symptoms after provision of brief behavioral intervention in low- and middle-income countries: an individual-patient data meta-analysis. *Depress Anxiety* 2022;39:71-82.
 16. Higgins J, Thomas J, Chandler J et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3. www.training.cochrane.org/handbook.
 17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
 18. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S et al. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Health Info Libr J* 2019;36:264-77.
 19. STRENGTHS project. Publications from the STRENGTHS project. <http://strengths-project.eu/en/resources/publications>.
 20. Fuhr DC, Bogdanov S, Tol WA et al. Problem Management Plus and Alcohol (PM+A): a new intervention to address alcohol misuse and psychological distress among conflict-affected populations. *Intervention* 2021;19:141-3.
 21. Alokkan Sever C, Cuijpers P, Mittendorfer-Rutz E et al. Feasibility and acceptability of Problem Management Plus with Emotional Processing (PM+EP) for refugee youth living in the Netherlands: study protocol. *Eur J Psychotraumatol* 2021;12:1947003.
 22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z et al. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5:210.
 23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
 24. Egger M, Smith GD, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 25. Pustejovsky J. [R-meta] Assessing publication bias from multilevel modelling. <https://stat.ethz.ch/pipermail/r-sig-meta-analysis/2018-February/000615.html>.
 26. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. www.R-project.org.
 27. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw* 2010;36:1-48.
 28. Pustejovsky J, Pustejovsky MJ. Package 'clubSandwich'. <https://cran.r-project.org/web/packages/clubSandwich/clubSandwich.pdf>.
 29. Nagashima K, Noma H, Furukawa TA. Prediction intervals for random-effects meta-analysis: a confidence distribution approach. *Stat Methods Med Res* 2019;28:1689-702.
 30. Berkey CS, Hoaglin DC, Antczak-Bouckoms A et al. Meta-analysis of multiple outcomes by regression with random effects. *Stat Med* 1998;17:2537-50.
 31. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA et al. *Doing meta-analysis with R: a hands-on guide*. London: Chapman & Hall/CRC Press, 2021.
 32. Cochran WG. Some methods for strengthening the common X2 tests. *Biometrics* 1954;10:417-51.
 33. Schünemann HJ, Higgins JP, Vist GE et al. Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J et al (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3. www.training.cochrane.org/handbook.
 34. Acarturk C, Uygun E, Ilkürsün Z et al. Group problem management plus (PM+) to decrease psychological distress among Syrian refugees in Turkey: a pilot randomised controlled trial. *BMC Psychiatry* 2022;22:8.
 35. Akhtar A, Giardinelli L, Bawaneh A et al. Feasibility trial of a scalable trans-diagnostic group psychological intervention for Syrians residing in a refugee camp. *Eur J Psychotraumatol* 2021;12:1932295.
 36. Bryant R, Schafer A, Dawson K et al. Effectiveness of a brief behavioural intervention on psychological distress among women with a history of gender-based violence in urban Kenya: a randomised clinical trial. *PLoS Med* 2017;14:e1002371.
 37. Bryant RA, Bawaneh A, Awad 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.
 38. Bryant RA, Bawaneh A, Awad M et al. Effectiveness of a brief group behavioral intervention for common mental disorders in Syrian refugees in Jordan: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2022;19:e1003949.
 39. Cuijpers P, Heim E, Jinane Ramia A et al. Guided digital health intervention for depression in Lebanon: randomised trial. *Evid Based Ment Health* 2022;25:e34.
 40. Cuijpers P, Heim E, Ramia JA et al. Effects of a WHO-guided digital health intervention for depression in Syrian refugees in Lebanon: a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2022;19:e1004025.
 41. Dawson K, Schafer A, Anjuri D et al. Feasibility trial of a scalable psychological intervention for women affected by urban adversity and gender-based violence in Nairobi. *BMC Psychiatry* 2016;16:410.
 42. de Graaff AM, Cuijpers P, Twisk JWR et al. Peer-provided psychological intervention for Syrian refugees: results of a randomised controlled trial on the effectiveness of Problem Management Plus. *BMJ Ment Health* 2023;26:e300637.
 43. Dowrick C, Rosala-Hallas A, Rawlinson R et al. The Problem Management Plus psychosocial intervention for distressed and functionally impaired asylum seekers and refugees: the PROSPER feasibility RCT. Southampton: National Institute for Health and Care Research, 2022.
 44. Hamdani S, Huma Z, Masood A et al. Effect of adding a psychological intervention to routine care of common mental disorders in a specialized mental healthcare facility in Pakistan: a randomized controlled trial. *Int J Ment Health Syst* 2021;15:11.
 45. Heim E, Ramia JA, Hana RA et al. Step-by-step: feasibility randomised controlled trial of a mobile-based intervention for depression among populations affected by adversity in Lebanon. *Internet Interv* 2021;24:100380.
 46. Jordans M, Kohrt B, Sangraula M et al. Effectiveness of Group Problem Management Plus, a brief psychological intervention for adults affected by humanitarian disasters in Nepal: a cluster randomized controlled trial. *PLoS Med* 2021;18:e1003621.
 47. Knefel M, Kantor V, Weindl D et al. Mental health professionals' perspective on a brief transdiagnostic psychological intervention for Afghan asylum seekers and refugees. *Eur J Psychotraumatol* 2022;13:2068913.
 48. Nyongesa MK, Mwangome E, Mwangi P et al. Adaptation, acceptability and feasibility of Problem Management Plus (PM+) intervention to promote the mental health of young people living with HIV in Kenya: formative mixed-methods research. *BJPsych Open* 2022;8:e161.
 49. Perera C, Aldamman K, Hansen M et al. A brief psychological intervention for improving the mental health of Venezuelan migrants and refugees: a mixed-methods study. *SSM - Mental Health* 2022;2:100109.
 50. Rahman A, Hamdani S, Awan N et al. Effect of a multicomponent behavioral intervention in adults impaired by psychological distress in a conflict-affected area of Pakistan: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:2609-17.
 51. Rahman A, Khan MN, Hamdani SU et al. Effectiveness of a brief group psychological intervention for women in a post-conflict setting in Pakistan: a single-blind, cluster, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1733-44.
 52. Spaaij J, Kiselev N, Berger C et al. Feasibility and acceptability of Problem Management Plus (PM+) among Syrian refugees and asylum seekers in Switzerland: a mixed-method pilot randomized controlled trial. *Eur J Psychotraumatol* 2022;13:2002027.
 53. Zhang H, Zhang D, Lin H et al. Problem Management Plus in the treatment of mental disorders in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer* 2020;28:4721-7.
 54. Hamdani S, Huma Z, Rahman A et al. Cost-effectiveness of WHO Problem Management Plus for adults with mood and anxiety disorders in a post-conflict area of Pakistan: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2020;217:623-9.
 55. Schäfer SK, Kunzler AM, Lindner S et al. Transdiagnostic psychosocial interventions to promote mental health in forcibly displaced persons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatol* 2023;14:2196762.
 56. Ehlers A, Hackmann A, Michael T. Intrusive re-experiencing in post-traumatic stress disorder: phenomenology, theory, and therapy. *Memory* 2004;12:403-15.
 57. Vaillant GE. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry* 2012;11:93-9.
 58. Silove D. Challenges to mental health services for refugees: a global perspective. *World Psychiatry* 2021;20:131-2.
 59. Silove D, Ventevogel P. Living through interminable adversity: the mental health of the Afghan people. *World Psychiatry* 2022;21:55-6.
 60. Fuhr DC, Acarturk C, Uygun E et al. Pathways towards scaling up Problem Management Plus in Turkey: a theory of change workshop. *Conf Health* 2020;14:22.
 61. Mediavilla R, McGreevy KR, Felez-Nobrega M et al. Effectiveness of a stepped-care programme of internet-based psychological interventions for healthcare workers with psychological distress: study protocol for the RESPOND healthcare workers randomised controlled trial. *Digit Health* 2022;8:20552076221129084.
 62. de Graaff AM, Cuijpers P, Acarturk C et al. Scalable psychological interventions for Syrian refugees in Europe and the Middle East: STRENGTHS study protocol for a prospective individual participant data meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12:e058101.

DOI:10.1002/wps.21129

Experiencias adversas en la infancia: un metaanálisis de prevalencia y moderadores en medio millón de adultos en 206 estudios

Sheri Madigan^{1,2}, Audrey-Ann Deneault^{1,2}, Nicole Racine³, Julianna Park¹, Raela Thiemann¹, Jenney Zhu^{1,2}, Gina Dimitropoulos^{2,4}, Tyler Williamson^{2,6}, Pasco Fearon⁵, Jude Mary Cénat³, Sheila McDonald⁷, Chloe Devereux¹, Ross D. Neville⁸

¹Department of Psychology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ²Alberta Children's Hospital Research Institute, Calgary, AB, Canada; ³School of Psychology, Faculty of Social Sciences, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ⁴Faculty of Social Work, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ⁵Centre for Family Research, Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, UK; ⁶Department of Community Health Sciences, Cummings School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ⁷Department of Paediatrics, Cummings School of Medicine, University of Calgary, Calgary, AB, Canada; ⁸School of Public Health, Physiotherapy and Sports Science, University College Dublin, Dublin, Ireland

La exposición a experiencias adversas en la infancia (ACE), incluidos los malos tratos y la disfunción familiar, es uno de los principales factores que contribuyen a la carga mundial de enfermedad y discapacidad. Dado que en los últimos 25 años ha surgido una gran cantidad de bibliografía internacional sobre ACE, resulta oportuno sintetizar ahora la evidencia disponible para estimar la prevalencia global de ACE y, mediante una serie de análisis de los moderadores, determinar qué poblaciones presentan mayor riesgo. Se realizaron búsquedas de estudios publicados entre el 1 de enero de 1998 y el 5 de agosto de 2021 en Medline, PsycINFO y Embase. Los criterios de inclusión de los estudios fueron utilizar el Cuestionario ACE de 8 o 10 ítems (± 2 ítems), informar sobre la prevalencia de ACE en muestras poblacionales de adultos y estar publicados en inglés. El protocolo de revisión se registró en PROSPERO (CRD42022348429). En total se incluyeron 206 estudios (208 estimaciones de muestras) de 22 países, con 546.458 participantes adultos. La prevalencia agrupada de los cinco niveles de ACE fue: 39,9% (IC 95%: 29,8-49,2) para ausencia de ACE; 22,4% (IC 95%: 14,1-30,6) para una ACE; 13,0% (IC 95%: 6,5-19,8) para dos ACE; 8,7% (IC 95%: 3,4-14,5) para tres ACE; y 16,1% (IC 95%: 8,9-23,5) para cuatro o más ACE. En los análisis de moderación posteriores, había datos sólidos de que la prevalencia de 4+ ACE era mayor en las poblaciones con antecedentes de un trastorno de salud mental (47,5%; IC 95%: 34,4-60,7) y con abuso de sustancias o adicción (55,2%; IC 95%: 45,5-64,8), así como en individuos de hogares con bajos ingresos (40,5%; IC 95%: 32,9-48,4) e individuos sin hogar (59,7%; IC 95%: 56,8-62,4). También hubo evidencia fehaciente de que la prevalencia de las 4+ ACE era mayor en los grupos raciales y étnicos minoritarios, sobre todo al comparar las estimaciones del estudio en las poblaciones que se identificaban como indígenas o nativos americanos (40,8%; IC 95%: 23,1-59,8) con las que se identificaban como blancos (12,1%; IC 95%: 10,2-14,2) y asiáticos (5,6%; IC 95%: 2,4-10,2). Por lo tanto, las ACE son frecuentes en la población general, pero existen disparidades en su prevalencia. Se encuentran entre los principales antecedentes que amenazan el bienestar individual y, como tal, constituyen un apremiante problema social a nivel global. Se necesitan tanto estrategias de prevención como intervenciones posteriores para reducir la prevalencia y mitigar la gravedad de los efectos de las ACE y reducir así sus consecuencias nocivas para la salud de las futuras generaciones.

Palabras clave: Experiencias adversas en la infancia, problemas de salud mental, abuso de sustancias, hogares con bajos ingresos, personas sin hogar, minorías raciales y étnicas.

(Madigan S, Deneault AA, Racine N, Park J, Thiemann R, Zhu J, et al. Adverse childhood experiences: a meta-analysis of prevalence and moderators among half a million adults in 206 studies. *World Psychiatry* 2023;22:463–471)

La investigación sobre el impacto del maltrato infantil abarca más de medio siglo. Sin embargo, la publicación hace 25 años del Cuestionario de Experiencias Adversas en la Infancia (ACE, por sus siglas en inglés)¹ –diseñado para documentar la exposición a adversidades graves y estresantes relacionadas con el maltrato y la disfunción del hogar experimentadas antes de los 18 años– impulsó un considerable conjunto de investigaciones en este campo.

La investigación ha demostrado que las ACE tienen efectos en cascada a lo largo de la vida sobre los comportamientos perjudiciales para la salud (p. ej., consumo prematuro de sustancias, tabaquismo), salud mental (p. ej., depresión, ansiedad), salud física (p. ej., enfermedades cardiovasculares, obesidad, cáncer) y funcionamiento relacional (p. ej., violencia en la pareja)². A menudo resulta evidente una asociación dosis-respuesta: a medida que aumenta el número de ACE, también lo hacen las tasas de los diversos resultados desfavorables.

Por tanto, se cree que, a través de diversos mecanismos (p. ej., alteraciones del neurodesarrollo, cambios epigenéticos y reprogramación de los sistemas reguladores del estrés), la exposición a las ACE aumenta el riesgo de problemas cognitivos, enfermedades de por vida y mortalidad prematura, trastornos psicopatológicos y problemas sociales en la edad adulta.

Además del coste individual de las ACE, la evidencia existente también vincula costes financieros sustanciales a dicha adversidad en la infancia. Los costes incluyen la pérdida de oportunidades económicas y de productividad en los individuos afectados por ACE y sus familias, los costes legales y judiciales asociados con delitos penales, así como los sustanciales costes médicos de por vida asociados a la atención de enfermedades crónicas y discapacidad. Se ha calculado que los costes financieros atribuibles a las ACE representan una media del 3% y hasta el 6% del producto interior bruto anual de un país³.

En consecuencia, las ACE han sido identificadas por organismos e instituciones sanitarias de todo el mundo como uno de los principales antecedentes que amenazan el bienestar individual y un problema social urgente³.

El Cuestionario ACE pregunta a los encuestados si experimentaron alguno de los siguientes acontecimientos antes de los 18 años: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligencia física o emocional, crecer en un hogar en el que uno o ambos progenitores estaban afectados por enfermedad mental o abuso de sustancias, estaban encarcelados o separados, y/o eran perpetradores o víctimas de violencia doméstica. Las adversidades que figuraban en la versión original de 8 ítems del cuestionario incluían abuso físico, abuso

sexual, abuso emocional, consumo de sustancias por los padres, encarcelamiento de los padres, problemas de salud mental de los padres y exposición a violencia doméstica. En 2001, se publicó una versión ampliada de 10 ítems que incluía dos categorías adicionales: negligencia física/emocional y divorcio/separación de los padres. Por lo demás, el cuestionario se ha mantenido notablemente consistente desde su introducción. Esta consistencia es fundamental, ya que permite el desarrollo de una base de evidencia coherente, la replicación válida a través del tiempo y contextos geográficos, así como las comparaciones entre grupos con diferentes características sociodemográficas, económicas y médico-clínicas, así como perfiles de riesgo.

En 2018, Merrick et al⁴ publicaron el mayor estudio sobre ACE realizado hasta la fecha (N=248.934), basado en una encuesta telefónica representativa de una muestra de EEUU, que informaba de una prevalencia de 38,5% de personas sin ACE, 23,5% que tenían una ACE, 13,4% que tenían dos ACE, 8,8% con tres ACE, y 15,8% con cuatro o más ACE. Las investigaciones también muestran que la prevalencia de ACE es mayor en muestras de individuos en contextos social y/o económicamente desfavorecidos, incluidos grupos que experimentan marginación⁵⁻⁷. Por ejemplo, en un metaanálisis sobre la prevalencia de ACE en individuos sin hogar, una media del 53,9% declaró tener 4 o más ACE⁸.

Por lo que sabemos, no existe ninguna revisión sistemática ni metaanálisis sobre la prevalencia de ACE en la población general a nivel mundial y, hasta la fecha, se han realizado pocos análisis cruzados de moderación que examinen si la prevalencia de ACE difiere en función de las características o perfiles raciales o étnicos, de género, sociodemográficos y económicos, o entre regiones geográficas⁵⁻⁷.

Con la adopción generalizada del Cuestionario ACE en la investigación en salud pública, y teniendo en cuenta el coste individual, social y económico de las ACE, es oportuno sintetizar la literatura para establecer un estudio cruzado y una distribución multinacional de estas experiencias. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se reconocen como recursos importantes para fundamentar la toma de decisiones en salud pública y en la práctica clínica, porque resumen y cuantifican la evidencia existente en múltiples estudios, a menudo heterogéneos.

Los objetivos de la presente revisión sistemática y metaanálisis eran estimar la distribución de ACE en muestras de adultos; las diferencias geográficas en la distribución de ACE; y las diferencias en la distribución de ACE en muestras con diferentes características individuales, sociales, demográficas, económicas y clínicas.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se buscaron estudios publicados entre el 1 de enero de 1998 y el 5 de agosto de 2021 en Medline, Embase y PsycINFO. Se buscaron campos de palabras de texto con la frase “experiencia o acontecimiento adverso en la infancia”, así como el acrónimo “ACE”. Se utilizaron símbolos de truncamiento y operadores de adyacencia para captar las variaciones en la redacción. No se aplicaron restricciones de idioma (ver también información complementaria).

Este estudio siguió las directrices PRISMA⁹. El protocolo fue registrado en PROSPERO (CRD42022348429).

Criterios de selección

Todos los títulos y resúmenes fueron codificados dos veces de forma independiente por cinco codificadores en Covidence de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: utilizar el Cuestionario ACE de 8 o 10 ítems (± 2 ítems), informar sobre la prevalencia de ACE en muestras de población de adultos y estar publicados en inglés. Se excluyeron los estudios si el Cuestionario ACE tenía < 6 o > 12 ítems.

Los artículos a texto completo fueron revisados por dos codificadores independientes (probabilidad de acuerdo: 84%). Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Extracción de datos

Se aplicó un protocolo estandarizado para extraer las siguientes características del estudio y de la muestra: autores y fecha de publicación, país en que se tomaron las muestras de los participantes, método de recogida de datos, tamaño de la muestra, recuentos para cada categoría de ACE, edad media o mediana, proporción de mujeres y de personas pertenecientes a minorías raciales o étnicas, perfil socioeconómico (categorizado como nivel bajo, mixto o medio-alto de ingresos familiares), características sociodemográficas y relacionadas con la salud (p. ej., si la muestra incluía personas sin hogar o con antecedentes de problemas de salud mental o de delincuencia o criminalidad), y otras características metodológicas y de diseño del estudio para evaluar su calidad (ver también información complementaria).

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos codificadores entrenados. Se seleccionó al azar el 20% de los estudios para estimar la fiabilidad entre los codificadores; el acuerdo entre codificadores fue del 95%. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Evaluación de la calidad del estudio

La calidad del estudio se evaluó mediante una versión adaptada de la Herramienta de Evaluación de Calidad para Estudios Observacionales de Cohortes y Transversales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH)¹⁰. Dos codificadores evaluaron la calidad de todos los estudios (ver también información complementaria). El acuerdo entre codificadores fue del 81%. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Preparación y análisis de datos

Las proporciones de prevalencia para cada uno de los cinco niveles de ACE (0, 1, 2, 3, 4+) se calcularon dividiendo el recuento de la muestra para la categoría dada de ACE entre el tamaño total de la muestra del estudio. A fin de estabilizar las varianzas para ponderar adecuadamente las proporciones de prevalencia en los extremos del rango (p. ej., cuando había un recuento de 0 para una categoría dada de ACE), aplicamos la transformación de doble arcoseno de Freeman-Tukey a cada una de las estimaciones y errores estándar del estudio antes de realizar el metaanálisis¹¹.

Para estimar las proporciones de prevalencia de cada uno de los cinco niveles de ACE, se realizó un único metaanálisis de prevalencia multicategoría en MetaXL (versión 5.3)¹². Se utilizó la

inversa de la media de las varianzas de los cinco niveles de ACE para ponderar el metaanálisis, y se estimó y evaluó la heterogeneidad entre estudios mediante la estadística tau (τ), que representa la diferencia media en la proporción de prevalencia entre estudios¹³.

Se realizaron otros análisis de subgrupos y moderadores utilizando el comando “regress” de Stata (versión 17), en el que se aplicaron las varianzas de error robustas (es decir, Huber-Eicker-White-sandwich)¹². El análisis de subgrupos de moderadores categóricos se llevó a cabo calculando la proporción de la prevalencia de una categoría determinada de ACE entre diferentes categorías del moderador (p. ej., prevalencia de 4+ ACE en muestras de personas indígenas dividida entre la prevalencia correspondiente para muestras de personas caucásicas o asiáticas). El análisis de los moderadores continuos se realizó calculando la proporción entre los valores por debajo (media: -1 desviación estándar, DE) y por encima (media: +1 DE) de la media para el moderador (p. ej., prevalencia de 4+ ACE en estudios con puntuaciones de calidad por encima de la media dividida entre la prevalencia correspondiente en estudios con puntuaciones de calidad por debajo de la media)¹⁴.

Las magnitudes de la relación que representan una asociación moderadora se interpretaron utilizando la siguiente escala para los aumentos en la proporción de prevalencia: leve: <1,11; pequeño: 1,11-1,43; moderado: 1,44-2,00; grande: >2,00. Los inversos de estos umbrales para interpretar los descensos fueron: leve: >0,90; pequeño: 0,90-0,70; moderado: 0,71-0,50; grande: <0,50. La elección de dichos umbrales se guió por la escala de magnitudes para evaluar la magnitud de efecto de un coeficiente de correlación ideado por Cohen¹⁵ (ver también información complementaria). Los umbrales para interpretar la magnitud de la heterogeneidad entre estudios (τ) fueron la raíz cuadrada de los umbrales para los aumentos de la proporción por encima¹⁶.

La incertidumbre del muestreo se expresó como intervalos de confianza (IC) del 95%, y se utilizó un enfoque de precisión de la estimación para evaluar el nivel de evidencia a favor o en contra de la magnitud de una asociación moderadora¹⁷⁻¹⁹. El grado de solapamiento del IC del 95% con valores leves y/o sustanciales (es decir, pequeños, moderados y grandes) se utilizó para evaluar el nivel de evidencia a favor o en contra de la magnitud¹⁸ (ver información complementaria). La precisión de la estimación se consideró inadecuada cuando el IC del 95% incluía tanto aumentos como disminuciones sustanciales (es decir, ratios <0,90 y >1,11)¹⁸.

Evaluación del sesgo de publicación, valores atípicos y casos influyentes

El sesgo de publicación se evaluó inspeccionando visualmente los gráficos en embudo de la prevalencia del doble arcoseno versus el error estándar de la proporción de prevalencia estimada del estudio para cada categoría de ACE¹². Se realizó un análisis secuencial “leave-one-out” (deja-uno-fuera) (es decir, recalcular las proporciones de prevalencia omitiendo la estimación de un estudio cada vez) para identificar los casos atípicos e influyentes²⁰.

RESULTADOS

La búsqueda identificó un total de 11.920 registros no duplicados, de los que se examinaron 4.656 artículos a texto completo para su inclusión. Doscientos seis estudios cumplieron todos los criterios

de inclusión (Figura 1), de los que se extrajeron 208 proporciones de prevalencia multicategoría para su uso en esta revisión.

Las características de los estudios incluidos se detallan en la información complementaria. En los 206 estudios estuvieron representados 546.458 adultos. Ciento setenta y dos estudios aportaron datos de Norteamérica (83,5%), 20 de Europa (9,7%), 6 de Asia (2,9%), 4 de Australia y Nueva Zelanda (1,9%), 2 de Sudamérica (1,0%), y uno de África (0,5%) y otro del Caribe (0,5%). La edad promedio de las muestras del estudio era de 33,9±11,7 años, y la proporción media de mujeres era del 35,5%. El perfil racial y étnico de la muestra de los estudios incluidos fue el siguiente (como algunos estudios permitían a los participantes indicar >1 categoría, los porcentajes no suman 100%): Blancos (58,3%), negros (26,1%), latinos (17,6%), asiáticos (13,3%), indígenas o nativos americanos (12,1%), mixtos (8,3%), otros sin especificar (11,1%). La puntuación media de la calidad del estudio fue de 7,4 (rango 3-11; ver también información complementaria).

La inspección de los gráficos en embudo solo reveló evidencia de sesgo de publicación para la categoría 0 ACE (ver información complementaria). El análisis de sensibilidad del sesgo (es decir, “leave-one-out”) reveló evidencia limitada de casos influyentes; por lo tanto, se conservaron todas las estimaciones de los estudios para el metaanálisis final y los análisis de moderación.

En la Tabla 1 se muestran las proporciones medias globales de prevalencia metaanalizadas para los cinco niveles de ACE, así como las proporciones medias de prevalencia previstas para las ACE en diferentes niveles de moderadores categóricos y continuos. Los correspondientes diagramas de bosque para cada categoría de ACE se muestran en las Figuras 2 (0 ACE) y 3 (4+ ACE) y en la información complementaria.

La prevalencia agrupada de los cinco niveles de ACE se obtuvo a partir de 208 muestras únicas de adultos y puede resumirse como sigue: 39,9% (IC 95%: 29,8-49,2) para ausencia de ACE; 22,4% (IC 95%: 14,1-30,6) para una ACE; 13,0% (IC 95%: 6,5-19,8) para dos ACE; 8,7% (IC 95%: 3,4-14,5) para tres ACE; y 16,1% (IC 95%: 8,9-23,5) para cuatro o más ACE.

La heterogeneidad entre estudios fue de magnitud moderada para la prevalencia de ninguna ACE (τ =24,3%; IC 95%: 21,9-27,2) y cuatro o más ACE (τ =23,4%; IC 95%: 21,1-26,2), mientras que fue de pequeña magnitud para la prevalencia de una ACE (τ =10,9%; IC 95%: 9,9-12,2), dos ACE (τ =7,8%; IC 95%: 7,1-8,7) y tres ACE (τ =9,5%; IC 95%: 8,6-10,6).

En la tabla 2 se muestran las relaciones de prevalencia de los cinco niveles de ACE entre los distintos valores de los moderadores categóricos y continuos. Había evidencia sólida de que la prevalencia de 4+ ACE era sustancialmente mayor en poblaciones de hogares con ingresos bajos vs. ingresos medios-altos (ratio: 1,21; IC 95%: 1,15-1,28); individuos sin hogar (ratio: 1,38; IC 95%: 1,35-1,41); y personas con antecedentes de enfermedad mental (ratio: 1,27; IC 95%: 1,17-1,39), o con abuso de sustancias o adicción (ratio: 1,34; IC 95%: 1,26-1,43). También había evidencia sólida de que la prevalencia de 0 ACE era sustancialmente inferior en personas procedentes de hogares con bajos ingresos (ratio: 0,85; IC 95%: 0,82-0,88), individuos sin hogar (ratio: 0,80; IC 95%: 0,78-0,82) y personas con antecedentes de trastorno mental (ratio: 0,82; IC 95%: 0,79-0,86), o con abuso de sustancias o adicción (ratio: 0,83; IC 95%: 0,80-0,86).

Hubo buena evidencia de que la prevalencia de 4+ ACE era mayor en los grupos minoritarios desde el punto de vista étnico-racial, sobre todo al comparar las estimaciones del estudio para personas que se identificaban como indígenas o nativos americanos

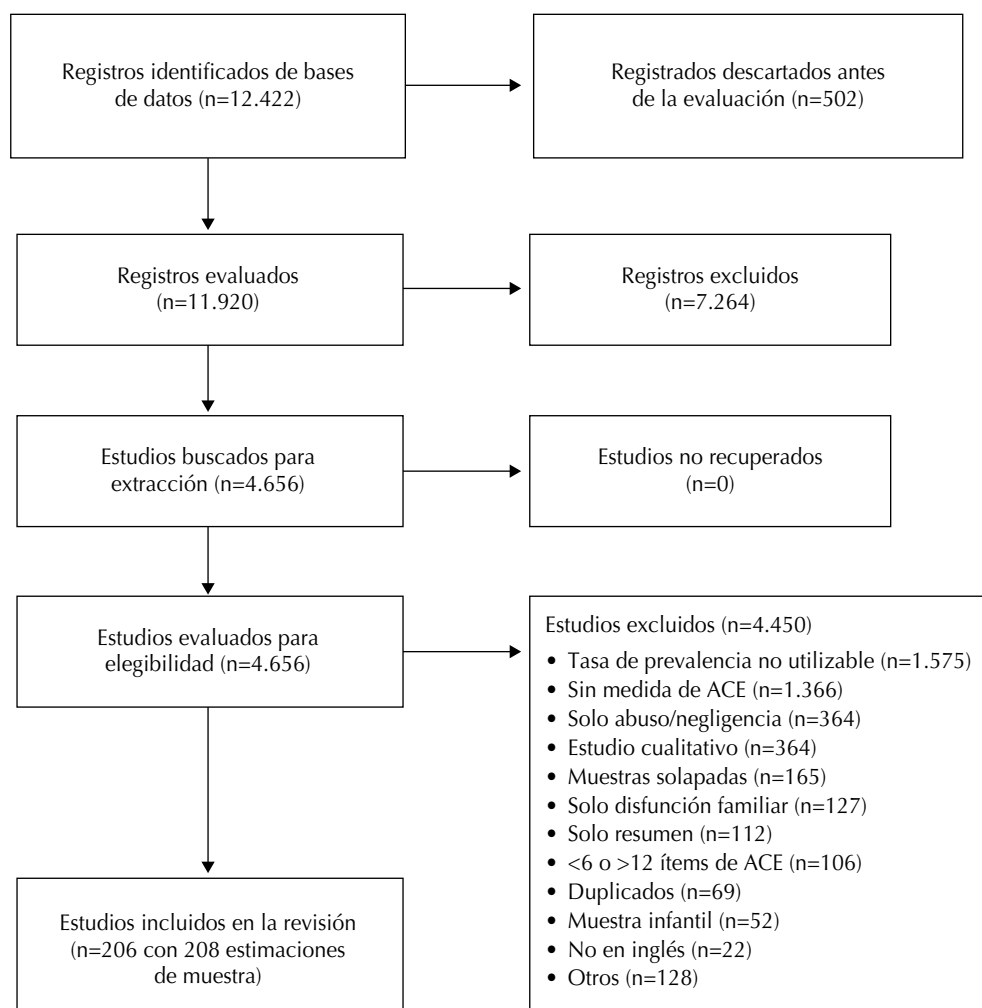


Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA. ACE, experiencias adversas en la infancia.

con las que se identificaban como blancos o asiáticos (ratio: 1,20; IC 95%: 1,05-1,37). También hubo evidencia convincente de que la prevalencia de 0 ACE fue menor en las muestras de personas implicadas en el sistema de justicia penal (ratio: 0,88; IC 95%: 0,80-0,96). Hubo alguna evidencia de que la prevalencia de 4+ ACE era mayor para personas latinas (*vs.* personas de ascendencia caucásica) y aquellas con antecedentes de delincuencia o criminalidad. Por último, había alguna evidencia de que la prevalencia de 0 ACE era mayor en hombres (*vs.* mujeres), y menor en las muestras de Europa en comparación con las de Norteamérica.

Había evidencia débil que sugería que la prevalencia de 0 o 4+ ACE difería entre los métodos de evaluación. Había fuerte evidencia de que las diferencias relacionadas con la edad y calidad del estudio en la prevalencia de cada categoría ACE eran solo leves.

DISCUSIÓN

En este metaanálisis de 206 estudios (208 estimaciones de prevalencia), que representan a 546.458 participantes adultos de 22 países, la prevalencia de las ACE fue de 39,9% para ninguna ACE, 22,4% para una ACE, 13,0% para dos ACE, 8,7% para tres ACE

y 16,1% para cuatro o más ACE. Así, seis de cada diez adultos declaran haber experimentado al menos una ACE, y uno de cada seis declara haber estado expuesto a cuatro o más ACE antes de los 18 años.

Aunque estos datos sugieren que las ACE son frecuentes, también encontramos disparidades considerables entre la población. En concreto, había fuerte evidencia de diferencias en la prevalencia de 4+ ACE en muestras con distintos perfiles sociodemográficos, económicos y relacionados con la salud (en particular, características raciales o étnicas, ingresos familiares y antecedentes de problemas de salud mental o abuso de sustancias/adicción).

La exposición a las ACE puede provocar una activación intensa y prolongada de la respuesta al estrés, que puede afectar al desarrollo cerebral, así como al funcionamiento cognitivo, social y emocional en la infancia. Puede producirse entonces la adopción de conductas de riesgo, como el abuso de sustancias, lo que puede agravar los problemas de salud en etapas posteriores de la vida (p. ej., enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hepáticas y respiratorias; cáncer, hipertensión, diabetes), y conducir a una muerte prematura. Además, la investigación sugiere que las ACE pueden “meterse bajo la piel” y transmitirse a la siguiente generación, perpetuando así los ciclos intergeneracionales de riesgo²¹.

Tabla 1 Prevalencia de los cinco niveles de experiencias adversas en la infancia (ACE)

Moderadores	n	Prevalencia, % (IC 95%)				
		0 ACE	1 ACE	2 ACE	3 ACE	4+ ACE
Media global al nacer	208	39,9 (29,8-49,2)	22,4 (14,1-30,6)	13,0 (6,5-19,8)	8,7 (3,4-14,5)	16,1 (8,9-23,5)
Género en el nacimiento						
Mujer	190	34,6 (29,7-39,8)	23,6 (21,5-25,8)	14,1 (12,8-15,5)	9,1 (8,1-10,2)	17,5 (14,7-20,6)
Hombre	163	45,1 (34,5-56,6)	20,3 (16,0-25,0)	11,2 (8,5-14,3)	7,8 (6,0-9,7)	14,3 (12,0-16,6)
Edad						
Inferior a la media (media -1 DE)	170	33,4 (27,5-39,6)	21,2 (19,6-22,9)	14,1 (13,2-15,1)	10,5 (8,6-12,6)	18,1 (13,3-23,5)
Superior a la media (media +1 DE)	170	38,0 (35,1-40,9)	23,1 (21,9-24,3)	13,2 (12,3-14,2)	9,5 (8,4-10,6)	14,9 (12,3-17,7)
Región						
Norteamérica	173	38,7 (34,9-42,6)	21,8 (19,6-24,1)	12,8 (11,6-14,1)	8,7 (8,0-9,4)	16,9 (15,4-18,6)
Europa	21	46,7 (39,9-53,7)	25,4 (22,4-28,5)	12,0 (10,3-13,7)	7,2 (4,5-10,6)	5,6 (2,9-9,0)
Otra	14	43,7 (23,2-62,7)	23,2 (7,1-40,5)	13,6 (1,5-28,3)	8,2 (0,0-20,6)	11,3 (0,5-25,2)
Grupo racial-étnico						
Blancos	149	43,4 (38,7-48,0)	23,7 (21,3-26,1)	13,2 (11,9-14,5)	8,1 (7,3-9,1)	12,1 (10,2-14,2)
Negros	112	33,2 (25,7-41,1)	20,3 (17,5-23,3)	13,3 (11,2-15,7)	9,3 (7,2-11,6)	21,5 (16,2-27,5)
Latinos	113	28,6 (21,6-36,2)	20,3 (17,0-23,8)	13,3 (11,5-15,3)	10,7 (9,0-12,6)	25,6 (20,7-30,8)
Asiáticos	73	51,3 (43,0-59,6)	24,7 (22,3-27,3)	11,1 (8,3-14,2)	6,5 (4,7-8,5)	5,6 (2,4-10,2)
Indígenas/nativos americanos	61	20,6 (10,7-32,7)	11,3 (4,5-20,8)	13,3 (9,6-17,7)	12,9 (8,7-17,9)	40,8 (23,1-59,8)
Cualquier grupo minoritario	148	31,2 (22,8-40,3)	18,5 (15,4-22,0)	12,2 (10,1-14,5)	9,60 (7,7-11,7)	26,6 (21,0-32,6)
Ingresos del hogar						
Bajos	32	17,4 (13,3-21,9)	15,7 (12,6-19,0)	13,3 (11,9-14,7)	11,3 (9,9-12,8)	40,5 (32,9-48,4)
Medios/altos	15	38,2 (37,6-38,8)	23,4 (23,1-23,7)	13,4 (13,4-13,4)	8,9 (8,8-9,0)	16,0 (15,4-16,7)
Variables sociodemográficas y relacionadas con la salud						
Indigencia	7	11,6 (10,2-13,1)	9,1 (7,8-10,5)	10,0 (9,3-10,8)	9,6 (8,0-11,2)	59,7 (56,8-62,4)
Abuso/adicción de sustancias	11	15,8 (13,5-18,3)	13,0 (11,4-14,8)	12,7 (1,6-13,7)	11,1 (10,1-12,1)	55,2 (45,5-64,8)
Historial de delitos/criminalidad	13	22,1 (12,5-33,5)	19,7 (14,6-25,4)	13,3 (11,9-14,7)	10,2 (8,4-12,1)	31,8 (17,0-48,8)
Antecedentes de trastorno mental	10	15,0 (11,0-19,4)	12,6 (8,4-17,5)	12,2 (9,4-15,3)	11,0 (10,0-12,0)	47,5 (34,4-60,7)
Método de evaluación						
Cuestionario	186	39,9 (35,8-43,1)	22,1 (20,1-24,1)	12,8 (11,7-14,0)	8,6 (7,9-9,2)	15,8 (14,5-17,1)
Otros métodos	15	34,3 (21,2-48,7)	20,5 (18,2-23,0)	13,1 (11,0-15,3)	9,5 (7,1-12,2)	19,8 (11,1-30,2)
Calidad del estudio						
Inferior a la media (media: -1 DE)	208	38,5 (37,1-39,9)	22,9 (21,7-24,1)	13,1 (12,4-13,7)	8,6 (8,2-9,1)	16,3 (15,1-17,6)
Superior a la media (media: +1 DE)	208	40,5 (34,0-47,2)	21,0 (18,2-24,1)	12,4 (10,6-14,4)	8,5 (7,2-9,8)	15,3 (12,8-17,9)

Sin embargo, la aparición de ACE no predice necesariamente resultados problemáticos para todas las víctimas, especialmente si experimentan relaciones seguras, estables y enriquecedoras en el ámbito familiar o comunitario²². Por ejemplo, se ha demostrado que la eficacia colectiva del vecindario modera la asociación entre ACE y la discordia conyugal, donde los individuos con puntuaciones ACE altas tenían niveles más bajos de discordia conyugal cuando estaban expuestos a altos niveles de cohesión y apoyo social vecinal²³. Así pues, los factores de protección pueden reducir o incluso contrarrestar las consecuencias de las ACE.

Nuestro análisis de moderación demostró que la prevalencia de 4+ ACE era mayor en individuos con antecedentes de trastorno mental, y con abuso de sustancias o adicción. Por ejemplo,

encontramos que el 55,2% de individuos con abuso de sustancias o adicción tenía 4+ ACE, mientras que la prevalencia de 4+ ACE en la población general era de 16,1%. La asociación entre ACE y el consumo de sustancias de riesgo o la adicción puede estar mediada por la desregulación emocional²⁴. Además, el abuso de sustancias y la adicción son mecanismos conductuales conocidos por los que las ACE precipitan la implicación en el sistema de justicia penal²⁵. En general, existen vías directas e indirectas por las que la adversidad temprana puede contribuir a la salud mental y a los retos sociales en la edad adulta. Es fundamental realizar más investigaciones centradas en estas vías de desarrollo para identificar oportunidades de intervención que conduzcan a resultados mejores de lo esperado.

	% 0 ACE (IC del 95%)
Media global	39,9 (29,8-49,2)
Género al nacimiento	
Femenino	34,6 (29,7-39,8)
Masculino	45,1 (34,5-56,6)
Edad	
Inferior a la media	33,4 (27,5-39,6)
Superior a la media	38,0 (35,1-40,9)
Región	
Norteamérica	38,7 (34,9-42,6)
Europa	46,7 (39,9-53,7)
Otra	43,7 (23,2-62,7)
Grupo racial/étnico	
Blancos	43,4 (38,7-48,0)
Negros	33,2 (25,7-41,4)
Latinos	28,6 (21,6-35,2)
Asiáticos	51,3 (43,0-59,6)
Indígenas/Nativos americanos	20,6 (10,7-32,7)
Grupo minoritario	31,2 (22,7-40,3)
Ingresos del hogar	
Bajos	17,4 (13,3-21,9)
Medios/altos	38,2 (37,6-38,8)
Afectados por:	
Indigencia	11,6 (10,2-13,1)
Abuso de sustancias/adicción	15,8 (13,5-18,3)
Antecedentes de:	
Delincuencia/criminalidad	22,1 (12,5-33,5)
Enfermedad mental	15,0 (11,0-19,4)
Método de evaluación	
Cuestionario	39,9 (35,8-43,1)
Otros métodos	34,3 (21,2-48,7)
Calidad del estudio	
Por debajo de la media	38,5 (37,1-39,9)
Por encima de la media	40,5 (34,0-47,2)

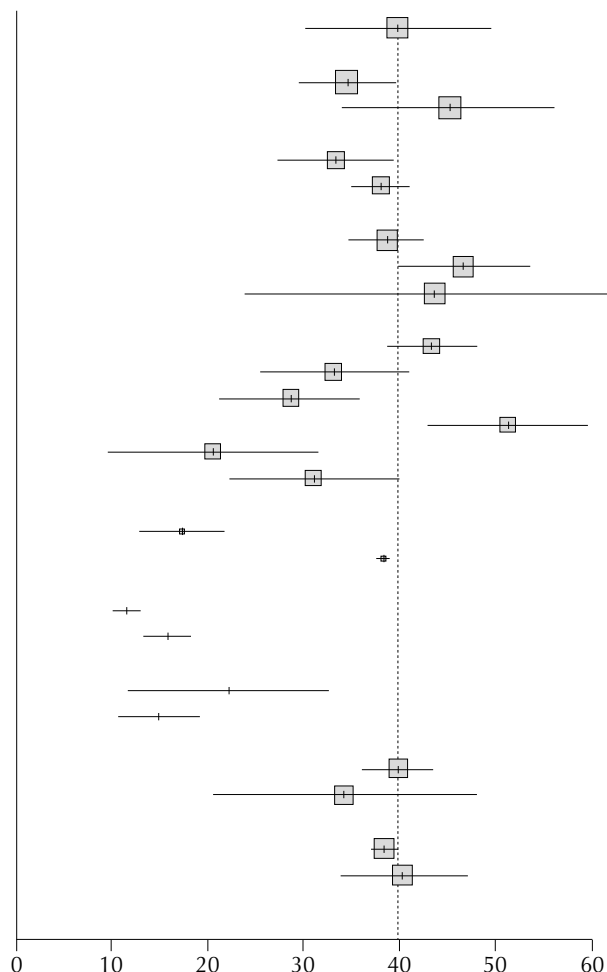


Figura 2 Diagrama de bosque de la prevalencia de ausencia de experiencia adversa en la infancia (ACE). Se muestra la prevalencia media global de 0 ACE junto a la prevalencia media de 0 ACE para diferentes niveles de moderadores categóricos, y por debajo y por encima de los valores medios para los moderadores continuos. Las barras de error representan IC del 95%.

Nuestro análisis de moderación también mostró que la prevalencia de 4+ ACE fue mayor en las muestras de personas sin hogar (59,7%), lo que concuerda con los hallazgos recientes de Liu et al⁸. Además, por término medio, la prevalencia de 4+ ACE en muestras de personas blancas fue de 12,1%, mientras que la prevalencia correspondiente para muestras de personas de raza negra (21,5%), latinos (25,6%) e indígenas/nativos americanos (40,8%) fue sustancialmente mayor. Más allá de las ACE, los grupos minoritarios de los países occidentales también han experimentado desigualdades históricas, estructurales y económicas, opresión, discriminación y pobreza, que podrían perpetuar las ACE e iniciar ciclos intergeneracionales de adversidad⁷. Las investigaciones futuras deberían centrarse en estas disparidades en las ACE, que podrían aportar una valiosa perspectiva sobre la salud de la población.

La consistencia de la instrumentación en la medición de ACE fue un requisito y constituye un punto fuerte de esta revisión sistemática y metaanálisis. Dicha coherencia sustentaba una síntesis cuantitativa válida y una estimación sólida de la prevalencia de ACE en muchos estudios, además de un extenso conjunto de análisis de moderación. Sin embargo, para garantizar la coherencia, solo

se incluyeron en nuestro análisis los estudios en los que se utilizó el Cuestionario ACE de 8 o 10 ítems (± 2 ítems). Aunque la gran mayoría de los estudios sobre ACE emplearon estas dos versiones, excluir los estudios que utilizaron versiones de <6 o >12 ítems era metodológicamente necesario, pero sigue siendo una limitación de esta revisión sistemática.

Cabría mencionar otras limitaciones relacionadas con la representatividad. Aunque los estudios incluidos procedían de 22 países de todos los continentes, la mayoría eran de Norteamérica y Europa ($>90\%$). Por lo tanto, se necesitan estudios adicionales en Asia, Australia y Nueva Zelanda, Sudamérica, Caribe y África para garantizar una mejor generalizabilidad de las estimaciones de prevalencia de ACE. Además, se han realizado pocos estudios en países de ingresos bajos y medios, observándose una muy elevada variabilidad en la prevalencia de 4+ ACE (del 6,75% al 88,31%). Se necesitan más estudios sobre ACE en estos países, y sus consecuencias deberían investigarse en el contexto de la investigación en salud global.

También había muy pocos estudios con estimaciones de prevalencia de ACE en muestras representativas de la comunidad de lesbianas, gays, bisexuales, transgénero, queer, intersexuales,

	% 4+ ACE (IC del 95%)
Media global	16,1 (8,9-23,5)
Género al nacimiento	
Femenino	17,5 (14,7-20,6)
Masculino	14,3 (12,0-16,6)
Edad	
Inferior a la media	18,1 (13,3-23,5)
Superior a la media	14,9 (12,3-17,7)
Región	
Norteamérica	16,9 (15,4-18,6)
Europa	5,6 (2,9-9,0)
Otra	11,3 (0,5-25,2)
Grupo racial/étnico	
Blancos	12,1 (10,2-14,2)
Negros	21,5 (16,2-27,5)
Latinos	25,6 (20,7-30,8)
Asiáticos	5,6 (2,4-10,2)
Indígenas/Nativos americanos	40,8 (23,1-59,8)
Grupo minoritario	26,6 (21,0-32,6)
Ingresos del hogar	
Bajos	40,5 (32,9-48,4)
Medios/altos	16,0 (15,4-16,7)
Afectados por:	
Indigencia	59,7 (56,8-62,4)
Abuso de sustancias/adicción	55,2 (45,5-64,8)
Antecedentes de:	
Delincuencia/criminalidad	31,8 (17,0-48,8)
Enfermedad mental	47,5 (34,4-60,7)
Método de evaluación	
Cuestionario	15,8 (14,5-17,1)
Otros métodos	19,8 (11,1-30,2)
Calidad del estudio	
Por debajo de la media	16,3 (15,1-17,6)
Por encima de la media	15,3 (12,8-17,9)

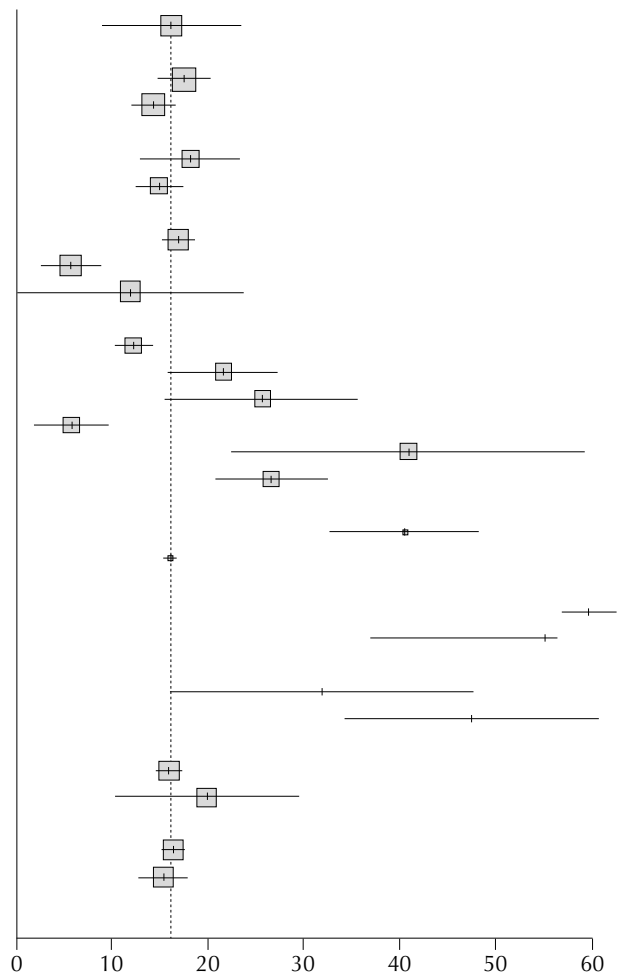


Figura 3 Diagrama de bosque de la prevalencia de 4+ experiencias adversas en la infancia (ACE). Se muestra la prevalencia media global de 4+ ACE junto a la prevalencia media de 4+ ACE para distintos niveles de moderadores categóricos, y por debajo y por encima de los valores medios para los moderadores continuos. Las barras de error representan IC del 95%.

asexuales y de doble espíritu (LGBTQIA2+). Por lo tanto, deben fomentarse y acogerse nuevos estudios sobre ACE en esta comunidad, como el publicado recientemente en esta revista²⁶, para permitir una mayor exploración del género y la identidad sexual como posibles moderadores del impacto de la adversidad en la infancia.

Los esfuerzos para mitigar el impacto de las ACE se centran en el cribado de estas experiencias cuando se interactúa con los pacientes como parte de la atención de rutina. Sin embargo, existen precauciones en torno al cribado de ACE, especialmente cuando los encuentros con los pacientes son breves y se dispone de pocos recursos tras la revelación²⁷. Específicamente, se recomienda que el cribado de ACE sea opcional, para dar a los pacientes la posibilidad de elegir sobre lo que hablan y revelan, y que el cribado solo se realice en combinación con una práctica informada sobre el trauma²⁸.

La práctica que tiene en cuenta el trauma requiere contar con personal sensible a los impactos de la adversidad, que reconozca cómo se manifiestan los signos y síntomas del estrés tóxico en las personas, que integre el conocimiento de las ACE y sus impactos en su práctica laboral, y que pueda resistirse activamente al daño o a la

retraumatización (p. ej., que se viole la confianza o se minimicen las experiencias)²⁸. Los clínicos deben ser especialmente conscientes de las complejas cuestiones que pueden rodear a la atención que tiene en cuenta el trauma, como la opresión sistémica, el racismo y las identidades cruzadas²⁹. Un estudio reciente³⁰ demostró que la adopción de prácticas que tienen en cuenta el trauma en una clínica de maternidad se asociaba a un menor número de complicaciones en el parto y de riesgos para la salud en el momento del nacimiento. Sin embargo, se necesitan investigaciones futuras para determinar la eficacia de los enfoques que tienen en cuenta el trauma en diversos contextos, como entornos pediátricos, escuelas y sistemas de justicia.

En conclusión, las ACE son frecuentes, representan una amenaza para el bienestar individual y la prosperidad de la sociedad, y deberían ser una prioridad clave de la salud pública. Se están realizando varios esfuerzos a nivel mundial para mitigar las ACE y sus impactos. Es fundamental su prevención mediante políticas universales y específicas que optimicen el desarrollo infantil temprano.

Se ha documentado que la escasez de recursos sociales y materiales en el seno de las familias es uno de los predictores

Tabla 2 Moderación de la prevalencia de los cinco niveles de experiencias adversas en la infancia (ACE)

Moderadores	Proporción (IC 95%)				
	0 ACE	1 ACE	2 ACE	3 ACE	4+ ACE
Género en el nacimiento	1,08 (0,99-1,17) ↑	0,97 (0,93-1,01)	0,97 (0,95-1,00)	0,99 (0,97-1,01)	1,03 (1,00-1,06)
Edad	1,03 (0,98-1,09)	1,02 (1,00-1,03)	0,99 (0,98-1,00)	0,99 (0,97-1,01)	0,97 (0,93-1,02)
Región					
Norteamérica	0,97 (0,91-1,04)	0,99 (0,96-1,02)	1,00 (0,98-1,01)	1,01 (0,99-1,02)	1,05 (1,02-1,09)
Europa	1,03 (0,95-1,12)	1,02 (0,99-1,06)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,96-1,03)	0,95 (0,91-0,99)
Europa/Norteamérica	1,06 (1,00-1,12)	1,03 (1,00-1,06)	0,99 (0,97-1,01)	0,99 (0,96-1,02)	0,90 (0,87-0,93) ↓
Grupo racial-étnico minoritario					
Negros	0,95 (0,89-1,02)	0,99 (0,96-1,02)	1,01 (0,98-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,05 (1,00-1,10)
Latinos	0,91 (0,85-0,97) ↓	0,99 (0,95-1,03)	1,01 (0,99-1,03)	1,02 (1,01-1,04)	1,09 (1,04-1,14) ↑
Asiáticos	1,07 (0,97-1,18) ↑	1,05 (1,01-1,09)	1,00 (0,96-1,03)	0,98 (0,96-1,01)	0,89 (0,85-0,94) ↓
Indígenas/nativos americanos	0,88 (0,80-0,96) ↓	0,91 (0,84-0,98) ↓	1,00 (0,94-1,04)	1,04 (1,00-1,08)	1,20 (1,05-1,37) ↑
Cualquier grupo minoritario	0,92 (0,85-0,99) ↓	0,96 (0,93-0,99)	0,99 (0,97-1,01)	1,01 (0,99-1,03)	1,13 (1,08-1,19) ↑
Ingresos del hogar	0,85 (0,82-0,88) ↓	0,94 (0,91-0,96)	1,00 (0,99-1,01)	1,02 (1,01-1,04)	1,21 (1,15-1,28) ↑
Variables sociodemográficas y relacionadas con la salud					
Indigencia	0,80 (0,78-0,82) ↓	0,89 (0,88-0,91) ↓	0,98 (0,96-0,99)	1,01 (0,99-1,03)	1,38 (1,35-1,41) ↑
Abuso de sustancias/adicción	0,83 (0,80-0,86) ↓	0,93 (0,91-0,95)	1,00 (0,99-1,01)	1,02 (1,01-1,03)	1,34 (1,26-1,43) ↑
Historial de delitos/criminalidad	0,88 (0,80-0,96) ↓	0,98 (0,94-1,03)	1,00 (0,99-1,02)	1,02 (1,00-1,03)	1,14 (1,01-1,28) ↑
Antecedentes de trastorno mental	0,82 (0,79-0,86) ↓	0,92 (0,88-0,96) ↓	0,99 (0,97-1,02)	1,02 (1,01-1,03)	1,27 (1,17-1,39) ↑
Método de evaluación	1,04 (0,93-1,15)	1,01 (0,99-1,04)	1,00 (0,98-1,02)	0,99 (0,97-1,02)	0,97 (0,89-1,05)
Calidad del estudio	1,01 (0,97-1,06)	0,99 (0,96-1,01)	0,99 (0,98-1,01)	1,00 (0,99-1,01)	0,99 (0,97-1,02)

Las flechas indican efectos en los que las probabilidades de una asociación moderadora sustancial y leve fueron >25% y <95%, respectivamente. Las negritas indican efectos en los que las probabilidades de una asociación moderadora sustancial y leve fueron >95% y <5%, respectivamente. En lo que respecta al género, la prevalencia para hombres se dividió entre la de mujeres. En cuanto a la edad, la prevalencia para los estudios con valores superiores a la media (media: +1 DE) se dividió entre la de estudios con valores inferiores a la media (media: -1 DE). En cuanto a la región, la prevalencia de los estudios de Norteamérica o Europa se dividió entre la de estudios de otras regiones, y la prevalencia de los estudios de Europa se dividió entre la de estudios de Norteamérica. La prevalencia de cada grupo minoritario se dividió entre la de personas que se identificaban como blancas. La prevalencia para muestras de hogares con ingresos bajos se dividió entre la de muestras de hogares con ingresos medios/altos. La prevalencia para muestras de personas sin hogar, con abuso de sustancias o adicción, o con antecedentes de enfermedad mental o de delincuencia/criminalidad se dividió entre la de muestras de personas sin esos perfiles. La prevalencia de los estudios de ACE recogidos mediante un cuestionario se dividió entre la de estudios que utilizaron otros métodos. En cuanto a la calidad de los estudios, la prevalencia de los estudios con valores superiores a la media (media: +1 DE) se dividió entre la de estudios con valores inferiores a la media (media: -1 DE).

más importantes del maltrato infantil³¹. Por ello, es probable que las políticas sociales que reducen las desigualdades de ingresos y aumentan el bienestar social, el acceso a una educación asequible, las oportunidades de empleo mejor remunerado y las políticas de conciliación familiar (es decir, permisos parentales remunerados, políticas laborales de apoyo a la familia), probablemente ayuden a mitigar la exposición colectiva a la adversidad en la infancia.

En cuanto a la prevención selectiva, es necesario la implementación y ampliación de intervenciones basadas en la evidencia para prevenir la exposición al maltrato infantil. Los programas de visitas domiciliarias y las intervenciones de coaching para padres –particularmente en familias de alto riesgo– se han identificado como elementos disuasorios eficaces del abuso en el hogar y del maltrato infantil³¹.

Una estrategia multifacética que utilice enfoques universales y específicos para prevenir el maltrato es la que tiene más posibilidades de mejorar los resultados a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por la Fundación para la Investigación del Hospital Infantil de Alberta, el Centro Mathison para la Salud Mental, el Centro Owerko, la Facultad de Artes y la Escuela de Medicina Cumming de la Universidad de Calgary, y un donante anónimo. Los autores dan las gracias a C. Nickel, que realizó la búsqueda bibliográfica. La información complementaria sobre este estudio está disponible en <https://osf.io/bhcd4>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D. 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.
2. 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.

3. Hughes K, Ford K, Bellis MA et al. Health and financial costs of adverse childhood experiences in 28 European countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2021;6:e848-57.
4. Merrick MT, Ford DC, Ports KA et al. Prevalence of adverse childhood experiences from the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 states. *JAMA Pediatr* 2018;172:1038-44.
5. Nurius PS, Green S, Logan-Greene P et al. Stress pathways to health inequalities: embedding ACEs within social and behavioral contexts. *Int Public Health J* 2016;8:241-56.
6. Mersky JP, Choi C, Plummer Lee C et al. Disparities in adverse childhood experiences by race/ethnicity, gender, and economic status: intersectional analysis of a nationally representative sample. *Child Abuse Negl* 2021;117:105066.
7. Assini-Meytin LC, Fix RL, Green KM et al. Adverse childhood experiences, mental health, and risk behaviors in adulthood: exploring sex, racial, and ethnic group differences in a nationally representative sample. *J Child Adolesc Trauma* 2022;15:833-45.
8. Liu M, Luong L, Lachaud J et al. Adverse childhood experiences and related outcomes among adults experiencing homelessness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2021;6:e836-47.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
10. National Heart, Lung and Blood Institute. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, 2014.
11. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY et al. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:974.
12. Barendregt JJ, Doi SA. MetaXL user guide: Version 5.3. Sunrise Beach: EpiGear International Pty Ltd, 2022.
13. Higgins JPT. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008;37:1158-60.
14. Gelman A. Scaling regression inputs by dividing by two standard deviations. *Stat Med* 2008;27:2865-73.
15. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. London: Routledge, 2013.
16. Hopkins WG. Individual responses made easy. *J Appl Physiol* 2015;118:1444-6.
17. Cumming G. The new statistics: why and how. *Psychol Sci* 2013;25:7-29.
18. Hopkins WG. Replacing statistical significance and non-significance with better approaches to sampling uncertainty. *Front Physiol* 2022;13:962132.
19. Rothman KJ. *Epidemiology: an introduction*. New York: Oxford University Press, 2012.
20. Patsopoulos NA, Evangelou E, Ioannidis JPA. Sensitivity of between-study heterogeneity in meta-analysis: proposed metrics and empirical evaluation. *Int J Epidemiol* 2008;37:1148-57.
21. Madigan S, Wade M, Plamondon A et al. Maternal adverse childhood experience and infant health: biomedical and psychosocial risks as intermediary mechanisms. *J Pediatr* 2017;187:282-9.e281.
22. Schofield TJ, Lee RD, Merrick MT. Safe, stable, nurturing relationships and marital conflict. *Am J Community Psychol* 2016;57:437-47.
23. Madigan S, Wade M, Plamondon A et al. Neighborhood collective efficacy moderates the association between maternal adverse childhood experiences and marital conflict. *Am J Community Psychol* 2016;57:437-47.
24. Espeleta HC, Brett EI, Ridings LE et al. Childhood adversity and adult health-risk behaviors: examining the roles of emotion dysregulation and urgency. *Child Abuse Negl* 2018;82:92-101.
25. Weber S, Lynch S. Understanding the relations among adverse childhood experiences (ACE), substance use, and reoffending among detained youth. *Child Abuse Neglect* 2021;120:105211.
26. Andresen JB, Graugaard C, Andersson M et al. Adverse childhood experiences and mental health problems in a nationally representative study of heterosexual, homosexual and bisexual Danes. *World Psychiatry* 2022;21:427-35.
27. Racine N, Killam T, Madigan S. Trauma-informed care as a universal precaution: beyond the Adverse Childhood Experiences Questionnaire. *JAMA Pediatr* 2020;174:5-6.
28. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. SAMHSA's concept of trauma and guidance for a trauma-informed approach. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2014.
29. Cénat JM. Complex racial trauma: evidence, theory, assessment, and treatment. *Perspect Psychol Sci* 2023;18:675-87.
30. Racine N, Ereyi-Osas W, Killam T et al. Maternal-child health outcomes from pre- to post- implementation of a trauma-informed care initiative in the prenatal care setting: a retrospective study. *Children* 2021;8:1061.
31. van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Coughlan B et al. Annual Research Review: Umbrella synthesis of meta-analyses on child maltreatment antecedents and interventions: differential susceptibility perspective on risk and resilience. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:272-90.

DOI:10.1002/wps.21122

Cómo la psiquiatría computacional puede avanzar en la comprensión y el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo

Los repertorios conductuales de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) suelen parecer desconcertantes e irracionales. Por ejemplo, un paciente con TOC que acaba de cerrar una puerta con llave podría volver repetidamente para comprobar que está cerrada. Del mismo modo, un paciente podría seguir lavándose y volviéndose a lavar las manos, esperando a tener una vaga sensación de “estar bien” antes de decidir parar.

Se han propuesto numerosos modelos para explicar estos síntomas. Las teorías más destacadas sostienen que las compulsiones están impulsadas por un intento de reducir la amenaza potencial o la ansiedad. Tales teorías derivan de los informes de los pacientes sobre preocupaciones obsesivas con escenarios catastróficos, aunque improbables. Otras teorías igualmente convincentes sostienen que las compulsiones no están relacionadas con la consecución de ningún objetivo instrumental, sino más bien con la dificultad para detener un comportamiento repetitivo y habitual¹. Estos últimos relatos se basan principalmente en el comportamiento habitual de los pacientes en tareas neuropsicológicas, pero su papel en los síntomas y experiencias de la vida real está menos estudiado. Dado que estas (y otras) teorías hacen referencia a supuestos y métodos diferentes, rara vez se evalúan formalmente entre sí, y mucho menos se integran. Además, sigue sin aclararse cómo pueden contribuir constructivamente estos debates teóricos a la comprensión y mejora de los tratamientos farmacológicos y psicosociales del TOC.

Una forma de superar estos impasses es especificar un mecanismo que vincule los síntomas, el rendimiento en tareas neurocognitivas y el modo de acción de los tratamientos existentes. Este es un objetivo general del campo de la psiquiatría computacional². Un modelo computacional del TOC podría preguntarse en primer lugar^{2,3}: ¿qué cálculos realiza normalmente el cerebro para resolver los problemas cotidianos de decidir cuándo dejar de lavarse las manos o comprobar que una puerta esté cerrada? Una clase de modelos, que se basan en los principios de la inferencia bayesiana, destaca un papel destacado de las expectativas y las predicciones^{3,4}. Por ejemplo, al cerrar la puerta, usted no solo se basa en la información sensorial (ver, oír y sentir un clic), sino también en la predicción de que al cerrar la puerta se determina que está cerrada y permanecerá así a menos que alguien la desbloquee. Esta necesidad de inferir las consecuencias reales de una acción a partir de sus resultados esperados es aún más evidente en el caso del lavado de manos. Dado que no disponemos de evidencia sensorial fiable de la ausencia (o presencia) de gérmenes, inferimos no obstante que nuestras manos están limpias y desinfectadas por el mero hecho de que acabamos de lavarlas.

Es probable que entre las consecuencias de la incapacidad de confiar en esas predicciones “de arriba abajo” se incluya una necesidad exagerada de verificar repetidamente que los objetivos de tales acciones se han alcanzado realmente. Además, puede conducir de forma natural a una experiencia del mundo como inestable e impredecible, explicando así también la excesiva preocupación de los pacientes con TOC por los escenarios catastróficos. Esta perspectiva mecanicista también permite vincular tales síntomas y experiencias al comportamiento de los pacientes en tareas neurocognitivas que requieren la integración de predicciones y evidencias sensoriales^{3,5,6}.

Además de explicar cómo las personas en general integran las predicciones e información sensorial para planificar e inferir las consecuencias de su comportamiento, un marco bayesiano también ofrece información sobre por qué las personas a veces persisten en hacer lo que acostumbran, independientemente de las consecuencias⁴, y por qué los pacientes con TOC parecen más propensos a ello^{1,3}. La idea básica es que las personas confían en los hábitos, especialmente cuando no pueden predecir con fiabilidad los resultados de una acción⁴. Así, la naturaleza repetitiva y habitual de algunas compulsiones (y de algunos comportamientos que los pacientes muestran en tareas neurocognitivas) podría reflejar un mecanismo compensatorio, que permite a los pacientes evitar la incertidumbre y la indecisión³.

Esta perspectiva mecanicista y computacional nos permite integrar diferentes explicaciones, aparentemente inconsistentes, del TOC. Las compulsiones pueden ser tanto intentos de reducir una amenaza sobreestimada como expresiones de hábitos inflexibles. Ambas causas próximas se derivan del mismo deterioro central (modelos predictivos poco fiables), y diferenciarlas se convierte en una cuestión de contexto (p. ej., algunos contextos fomentan la formación de hábitos más que otros), más que en una postura teórica.

Esta perspectiva también tiene importantes implicaciones para el tratamiento. En principio, puede permitir a los clínicos ir más allá de la clásica pregunta de qué funciona para quién, para preguntarse qué funciona para quién, para qué y cuándo. Por ejemplo, un estudio reciente sugirió que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) reducen las dificultades de los pacientes para mantener un modelo predictivo de sus acciones y resultados⁷.

Un modelo computacional puede explicar cómo esto ayuda a reducir las obsesiones y las compulsiones. Sin embargo, después de tiempo y repeticiones suficientes, algunas compulsiones pueden alcanzar un punto de inflexión que las haga tan profundamente arraigadas que ya no se mantengan solo por este deterioro central. Tales compulsiones también pueden ser menos sensibles a intervenciones cognitivas que aspiran a convencer al paciente de que no se producirá ningún daño si no se ejecuta un acto compulsivo. Dado que las compulsiones basadas y no basadas en hábitos pueden coexistir en el mismo paciente, tales intervenciones podrían aliviar algunos síntomas pero no otros. Una prueba conductual de “devaluación de resultados”¹¹ puede ayudar a la diferenciación: por ejemplo, la necesidad persistente de revisar una puerta incluso cuando se ve que está cerrada podría implicar una compulsión basada en el hábito. Esta conceptualización dinámica de las compulsiones también pone de relieve la importancia de las intervenciones tempranas dirigidas a prevenir la conversión de compulsiones dirigidas a un objetivo en compulsiones habituales. En general, estas consideraciones sirven para resaltar la necesidad de realizar más investigaciones que examinen la eficacia de las distintas intervenciones terapéuticas para las compulsiones que surgen de distintas causas putativas próximas.

Un enfoque computacional también tiene la ventaja de permitir a los investigadores realizar simulaciones por ordenador que pueden examinar cómo una manipulación de factores clave podría afectar a dinámicas patológicas específicas; esto, a su vez, puede sugerir un enfoque para intervenciones novedosas y específicas. Por ejemplo, detener por completo las compulsiones puede resultar

intolerable para muchos pacientes. Se pueden utilizar simulaciones para examinar si animar a un paciente a evitar ocasionalmente una compulsión³, o a realizarla de forma constantemente cambiante, ayuda a reducir la aparición de la dominancia habitual y mejora la flexibilidad conductual. Del mismo modo, la práctica clínica de hacer hincapié en el daño causado por determinados comportamientos compulsivos también está respaldada por simulaciones³.

Por lo tanto, las simulaciones computacionales pueden revelar eficientemente efectos y mecanismos para diversas intervenciones potenciales. A continuación, estas predicciones pueden examinarse en entornos experimentales controlados (p. ej., introduciendo diferentes microintervenciones en tareas sencillas de toma de decisiones) y convertirse posteriormente en intervenciones personalizadas *in vivo*, allanando el camino para un enfoque de psiquiatría de precisión para el tratamiento del TOC.

En términos más generales, una perspectiva de psiquiatría computacional ayuda a promover una mayor integración de las perspectivas de los profesionales clínicos e investigadores básicos, permitiendo que la intuición clínica común de que los síntomas pueden cambiar en el transcurso del tiempo y el contexto se ponga a prueba utilizando modelos bien especificados y falsificables². En definitiva, los modelos computacionales aspiran a avanzar en el diagnóstico y tratamiento.

Isaac Fradkin^{1,2}, Helen Blair Simpson^{3,4}, Raymond J. Dolan^{1,5,6}, Jonathan D. Huppert²

¹London Centre for Computational Psychiatry and Ageing Research, Max Planck University College, London, UK; ²Department of Psychology, Hebrew University, Jerusalem, Israel; ³Department of Psychiatry, Columbia University, New York, NY, USA; ⁴New York State Psychiatric Institute, New York, NY, USA; ⁵Wellcome Trust Centre for Human Neuroimaging, University College London, London, UK; ⁶State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, IDG/McGovern Institute for Brain Research, Beijing Normal University, Beijing, China

1. Gillan CM, Robbins TW, Sahakian BJ et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:828-40.
2. Adams RA, Huys QJM, Roiser JP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:53-63.
3. Fradkin I, Adams RA, Parr T et al. *Psychol Rev* 2020;127:672-99.
4. Fradkin I, Fitts PA, Rigoletto F et al. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;68:862-79.
5. Fradkin I, Ludwig C, Eldar E et al. *PLoS Comput Biol* 2020;16:e1007634.
6. Sharp P, Dolan R, Eldar E. *Psychol Med* 2023;53:2095-105.
7. Marzuki AA, Vaghi MM, Conway-Morris A et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2022;63:1591-601.

DOI:10.1002/wps.21116

(Fradkin I, Simpson HB, Dolan RJ, Huppert JD. How computational psychiatry can advance the understanding and treatment of obsessive-compulsive disorder. World Psychiatry 2023;22:472-473)

Sesgos de la atención en ansiedad y depresión: estado actual y consideraciones clínicas

Los modelos cognitivos de ansiedad y depresión postulan que estas afecciones están marcadas por sesgos atencionales negativos, es decir, una atención aumentada o exagerada a la información negativa relevante para el trastorno. Estos sesgos no se consideran meros correlatos de estos trastornos, pero se cree que desempeñan un papel importante en su desarrollo y mantenimiento.

Se cree que factores temperamentales como el neuroticismo sesgan los procesos cognitivos (p. ej., atención, interpretación y memoria) de tal manera que se prioriza la información negativa, lo que puede aumentar el riesgo de padecer trastornos de ansiedad¹. Del mismo modo, se cree que la depresión está asociada a la dificultad para desviar la atención de la información y los pensamientos negativos, lo que puede desempeñar un papel clave en los pensamientos negativos persistentes y el afecto negativo sostenido². Basándose en estas ideas, se han desarrollado procedimientos para evaluar los sesgos de atención y su papel en la psicopatología y, más recientemente, para corregir estos sesgos.

Los procedimientos de evaluación más comúnmente adoptados son las tareas cognitivo-experimentales en las que los datos conductuales (p. ej., tiempos de reacción) se utilizan para inferir si los participantes prestan atención preferentemente a la información negativa en comparación con la neutra o positiva. En la prueba de atención dirigida (*dot probe*), por ejemplo, se presentan a los individuos dos estímulos separados espacialmente durante un breve periodo de tiempo (500 ms). Uno de estos estímulos es negativo (una palabra o imagen negativa), mientras que el otro es neutro. Tras el desplazamiento de estos estímulos, aparece inmediatamente un pequeño punto en el lugar ocupado previamente por el estímulo negativo o neutro. La velocidad de detección del punto permite inferir dónde prestan atención los individuos (p. ej., una respuesta más rápida a los puntos que sustituyen a los estímulos negativos indica un sesgo hacia esos estímulos).

La evidencia metaanalítica respalda la asociación entre los sesgos de atención y los niveles de ansiedad y depresión³. Sin embargo, existen algunas inconsistencias en este trabajo empírico⁴, en parte debido a las problemáticas propiedades psicométricas de varias tareas conductuales utilizadas con frecuencia. Esto ha llevado al desarrollo de estudios en los que se recogen datos de seguimiento ocular (p. ej., fijación y duración de la mirada) o se examinan marcadores psicofisiológicos de la atención (p. ej., potenciales relacionados con eventos). Estas medidas permiten captar la atención de forma más fiable y pueden evaluar más fácilmente los procesos atencionales a medida que se desarrollan en el tiempo.

A pesar de esta extensa investigación, sigue habiendo desacuerdo sobre la naturaleza precisa de los sesgos de atención, así como debate sobre si las medidas más utilizadas captan adecuadamente la naturaleza dinámica de estos sesgos (p. ej., fluctuaciones entre orientarse hacia la información relevante para el trastorno y alejarse de ella⁵). Los avances también se han visto obstaculizados por un enfoque predominante en la atención visual a estímulos externos, mientras que muchos de los estímulos relevantes para la ansiedad y la depresión pueden ser internos (sentimientos y pensamientos).

También existe una importante bibliografía sobre los mecanismos a través de los cuales los sesgos de atención podrían contribuir al desarrollo de ansiedad y depresión. Por ejemplo, en estudios prospectivos, los niveles más altos de sesgo atencional hacia la información negativa predijeron una mayor reactividad al estrés, un estado de ánimo negativo sostenido y mayor nivel de pensamiento negativo persistente², lo que a su vez podría dar lugar a síntomas de ansiedad y depresión. Como tal, el sesgo de atención podría ser un impulsor central de los constructos de los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) de amenaza y pérdida sostenidas, que tienen una relevancia clave en la ansiedad y la depresión⁶.

Los debates sobre el impacto causal de los sesgos de atención en la psicopatología también se han visto impulsados por estudios en los que se utilizan procedimientos de modificación de los sesgos de atención (ABM), es decir, procedimientos diseñados para corregir los sesgos de atención. El procedimiento utilizado con mayor frecuencia es una tarea de atención dirigida modificada en la que el punto relevante para la tarea casi siempre sigue a la información neutra y rara vez a la negativa. Así, para responder rápidamente al punto presentado, hay que aprender a inhibir la tendencia a orientarse hacia la información negativa. Si este entrenamiento se generaliza a situaciones de la vida real, en principio podría ayudar a reducir la ansiedad o la depresión. A pesar de los alentadores resultados iniciales, los metaanálisis han demostrado que estos procedimientos sólo tienen un impacto limitado e inconsistente sobre los sesgos de atención y la sintomatología⁷.

En respuesta a estos decepcionantes hallazgos, se están desarrollando nuevos procedimientos que intentan corregir los sesgos atencionales de formas metodológica y conceptualmente diferentes. En estos enfoques, se concientiza a los participantes de su sesgo de atención, por ejemplo, mediante el uso de retroalimentación contingente a la mirada. Más específicamente, se presenta a los individuos pantallas con información tanto positiva como negativa, como frases desordenadas (p. ej., “la vida/mi/una/fiesta/es/un desastre”) que pueden ordenarse de forma positiva (“mi vida es una fiesta”) o negativa (“mi vida es un desastre”). La metodología de seguimiento ocular permite detectar cuándo los individuos prestan una atención desproporcionada a las palabras negativas de las frases revueltas, y se les señala posteriormente. De este modo, se les entrena para que regulen su atención de forma más adaptativa.

En estudios de laboratorio, estos procedimientos son eficaces para modificar el sesgo de atención, lo que posteriormente reduce la rumiación y aumenta la reevaluación positiva. También existe evidencia inicial de la eficacia de las versiones online y basadas en aplicaciones de estos procedimientos, lo que es importante a efectos de difusión⁸. Sin embargo, se requiere una evaluación rigurosa de la eficacia clínica antes de justificar su aplicación clínica.

Las tareas de ABM por ordenador son solo una forma de abordar los sesgos de atención con fines clínicos. De hecho, hay una serie de intervenciones clínicas que pueden ser eficaces al centrarse en los procesos de atención relevantes para el trastorno. Por ejemplo, la terapia cognitiva basada en la atención plena para la depresión y la terapia metacognitiva para la ansiedad y la depresión

contienen ejercicios para corregir los sesgos de atención ante la información negativa. Además, algunas teorías sobre el impacto de la medicación antidepressiva y la neuroestimulación sugieren que las reducciones en los sesgos de procesamiento negativos podrían estar entre los mecanismos clave de cambio en estos tratamientos⁹.

En resumen, existe un interés creciente por las intervenciones clínicas dirigidas a los sesgos de atención en la ansiedad y la depresión, dado su papel en el mantenimiento y exacerbación de estas afecciones. Sin embargo, se pueden lograr mayores avances en términos de precisión conceptual y validez ecológica. El término “sesgo de atención” se sigue utilizando para referirse a fenómenos marcadamente diferentes, como cambiar, mantener o redirigir la atención hacia y/o lejos de estímulos relacionados con el trastorno. Estos problemas conceptuales restringen nuestra capacidad para medir y entrenar con precisión los sesgos de atención y dificultan el estudio de los mecanismos (neuronales) subyacentes.

Además, puede haber discrepancias sustanciales entre la evaluación de la atención social en el laboratorio y en el mundo real. Por lo tanto, si los investigadores desean captar aspectos clínicamente relevantes de los sesgos de atención y determinar su influencia en la psicopatología, el paso al mundo real, mediante rastreadores oculares portátiles y realidad virtual, parece crucial.

Jan De Houwer, Ernst H.W. Koster
Ghent University, Ghent, Belgium

Este artículo fue financiado por una beca de la Universidad de Gante (BOF16/MET_V/002). Los dos autores han contribuido al trabajo por igual.

1. Eysenck MW. Anxiety: the cognitive perspective. Mahwah: Lawrence Erlbaum, 1992.
2. De Raedt R, Koster EHW. Cogn Affect Behav Neurosci 2010;10:50-70.
3. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L et al. Psychol Bull 2007;133:1-24.
4. Van Bockstaele B, Verschuere B, Tibboel H et al. Psychol Bull 2014;140:682-721.
5. Zvielli A, Bernstein A, Koster EHW. Clin Psychol Sci 2015;3:772-88.
6. Gibb BE, McGeary JE, Beevers CG. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2016;171:65-80.
7. Fodor LA, Georgescu R, Cuijpers P et al. Lancet Psychiatry 2020;7:506-14.
8. Sanchez-Lopez A, van Put J, De Raedt R et al. Behav Res Ther 2019;118:110-20.
9. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Br J Psychiatry 2009;195:102-8.

DOI:10.1002/wps.21117

(De Houwer J, Koster EHW. Attentional biases in anxiety and depression: current status and clinical considerations. World Psychiatry 2023;22:473-474)

Progresos en la comprensión de los síntomas y síndromes somáticos funcionales a la luz de la CIE-11 y el DSM-5

Hace más de una década que se introdujo el nuevo diagnóstico de Trastorno de Síntomas Somáticos (SSD) en el DSM-5 y que se propuso incluir el Trastorno de Ansiedad Corporal en la CIE-11. Estos nuevos diagnósticos se introdujeron para alejarse de los términos “somatomorfo” y “somatización”, que se consideraban poco útiles para pacientes y médicos.

También se pensó que era necesario definir estos trastornos de forma positiva en lugar de como síntomas “médicamente inexplicables”, un término poco satisfactorio ya que los médicos discrepan con frecuencia sobre si un síntoma se atribuye o no a un trastorno médico. Las nuevas clasificaciones pretendían basarse más en la existencia de rasgos psicológicos y conductuales definidos.

El modo de trabajo de los comités pertinentes del DSM-5 y CIE-11 difería considerablemente. El grupo del DSM-5 celebró

reuniones mensuales por teleconferencia y reuniones presenciales anuales durante un periodo de cinco años. Este proceso se describió como “un debate académico no árido, sino marcado por la disputa y la pasión, aunque afortunadamente también informado por los datos”¹. Por el contrario, el grupo de la CIE-11 celebró muy pocas reuniones formales, y la mayor parte del trabajo se realizó mediante la edición de borradores de los requisitos diagnósticos. El Trastorno de Ansiedad Corporal apareció de forma descriptiva, mientras que el DSM-5 desarrolló criterios específicos para el SSD más fácilmente gestionables. Esto puede explicar en parte la notable actividad investigadora relativa al SSD durante la última década. El trabajo empírico ha hallado evidencia de la buena fiabilidad, validez y utilidad clínica de los SSD, que suponían mejoras con respecto a los diagnósticos anteriores². Aún no se ha publicado

un corpus bibliográfico semejante en relación con el Trastorno de Ansiedad Corporal.

Todavía no se ha establecido la prevalencia del SSD en la población general. Esto requiere una nueva herramienta de medición para detectar la afección con precisión en encuestas grandes. Se ha desarrollado un cuestionario para medir los aspectos cognitivos, afectivos y conductuales de los criterios B (pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con los síntomas somáticos, con pensamientos desproporcionados sobre su gravedad; elevada ansiedad por la salud o tiempo y energía excesivos dedicados a ellos). Este trabajo ha demostrado, por ejemplo, que algunas personas con SSD pasan hasta cuatro horas al día preocupadas por los síntomas somáticos³. Curiosamente, el tiempo dedicado a los síntomas somáticos resultó ser un predictor independiente de la calidad de vida relacionada con la salud física y la utilización de la atención sanitaria. Los otros predictores independientes fueron el número de síntomas somáticos, los demás criterios B del SSD, la ansiedad o la depresión, y la edad³.

Se temía que el SSD fuera excesivamente inclusivo, porque el criterio A sólo requiere un síntoma somático angustioso o perturbador. La evidencia hasta la fecha sugiere lo contrario; los criterios B limitan el número de pacientes a los que se diagnostica SSD. Existe alguna evidencia de que los criterios del SSD se asocian a mayor gravedad de los síntomas y a mayor deterioro del funcionamiento físico que los criterios correspondientes del DSM-IV para los trastornos somatomorfos.

Los criterios B elegidos para la definición de SSD han sido criticados como “una guía no fiable” por el grupo EUROSOMA, que ha propuesto una nueva clasificación de los “trastornos somáticos funcionales” basada únicamente en los síntomas somáticos y en absoluto en su causa⁴.

Estos trastornos se conceptualizan como “trastornos que ocupan un espacio neutro dentro de las clasificaciones de enfermedades, sin favorecer la etiología de las enfermedades somáticas, ni el trastorno mental”⁴. Esta sugerencia está respaldada por trabajos recientes que muestran que un elevado número de síntomas somáticos no debe considerarse principalmente como un problema psiquiátrico; los acontecimientos vitales estresantes, las enfermedades médicas generales y el neuroticismo son predictores más fuertes que los trastornos psiquiátricos⁵.

La principal dificultad con la clasificación de los “trastornos somáticos funcionales” es que combina dos conjuntos de trastornos distintos, pero superpuestos: uno se caracteriza por un gran número de síntomas somáticos molestos, y el otro por un conjunto de síntomas específicos que cumplen los criterios diagnósticos de uno o más síndromes somáticos funcionales (p. ej., síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica o fibromialgia). La mayoría de personas con síndromes somáticos funcionales no presentan síntomas que cumplan los criterios de SSD. Incluso en el síndrome del intestino irritable grave, sólo alrededor de la mitad de las personas refieren un número elevado de síntomas somáticos, y son las que más se benefician de la psicoterapia o los antidepresivos. Aproximadamente la mitad de las nuevas apariciones de fibromialgia autoinformada se producen en participantes que tienen un recuento bajo de síntomas somáticos; aquellos que tienen, y los que no tienen, múltiples síntomas somáticos parecen tener factores de riesgo diferentes⁶.

Investigaciones recientes han destacado las diferencias en la percepción de los síntomas en los distintos trastornos. Los hallazgos son consistentes con la teoría de la codificación predictiva, que destaca un desacoplamiento de la información somatosensorial y la

percepción de las sensaciones corporales⁷. Por ejemplo, la inexactitud interoceptiva parece ser una característica de los síndromes somáticos funcionales, mientras que en el SSD se ha observado un sesgo de respuesta más liberal⁷. Estas investigaciones pueden dar lugar a mejores clasificaciones en el futuro y son importantes para el desarrollo de tratamientos específicos.

Varios estudios epidemiológicos recientes sugieren que los factores de riesgo de los síndromes somáticos funcionales pueden entenderse mejor examinando síndromes específicos, o incluso subgrupos de ellos, en lugar de agruparlos. Se ha descubierto que los pacientes con fibromialgia presentan riesgos genéticos sustanciales de padecer síndromes de dolor y trastornos internalizantes, autoinmunes y del sueño; este patrón era bastante diferente del observado en el síndrome de fatiga crónica y el síndrome del intestino irritable⁸. Otro estudio mostró que los predictores del síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia autodeclarados eran en su mayoría específicos del síndrome, y sólo había cuatro predictores comunes a los tres síndromes⁹. En ese estudio, el trastorno psiquiátrico fue un factor predictivo del síndrome del intestino irritable, pero no de los otros dos síndromes. Un análisis más detallado sugiere que existe un subgrupo de síndrome del intestino irritable autodeclarado precedido de trastorno psiquiátrico, que parece tener factores de riesgo algo diferentes del resto. Examinar los mecanismos de desarrollo de los síntomas en estos subgrupos puede ser más gratificante que hacerlo en los síndromes completos.

En conclusión, las nuevas entidades diagnósticas introducidas por el DSM-5 y la CIE-11 (SSD y Trastorno de Ansiedad Corporal) se han alejado con éxito de las definiciones basadas en “síntomas médicamente inexplicables”. La inclusión de rasgos psicológicos y conductuales específicos parece ser útil tanto para fines clínicos como de investigación. El paso de los estudios clínicos transversales a los de cohortes basados en la población ha sido particularmente informativo en lo que respecta a los factores de riesgo para este grupo de trastornos, confirmando que el SSD y los síndromes somáticos funcionales son conjuntos de trastornos diferentes, y que existen diferencias en los factores de riesgo tanto entre los síndromes somáticos funcionales como dentro de ellos. Los estudios psicológicos y fisiológicos de menor envergadura son cada vez más productivos al centrarse ahora en grupos específicos de pacientes. Es razonable esperar que nuestro conocimiento de los síntomas y síndromes somáticos se desarrolle enormemente durante la próxima década.

Francis Creed

University of Manchester, Manchester, UK

F. Creed ha sido miembro tanto del Grupo de Trabajo de Síntomas Somáticos del DSM-5 como del Grupo de Trabajo de Trastorno de Ansiedad Corporal de la CIE-11. Se pueden encontrar referencias adicionales relevantes para este documento en www.interfacefhc.co.uk.

1. Dimsdale JE, Creed F, Escobar J et al. *J Psychosom Res* 2013;75:223-8.
2. Löwe B, Levenson J, Depping M et al. *Psychol Med* 2021;52:1-17.
3. Toussaint A, Hüsing P, Kohlmann S et al. *Psychosom Med* 2021;83:164-70.
4. Burton C, Fink P, Henningsen P et al. *BMC Med* 2020;18:34.
5. Creed F. *Psychosom Med* 2022;84:1056-66.
6. Creed F. *J Psychosom Res* 2022;155:110745.
7. Wolters C, Gerlach AL, Pohl A. *PLoS One* 2022;17:e0271717.
8. Kendler KS, Rosmalen JGM, Ohlsson H et al. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722000526.
9. Monden R, Rosmalen JGM, Wardenaar KJ et al. *Psychol Med* 2020;52:112-20.

DOI:10.1002/wps.21118

(Creed F. Progress in understanding functional somatic symptoms and syndromes in light of the ICD-11 and DSM-5. World Psychiatry 2023;22:474-475)

Catatonía y sus variedades: una actualización

La catatonía está siendo cada vez más reconocida tanto en la práctica clínica como en la investigación actual. Aunque fue descrita originalmente como un síndrome único por Kahlbaum en 1874, Kraepelin y Bleuler la relacionaron con la esquizofrenia a principios del siglo XX, y este descuido nosológico se reflejó en las tres primeras ediciones del DSM-I. Fink y Taylor apoyaron su categorización separada como síndrome en 1991, antes de la publicación del DSM-IV. Argumentaron que la catatonía se da en muchas enfermedades y no es simplemente un subtipo de esquizofrenia¹. En el DSM-IV, se añadió la “catatonía por enfermedad médica general” y los “rasgos catatónicos” se convirtieron en un especificador para episodios depresivos mayores, maníacos y mixtos, aunque se siguió incluyendo un “tipo catatónico” para la esquizofrenia.

En el DSM-5 se produjeron nuevos avances en la clasificación, influidos por un grupo de académicos que abogaban por el reconocimiento de la catatonía como un síndrome único que justificaba una única clase definida². Aunque el manual no establece la catatonía como una clase verdaderamente independiente, enumera la “catatonía asociada a otro trastorno mental” (es decir, un trastorno del neurodesarrollo, psicótico, bipolar, depresivo u otro trastorno mental), así como el “trastorno catatónico debido a otra afección médica” y la “catatonía no especificada”.

También se han logrado avances significativos con la reciente transición de la CIE-10 a la CIE-11³. La CIE-10 codificaba la catatonía como “catatonía debida a una afección fisiológica conocida” o “esquizofrenia catatónica”. La CIE-11 conceptualiza explícitamente la catatonía como un síndrome independiente, con los subtipos de “catatonía asociada a otro trastorno mental” (haciendo hincapié en que el síndrome puede darse “especialmente” en el contexto del trastorno del espectro autista), “catatonía inducida por sustancias o medicamentos” y “síndrome de catatonía secundaria” (cuando se considera que los síntomas son consecuencia fisiopatológica directa de una afección médica). También se introducen especificadores para las anomalías autonómicas en la catatonía (incluyendo taquicardia o bradicardia, hipertensión o hipotensión e hipertermia o hipotermia).

Diagnosticar la catatonía puede ser difícil, ya que las definiciones operativas de los signos catatónicos, aunque disponibles, no son bien conocidas por los clínicos. Además, existe un debate en la literatura de investigación sobre el número de signos necesarios para diagnosticar la afección⁴.

Dos listas de síntomas ampliamente utilizadas son la incluida en el DSM-5 y la Escala de Calificación de la Catatonía de Bush-Francis (BFGRS).

El DSM-5 exige al menos 3 de un total de 12 signos (una lista incompleta que incluye estupor, catalepsia, flexibilidad cética, mutismo, negativismo, posturas, manierismo, estereotipia, agitación, muecas, ecolalia y ecopraxia). El manual no define bien estos signos y carece de directrices sobre su gravedad. Un estudio mostró que, de 232 casos de catatonía validados mediante una escala de valoración estandarizada y respuesta al tratamiento, sólo el 73% cumplía los criterios del DSM-5⁵.

La BFGRS contiene 23 ítems, todos definidos operativamente. Identifica un caso por la presentación de al menos 2 de los 14 primeros ítems (inmovilidad/estupor, mutismo, mirada fija, postura/catalepsia, muecas, ecopraxia/ecolalia, estereotipia, manierismo, repetición estereotipada y sin sentido de palabras y frases, rigidez, negativismo, flexibilidad cética, retraimiento y excitación). La gravedad de la catatonía se define calificando los 23 ítems en

una escala de tres puntos. Se proporciona un procedimiento de examen estandarizado. Se ha comprobado que la escala es muy fiable y sensible a los cambios clínicos⁶.

Un problema del DSM-5 es que rechaza el diagnóstico de catatonía cuando hay delirio. No se proporciona la base empírica para esta exclusión, y en la literatura siguen apareciendo informes sistemáticos de catatonía coexistente con delirio. Quizá el mejor ejemplo sea un estudio en el que se evaluó de forma prospectiva a 136 pacientes en estado crítico⁷, mostrando que el 31% de ellos cumplía los criterios tanto de catatonía como de delirio según los criterios del DSM-5, mientras que el 43% sólo presentaba delirio. No se informó de ninguna intervención terapéutica. Este estudio también ayudó a abordar el dilema del número de signos necesarios para diagnosticar la catatonía: la sensibilidad y especificidad fueron del 91% tras aumentar el umbral de cribado a cuatro signos en lugar de dos en la BFGRS. Se trata de una consideración diagnóstica importante, ya que existe la posibilidad de que se reduzca la especificidad en poblaciones médicamente complejas.

La manía delirante es un síndrome (no reconocido por los sistemas DSM y CIE) que se suma al dilema nosológico de la coexistencia de delirio y catatonía. Se trata de un síndrome de excitación catatónica, delirio y psicosis, descrito por primera vez en 1849 por Bell y repopularizado por Fink en 1999⁴. No existen criterios diagnósticos formales para este síndrome, ya que es escasa la literatura sobre diagnóstico y tratamiento. Puede empeorar con medicamentos antipsicóticos y, a pesar de la presencia de delirio, las benzodiacepinas son efectivas y el tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC) suele dar lugar a la resolución del síndrome⁴. Falta consenso sobre si la manía delirante se clasifica mejor como una característica de la enfermedad del espectro bipolar, una forma grave de catatonía u otro síndrome clínico en conjunto.

Existe más confusión nosológica en la interfaz del síndrome neuroléptico maligno (SNM) y la catatonía. Ni los sistemas DSM ni CIE reconocen el SNM como un subtipo o variante de la catatonía; sin embargo, muchos estudiosos de la catatonía ven el SNM como otro prototipo de catatonía maligna, que sólo difiere en que es desencadenada por los antagonistas de la dopamina. Los casos de SNM puntúan en las escalas de valoración de la catatonía y responden a las benzodiacepinas y a TEC⁴. En lugar de ser una entidad distinta, parece más probable que el SNM se encuentre en el mismo espectro de enfermedad que la catatonía.

Como se menciona en la CIE-11, la catatonía se reconoce cada vez más en personas con trastorno del espectro autista, y un metaanálisis reciente señala que el síndrome está presente en el 10,4% de estos pacientes⁸. A menudo, la catatonía no se diagnostica en esta población, ya que algunos signos catatónicos —como el discurso y los comportamientos repetitivos, agitación sin propósito, autolesiones y movimientos motores estereotipados— suelen explicarse como manifestaciones inherentes al propio autismo. De hecho, el diagnóstico diferencial puede resultar difícil. Aunque no existen estudios prospectivos, los informes de casos y las revisiones clínicas indican que la catatonía en estos pacientes puede tratarse eficazmente con TEC⁴.

La encefalitis por anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) es otro síndrome en el que cada vez más se reconoce la catatonía, lo que de nuevo presenta implicaciones nosológicas, ya que muchos de estos pacientes también deliran. En un reciente estudio prospectivo de más de 600 pacientes con el diagnóstico anterior, se identificó catatonía en el 59% de los casos, y catatonía con delirio en el 58%

de ellos⁹. La identificación adecuada de la catatonia asociada a este complejo síndrome neuropsiquiátrico es importante, ya que el 12% de los pacientes de este estudio desarrollaron SNM tras la administración de medicación antipsicótica. La TEC parece ser segura y eficaz en estos pacientes, en ocasiones incluso sin tratamiento inmunomodulador⁹.

A pesar de estas múltiples variedades, la catatonia sigue siendo un síndrome reconocible y tratable en todas las afecciones psiquiátricas y médicas en las que se observa. Las implicaciones nosológicas de la evidencia de la investigación emergente son claras. Esta evidencia sugiere que la catatonia se encuentra en un espectro de enfermedades que interactúan con el trastorno del estado de ánimo, trastorno psicótico, delirio, enfermedades neurológicas y otras afecciones médicas. Todos los psiquiatras deberían familiarizarse con la detección y tratamiento de este síndrome, así como con sus múltiples variedades.

Andrew Francis, Charles Mormando

Department of Psychiatry, Penn State Medical School, Hershey, PA, USA

1. Taylor MA, Fink M. *Am J Psychiatry* 2003;160:1233-41.
2. Francis A, Fink M, Appiani F et al. *J ECT* 2010;26:246-7.
3. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. www.who.int.
4. Mormando C, Francis A. *Int Rev Psychiatry* 2020;32:403-11.
5. Wilson JE, Niu K, Nicolson SE et al. *Schizophr Res* 2015;164:256-62.
6. Bush G, Fink M, Petrides G et al. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:129-36.
7. Wilson JE, Carlson R, Duggan MC et al. *Crit Care Med* 2017;45:1837-44.
8. Vaquerizo-Serrano J, Salazar De Pablo G, Singh J et al. *Eur Psychiatry* 2021; 65:e4.
9. Espinola-Nadurille M, Restrepo Martínez M, Bayliss L et al. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722001027.

DOI:10.1002/wps.21119

(Francis A, Mormando C. Catatonia and its varieties: an update. World Psychiatry 2023;22:476-477)

Evaluación Diagnóstica del Hikikomori (HiDE): una propuesta de evaluación estructurada del retraimiento social patológico

Nuestros vínculos sociales sustentan la esencia de nuestra vida cotidiana y ejercen una fuerte influencia en nuestra salud mental individual y nuestro bienestar colectivo. Aunque estas conexiones a menudo impregnan nuestras vidas de significado y sentimientos positivos, para algunas personas pueden torcerse terriblemente. Una de las manifestaciones más llamativas de esto es el llamado hikikomori.

El hikikomori ha sido un tema de estudio emergente en psiquiatría desde la década de 1990, y se caracteriza por el aislamiento físico en el propio hogar, agravado por un deterioro funcional significativo o angustia relacionados con este aislamiento, y una duración sostenida de los síntomas durante al menos seis meses^{1,2}. Aunque los pacientes con hikikomori requieren una consideración única, estudios realizados en todo el mundo han revelado que la comorbilidad del hikikomori con otros trastornos psiquiátricos diversos, como el trastorno del espectro autista y el trastorno depresivo mayor, es frecuente¹.

Habiendo realizado investigaciones y proporcionado atención clínica a personas con hikikomori durante más de 25 años, nuestro grupo ha contribuido significativamente al crecimiento constante del interés popular³ y al estudio académico de esta afección en todos los países y culturas. Para ayudar a estandarizar lo que se entiende por el término “hikikomori”, introdujimos una definición actualizada en 2020⁴. Más recientemente, el hikikomori se ha incluido en la sección “Cultura y Diagnóstico Psiquiátrico” del DSM-5-TR⁵, presumiblemente porque se describió por primera vez en Japón. Aunque estos han sido pasos en la dirección correcta, creemos que ahora existe una necesidad apremiante de una herramienta transcultural que pueda ayudar a clínicos e investigadores a comprender y evaluar a los individuos para detectar el hikikomori. Aquí presentamos una entrevista diagnóstica estructurada llamada Evaluación Diagnóstica del Hikikomori (HiDE, por sus siglas en inglés), que proporciona una guía práctica sobre cómo recopilar información y evaluar a los individuos para detectar este trastorno.

Existe una larga historia de entrevistas diagnósticas estructuradas en psiquiatría, lo que podría llevar a preguntarse por qué es especialmente necesaria una para el hikikomori. La razón más evidente es que el retraimiento social apenas se tiene en cuenta en las herramientas existentes como la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID-5), la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI) y la Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI). A menos que se empleen herramientas fiables y estandarizadas en los estudios que pretenden examinar el hikikomori, el avance de este campo de investigación se verá sofocado. Además, regularmente nos encontramos con personas bienintencionadas que buscan autodiagnosticarse (o por el contrario, descartar) el hikikomori simplemente rellenando el Cuestionario Hikikomori de 25 preguntas (HQ-25), una medida de autoinforme de los síntomas del hikikomori que desarrollamos para apoyar (pero no sustituir) el proceso de diagnóstico clínico de la afección⁶, de forma similar al uso actual de otras medidas informadas por los pacientes como el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9) o el Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (TAG-7).

HiDE es una herramienta administrada por un clínico que requiere de 5 a 20 minutos para completarse, dependiendo del

número de respuestas positivas (ver información complementaria para obtener el formulario completo de la entrevista diagnóstica estructurada). La desarrollamos originalmente para utilizarla en nuestra investigación. En los últimos dos años, aplicándola a más de 100 pacientes atendidos en la clínica de nuestro centro médico académico en Japón, hemos seguido perfeccionándola. Para minimizar el sesgo de recuerdo, la mayoría de los ítems de HiDE se centran en la sintomatología durante el último mes.

La primera sección de la herramienta aborda las características esenciales necesarias para establecer un diagnóstico de hikikomori. Los ítems cuantifican la frecuencia de las salidas, la cronicidad del retraimiento social y la angustia y deterioro funcional relacionados con este retraimiento. Hemos descubierto que algunos pacientes con hikikomori dan demasiada importancia a las salidas no sociales y breves (p. ej., sacar la basura) como prueba de que salen de casa, por lo que caracterizamos cuidadosamente el propósito y duración de las salidas. También hemos encontrado pacientes que niegan sufrir angustia o deterioro funcional, aunque reconocen una preocupación significativa por parte de familiares u otras personas por su retraimiento social. Por este motivo, incorporamos la *preocupación de otras personas* como evidencia de angustia o deterioro funcional.

La siguiente sección de la herramienta tiene como objetivo obtener detalles complementarios que no son estrictamente necesarios para el diagnóstico pero que proporcionan un contexto útil al retraimiento social de los pacientes. Estos ítems abarcan la participación social, incluidos trabajo y escuela, actividades e intereses personales, asistencia a citas para atención médica o consulta, e interacciones personales vs. otras interacciones. Se presta especial atención a si estas interacciones sociales alcanzan el nivel de mantener una *conversación* real, ya que en nuestra experiencia clínica algunos pacientes insisten (incorrectamente) en que intercambiar saludos se considera una interacción social significativa.

Los clínicos o investigadores que carezcan de tiempo para administrar la HiDE a todos los pacientes pueden considerar la posibilidad de utilizar un *formulario de evaluación* que también hemos desarrollado (ver información complementaria). Sugerimos que se administre la HiDE completa a los pacientes que respondan que: a) pasan fuera de casa una hora o menos al día al menos tres días a la semana, y b) se sienten personalmente molestos por ello, o su familia u otras personas que conocen se sienten molestos por ello. También sería razonable que los pacientes con un cribado positivo cumplieran el HQ-25 para proporcionar información de apoyo sobre la gravedad de sus síntomas de hikikomori.

HiDE ha demostrado ser una herramienta indispensable para la evaluación estructurada del retraimiento social patológico en nuestra práctica clínica y en la investigación en curso. Sin embargo, reconocemos plenamente la necesidad de un mayor estudio empírico de la herramienta para determinar su validez e implicaciones más allá de nuestra práctica. Por la presente, hacemos un llamamiento a nuestros colegas de todo el mundo para que ayuden a evaluar su fiabilidad y validez en sus entornos asistenciales, examinar los aspectos de su aplicación (p. ej., viabilidad, aceptabilidad, idoneidad y utilidad clínica), y ayudar a perfeccionar la herramienta según proceda. Un esfuerzo colectivo en esta dirección contribuirá

a que el hikikomori pase a formar parte de la corriente principal de la evaluación diagnóstica en psiquiatría.

Alan R. Teo^{1,2}, Kazumasa Horie³, Keita Kurahara³, Takahiro A. Kato³

¹VA Portland Health Care System, HSR&D Center to Improve Veteran Involvement in Care, Portland, OR, USA; ²Department of Psychiatry, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; ³Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Este estudio fue financiado por la Sociedad Japonesa para la Promoción de la Ciencia (becas n° JP16H06403, JP18H04042, JP19K21591, JP20H01773 y JP22H00494), la Agencia Japonesa para la Investigación y el Desarrollo Médico (beca n° JP21wm0425010), y la Agencia Japonesa de Ciencia y Tecnología (beca n° JPMJCR22N5). Los sponsors no intervinieron en el diseño del estudio, recopilación y análisis de datos, decisión de publicar o preparación del manuscrito. Las opiniones expresadas en esta carta pertenecen a los autores y no reflejan necesariamente la posición o política del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE.UU. o del Gobierno de EE.UU. Está disponible información complementaria con el formulario de entrevista HiDE en <https://www.hikikomori-lab.com/pdf/SupplementaryInformation.pdf>.

1. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019;73:427-40.

2. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *Am J Psychiatry* 2016;173:112-4.

3. Rich M. Japan's extreme recluses already faced stigma. Now, after knifings, they're feared. *New York Times*, June 6, 2019.

4. Kato TA, Kanba S, Teo AR. *World Psychiatry* 2020;19:116-7.

5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision*. Washington: American Psychiatric Association, 2022.

6. Teo AR, Chen JI, Kubo H et al. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:780-8.

DOI:10.1002/wps.21123

(Teo AR, Horie K, Kurahara K, Kato TA. *The Hikikomori Diagnostic Evaluation (HiDE): a proposal for a structured assessment of pathological social withdrawal*. *World Psychiatry* 2023;22:478-479)

El rendimiento de ChatGPT en la generación de respuestas a consultas clínicas en psiquiatría: una evaluación en dos niveles

ChatGPT (*Chat Generative Pretrained Performer*; Intérprete Preentrenado Generativo de Chat), un chatbot de inteligencia artificial (IA), se lanzó en 2022. Está entrenado con un gran modelo lingüístico (LLM) consistente en texto derivado de páginas web, foros de Internet, libros digitales y subtítulos de vídeos. Tras registrarse en openai.com, los usuarios pueden solicitar a ChatGPT en chat.openai.com que responda a cualquier pregunta.

En la actualidad, las comunidades clínica y de investigación están señalando las oportunidades y dificultades a la hora de confiar en ChatGPT para redactar artículos científicos o proporcionar información sobre cuestiones clínicas¹. Es importante señalar que se dispone de pocos recursos para guiar la adopción de ChatGPT en la educación sanitaria, p.ej., en lo que respecta a su rendimiento a la hora de responder preguntas clínicas relevantes a las que los profesionales se enfrentan en la práctica diaria. De hecho, muchos investigadores y clínicos están preocupados por el contenido incorrecto y la falta de matices en la información generada por IA^{2,3}. Por otra parte, dadas las grandes desigualdades en las oportunidades de educación médica y en la disponibilidad de conocimientos médicos y publicaciones de investigación a texto completo en todo el mundo⁴, particularmente los países de ingresos bajos y medios (LMIC) pueden beneficiarse de la IA, ya que el acceso a internet a través de un dispositivo es el único requisito previo para los chatbots de uso gratuito.

Para abordar la actual brecha de conocimiento sobre la fiabilidad de ChatGPT para responder a preguntas sobre psiquiatría clínica, examinamos la precisión, integridad y matices de sus respuestas a un conjunto diverso de preguntas, así como la velocidad a la que genera respuestas en comparación con otras fuentes de información.

Nuestro enfoque se dividió en dos niveles: en primer lugar, un análisis calificado por el autor sobre la precisión, integridad y matices de las respuestas de ChatGPT; en segundo lugar, un análisis que comparaba la precisión, integridad, matices y velocidad entre las respuestas proporcionadas por los encuestados que utilizaban ChatGPT y los encuestados que utilizaban otras fuentes de información.

En el primer nivel, dos evaluadores concibieron 40 preguntas (20 preguntas cada uno) que representaban una diversidad de temas relacionados con la epidemiología, diagnóstico y tratamiento en psiquiatría (ver información complementaria). Cada evaluador valoró la precisión, integridad y matices de las respuestas dadas por ChatGPT (versión 3; lanzada el 15 de diciembre de 2022) a

las preguntas concebidas por el otro evaluador. Las respuestas de ChatGPT se calificaron en una escala de 0 a 2 (0, insuficiente; 1, aceptable a buena; 2, muy buena a perfecta) para cada uno de los criterios de calidad (precisión, integridad y matices). Se calcularon las puntuaciones medias y las desviaciones estándar (DE).

En el segundo nivel, se pidió a 85 psiquiatras y residentes de psiquiatría que trabajaban en institutos de Países Bajos, Alemania y EE.UU., sin incluir a los evaluadores, que participaran en una encuesta *online*. Se aleatorizó a los participantes a ChatGPT o a cualquier otra fuente de información que prefirieran, excepto otros chatbots. Tras la aleatorización, se pidió a cada participante que respondiera a 10 de las mismas preguntas del primer nivel, teniendo todas las preguntas el mismo número de encuestados en los dos grupos. A continuación, dos evaluadores determinaron a ciegas (por grupo, es decir, ChatGPT vs. otro) la precisión, integridad y matices de cada respuesta. Se calcularon las kappas ponderadas al cuadrado para evaluar la fiabilidad entre los evaluadores cegados. Se compararon los tiempos registrados para responder a las preguntas entre el ChatGPT y el otro grupo.

Todos los análisis se realizaron con la versión 4.2.3 de R. La media de todas las puntuaciones de precisión, integridad y matices se utilizó como la principal medida de resultado en todos los análisis y se ha denominado puntuación compuesta. Entre los resultados adicionales se incluyeron las puntuaciones individuales de precisión, integridad y matices, así como la velocidad de respuesta. Para la puntuación compuesta, las medias y las DE se dividieron entre 6 (puntuación máxima) y se multiplicaron por 10, para convertir el rango original de 0-6 a una escala de 0-10. Para obtener los valores medios y DE de las puntuaciones individuales de precisión, integridad y matices, los valores originales se dividieron entre 2 (puntuación máxima) y se multiplicaron por 10, para convertir el rango 0-2 a 0-10. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar las puntuaciones entre ambos grupos (ChatGPT vs. otro). Se compararon los tiempos totales de respuesta de todas las preguntas, también mediante la prueba U de Mann-Whitney. Por último, se calcularon los odds ratios (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% para evaluar la probabilidad de obtener las puntuaciones máximas de composición, precisión, integridad y matices cuando se utilizaba ChatGPT vs. cuando no se utilizaba. La significación estadística de las OR se evaluó mediante una prueba exacta de Fisher. Al umbral de significación estadística

se le aplicó la corrección de Bonferroni para pruebas múltiples (dividiendo 0,05 entre el número de pruebas realizadas).

En el primer nivel del estudio, encontramos las siguientes puntuaciones medias en la escala 0-10 para ChatGPT: compuesto 8,0 (DE=2,8); precisión 8,4 (DE=2,9); integridad 7,6 (DE=3,0); y matices 8,1 (DE=3,3). En las respuestas a las 40 preguntas, detectamos 4 unidades de información erróneas (media de 0,1 por pregunta).

En el segundo nivel del estudio participaron 38 encuestados (25 psiquiatras y 13 residentes). La kappa media ponderada entre los evaluadores fue de 0,65. Para los participantes que utilizaron ChatGPT, las puntuaciones medias de la escala 0-10 fueron las siguientes: compuesta 7,6 (DE=2,9); precisión 8,1 (DE=3,1); integridad 7,3 (DE=3,2); y matices 7,2 (DE=3,5).

Se detectaron puntuaciones compuestas significativamente más altas en los usuarios de ChatGPT que en los no usuarios (7,6 vs. 6,7; $p=0,0016$). Los usuarios de ChatGPT fueron en promedio un 19% más rápidos en completar el cuestionario que los usuarios de otras fuentes, aunque esta diferencia no fue significativa. Los usuarios de ChatGPT tenían mayores probabilidades de obtener puntuaciones máximas que los no usuarios de ChatGPT: Las OR fueron 2,34 (compuesta); 1,96 (integridad) y 2,89 (matices); con IC del 95% que no llegan a 1, y valores p corregidos de 0,0037; 0,022 y $3,09 \times 10^{-5}$, respectivamente.

La OR para la precisión fue 1,33 (no significativa). Los ChatGPT respondieron a las preguntas sobre farmacoterapia (en particular interacciones e indicaciones específicas) con menos precisión que a otras preguntas, posiblemente debido a la falta de información fiable *online* y a la dependencia de los libros de texto para dichas preguntas.

En resumen, en el que creemos que es el primer estudio sobre la fiabilidad de ChatGPT para responder a cuestiones sobre psiquiatría clínica, encontramos que ChatGPT respondía a un test de 40 preguntas con gran precisión, integridad y matices. Los participantes que utilizaron ChatGPT obtuvieron mejores resultados que los que utilizaron otros recursos.

Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es que empleamos un enfoque integral en dos niveles que va más allá de estudios similares en otras especialidades por número de usuarios, número de preguntas formuladas, número de resultados y uso complementario de dos métodos⁵.

Una limitación es la posible falta de potencia para detectar diferencias significativas en la velocidad de respuesta entre usuarios de ChatGPT y los que no lo son. Además, la mejora con el tiempo en

el rendimiento de ChatGPT podría examinarse utilizando diseños más longitudinales.

Llegamos a la conclusión de que ChatGPT obtiene buenas puntuaciones en precisión, integridad, matices y rapidez a la hora de generar respuestas a preguntas clínicas en psiquiatría. Por lo tanto, puede representar una herramienta que proporcione un acceso rápido a información fiable sobre psiquiatría clínica que es (en el momento de escribir este artículo) de libre acceso para estudiantes de medicina, residentes y clínicos de todo el mundo. Por lo tanto, también puede contribuir a reducir las brechas en la educación sanitaria entre los países más ricos y los LMICs. Sin embargo, destacamos la necesidad de investigar las cuestiones éticas cuando se confía en el conocimiento médico derivado de la IA⁶.

Jurjen J. Luykx¹⁻³, Frank Gerritse⁴, Philippe C. Habets^{5,6}, Christiaan H. Vinkers^{5,7,8}

¹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; ²Department of Psychiatry, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ³Outpatient Second Opinion Clinic, GGNet Mental Health, Warnsveld, The Netherlands; ⁴Department of Psychiatry, Tergooi MC, Hilversum, The Netherlands; ⁵Department of Psychiatry and Anatomy & Neurosciences, Amsterdam University Medical Center, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁶Department of Internal Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁷Amsterdam Public Health, Mental Health Program and Amsterdam Neuroscience, Mood, Anxiety, Psychosis, Sleep & Stress Program, Amsterdam, The Netherlands; ⁸GGZ inGeest Mental Health Care, Amsterdam, The Netherlands

Dispone de información complementaria sobre este estudio en https://github.com/flgerritse/ChatGPT_psychiatry/.

1. Haupt CE, Marks M. JAMA 2023;329:1349-50.
2. Sallam M. Healthcare 2023;11:887.
3. Anonymous. Nature 2023;613:612.
4. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA et al. Lancet 2010;376:1923-58.
5. Grünebaum A, Chervenak J, Pollet SL et al. Am J Obstet Gynecol 2023; doi:10.1016/j.ajog.2023.03.009.
6. Flanagan A, Bibbins-Domingo K, Berkwits M et al. JAMA 2023;329:637-9.

DOI: 10.1002/wps.21145

(Luykx JJ, Gerritse F, Habets PC, Vinkers CH. The performance of ChatGPT in generating answers to clinical questions in psychiatry: a two-layer assessment. World Psychiatry 2023;22:479-480)

La CIE-11 abre la puerta a una mejor identificación de la depresión en hombres que se necesitaba hace tiempo

Las tasas de prevalencia en la población indican que la depresión es dos veces más común en mujeres que en hombres¹. Pero, ¿es esta estimación un reflejo exacto de la salud mental de los hombres, o más bien un artefacto de los criterios diagnósticos que favorecen las manifestaciones típicas femeninas de la depresión²?

Nosotros y otros argumentaríamos que este último es, de hecho, el caso²⁻⁶. En efecto, los resultados de décadas de estudios epidemiológicos y clínicos apuntan a la existencia de un síndrome depresivo con marcados rasgos externalizantes (p. ej., irritabilidad, agresividad, asunción de riesgos y consumo excesivo de alcohol o sustancias) que es particularmente prevalente en hombres (sobre todo los más jóvenes) y probablemente esté relacionado con un mayor riesgo de suicidio²⁻⁶.

Sin embargo, la detección y tratamiento de la depresión masculina se complica seriamente por el hecho de que los dos principales manuales de diagnóstico utilizados actualmente en psiquiatría, el DSM-5 y la CIE-10, no tienen en cuenta estos síntomas externalizan-

tes. Y lo que es más importante, el papel clave de la irritabilidad en la depresión masculina⁴⁻⁶ no se refleja en los criterios diagnósticos del DSM-5 para la depresión mayor. Según estos criterios, la irritabilidad puede sustituir al estado de ánimo deprimido solo en niños y adolescentes, pero no en adultos, lo que parece una distinción arbitraria.

En la recientemente introducida CIE-11⁷, llamada a reemplazar la CIE-10 en el transcurso de los próximos años, tanto la irritabilidad como la ausencia de experiencia emocional (“vacío”) pueden sustituir al estado de ánimo depresivo como requisito del denominado componente afectivo para un episodio depresivo, independientemente de la edad⁷. Esto representa una mejora sustancial con respecto a la identificación de los trastornos depresivos en hombres que presentan un fenotipo externalizante⁴.

De hecho, la irritabilidad se encuentra entre los síntomas principales incluidos en los cuestionarios específicos masculinos de la depresión^{5,6}, y probablemente subyace y se relaciona con otros sín-

tomas que caracterizan a la depresión masculina, como la agresión, el abuso de alcohol o sustancias y la asunción de riesgos, todos los cuales también se evalúan en dichos cuestionarios. Cabe destacar que, según uno de estos cuestionarios, la Escala de Calificación de la Depresión Masculina de Gotland⁵, los sentimientos de vacío también son una característica de la depresión masculina. Por lo tanto, al permitir que tanto la irritabilidad como la ausencia de experiencia emocional (vacío) sustituyan al estado de ánimo depresivo en los requisitos sintomáticos de un episodio depresivo, un grupo de individuos predominantemente masculinos, que anteriormente no cumplían con los criterios de depresión, probablemente los cumplan con la introducción de la CIE-11⁸.

Si bien quienes tienen especial interés en este tema considerarán que el cambio descrito en la CIE-11 es sustancial e importante, este cambio puede pasar desapercibido para la mayoría de profesionales que atienden a hombres que se beneficiarían de su identificación y tratamiento. Por consiguiente, serán necesarias iniciativas de formación para concienciar sobre este cambio y sus implicaciones para la práctica clínica. En relación con ello, los sistemas de atención sanitaria tendrán que prepararse para el aumento de demanda de atención (específica) ocasionado por este cambio diagnóstico.

Además, el fenotipo de depresión externalizante contribuye a la barrera de búsqueda de ayuda que experimentan los hombres. Para superarlo, pueden ser necesarias iniciativas de detección en entornos con una representación masculina predominante y valores típicamente masculinos, como los servicios militares, organizaciones de trabajo manual y clubes deportivos. Existe una relación conocida entre el fenotipo de depresión masculina y las tendencias suicidas^{3,4,8}. Suponiendo que los hombres afectados puedan ser tratados con éxito, es probable que estas iniciativas reduzcan el número de suicidios en hombres. Con aproximadamente 700.000 suicidios al año en todo el mundo, la mayoría en hombres, incluso mejoras relativamente pequeñas en las tasas de detección podrían salvar potencialmente miles de vidas y mejorar la calidad de vida de un número aún mayor.

Es de esperar que los cambios descritos en la CIE-11 inspiren a la American Psychiatric Association (APA) a realizar cambios análogos en la próxima edición del DSM. Recientemente, el DSM-5-TR señaló que “los hombres con depresión pueden tener más probabilidades que las mujeres deprimidas de informar de mayores frecuencias e intensidades de estrategias desadaptativas de autoafrentamiento y resolución de problemas, incluido el consumo excesivo de alcohol u otras drogas, la asunción de riesgos y el control deficiente de los impulsos”⁹. Así, dado que la CIE-11 incorpora cambios diagnósticos en línea con la evolución de la base de evidencia, también parece que la puerta sigue abierta para una (retrasada) actualización de los próximos criterios del DSM para la depresión mayor.

Aunque apoyamos los cambios mencionados, somos conscientes de que no se producirán sin retos asociados. Tanto el número de individuos que cumplen los criterios diagnósticos de depresión como la heterogeneidad de los síntomas entre ellos aumentarán. Esto, a su vez, aumentará la necesidad de estratificar el tratamiento por subtipos depresivos. En relación con esto, para los individuos que cumplen los criterios de depresión según la CIE-11, pero no según la CIE-10 (o el DSM-IV y el DSM-5), se puede argumentar que los tratamientos aprobados actualmente pueden no ser (igualmente) efectivos, ya que estos individuos no han estado adecuadamente representados en los estudios en los que se evaluaron dichos tratamientos. Por lo tanto, los cambios en los requisitos diagnósticos de la depresión deben impulsar iniciativas de investigación centradas en este grupo específico, incluida la validación de la eficacia de los tratamientos disponibles.

En conclusión, sostenemos que los cambios en la conceptualización de la depresión en la CIE-11 abrirán la puerta a una mejor identificación, necesaria hace tiempo, de la depresión en hombres. Si se aplica con sensatez y se integra con iniciativas adecuadas de información y detección, puede conducir a una reducción del número de suicidios y a una mejora de la salud mental en hombres. Con suerte, los beneficios de este cambio en los criterios diagnósticos de la depresión serán suficientemente evidentes para la APA como para realizar cambios análogos en el sistema DSM cuando corresponda.

Søren D. Østergaard^{1,2}, Zac Seidler³⁻⁵, Simon Rice^{3,4}

¹Department of Affective Disorders, Aarhus University Hospital - Psychiatry, Aarhus, Denmark; ²Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ³Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ⁴Orygen, Parkville, VIC, Australia; ⁵Movember, Melbourne, VIC, Australia

1. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. *Psychol Bull* 2017;143:783-822.
2. Martin LA, Neighbors HW, Griffith DM. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1100-6.
3. Rutz W, von Knorring L, Pihlgren H et al. *Lancet* 1995;345:524.
4. Rice S, Seidler Z, Kealy D et al. *Harv Rev Psychiatry* 2022;30:317-22.
5. Zierau F, Bille A, Rutz W et al. *Nord J Psychiatry* 2002;56:265-71.
6. Rice SM, Fallon BJ, Aucote HM et al. *J Affect Disord* 2013;151:950-8.
7. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. icd.who.int.
8. Zajac IT, Rice S, Proeve M et al. *J Ment Health* 2022;31:309-16.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

DOI:10.1002/wps.21124

(Østergaard SD, Seidler Z, Rice S. *The ICD-11 opens the door for overdue improved identification of depression in men. World Psychiatry* 2023;22:480-481)

Pensamientos de autolesión en la adolescencia tardía como indicador de riesgo de trastornos mentales en la edad adulta temprana

Se ha dedicado una atención creciente en las últimas décadas a la intervención temprana en los trastornos mentales juveniles. Para la psicosis, esto queda ejemplificado por el paradigma clínico de alto riesgo (CHR), que ha tenido un gran éxito al definir una subpoblación de mayor riesgo. Sin embargo, la subpoblación captada por los servicios CHR representa una pequeña proporción de todos los casos de psicosis¹, lo que pone de relieve la necesidad de enfoques adicionales para la detección precoz de individuos en situación de riesgo.

Los pensamientos de autolesión son comunes en las poblaciones juveniles y se asocian con varios resultados psiquiátricos. Un

reciente estudio de registro finlandés encontró que al 18% de los jóvenes en Finlandia que se presentaban en el hospital con autolesiones se les diagnosticaba un trastorno psicótico a los 28 años², lo que sugiere que la presentación en el hospital con autolesiones puede ser un marcador de riesgo sistémico de psicosis. Sin embargo, la mayoría de individuos con pensamientos o comportamientos autolesivos no acuden al hospital, y solo una pequeña proporción (4%) de los futuros casos de psicosis fueron detectados en ese estudio.

Ampliando este enfoque, examinamos si tener pensamientos de autolesión al final de la adolescencia (independientemente de que

acudieran al hospital) era un indicador de riesgo para el desarrollo de un trastorno psicótico, así como de trastorno depresivo y trastorno de ansiedad generalizada (TAG), en la edad adulta temprana. En análisis secundarios exploratorios, también se examinó si informar a un médico generalista (MG) sobre pensamientos de autolesión era un marcador de riesgo para estos trastornos.

La muestra se extrajo del Estudio Longitudinal Avon de Padres e Hijos (ALSPAC)³⁻⁵. Se invitó a participar a mujeres embarazadas en Avon, Reino Unido, con fechas previstas de parto entre el 1 de abril de 1991 y el 31 de diciembre de 1992. Se inscribieron 14.541 embarazos (13.988 niños vivos al año de edad). Cuando los niños mayores tenían aproximadamente 7 años, se intentó reforzar la muestra inicial con casos elegibles que no se incorporaron en un principio. El tamaño total de la muestra para los análisis que utilizan datos recogidos después de los 7 años es de 15.447 embarazos (14.901 niños vivos al año de edad). Los datos se recopilaron y gestionaron utilizando REDCap^{6,7}. Se obtuvo la aprobación ética del Comité de Ética y Legislación de ALSPAC y de los comités locales de ética en investigación. El consentimiento informado para el uso del cuestionario y los datos clínicos se obtuvo siguiendo las recomendaciones del citado Comité.

A los 17 años, los participantes completaron el Programa de Entrevista Clínica Revisado (CIS-R)⁸. Este incluía una pregunta sobre si el participante había tenido pensamientos de autolesión en la semana anterior a la evaluación. Esto se codificó como una variable de exposición binaria (sí/no).

A los 24 años, los participantes completaron la Entrevista semiestructurada de Síntomas Similares a la Psicosis (PLIKSi) para evaluar experiencias psicóticas⁹. El trastorno psicótico se definió como la presentación de al menos una experiencia psicótica definida (no atribuible al sueño o la fiebre) que se repitiera por lo menos una vez al mes durante los seis meses anteriores, y se asoció a una angustia grave, o a un deterioro marcado del funcionamiento social u ocupacional del participante, o lo llevó a buscar ayuda profesional. También examinamos los resultados del trastorno depresivo moderado o grave y del TAG, definidos según la CIE-10, basándonos en las respuestas al CIS-R completado a los 24 años.

A los 17 años, cuando los participantes declararon tener pensamientos de autolesión, también se les preguntó si habían hablado con su médico de cabecera sobre sus pensamientos. Esta variable se codificó con cuatro categorías: sin pensamientos de autolesión; no se lo dijeron a nadie; se lo dijeron a alguien que no era su médico generalista; se lo dijeron a su médico generalista.

Los análisis primarios utilizaron la regresión logística para evaluar las asociaciones entre pensamientos autolesivos a los 17 años y trastorno psicótico, trastorno depresivo y TAG a los 24 años. En los análisis secundarios se utilizó la regresión logística para evaluar las asociaciones entre contar a alguien los pensamientos autolesivos a los 17 años y los mismos resultados a los 24 años. Para todos los análisis, “ningún pensamiento de autolesión” fue la categoría de referencia. Para cada análisis, se excluyeron a los participantes que ya cumplían los criterios para el resultado relevante a los 17 años. En consonancia con la naturaleza predictiva de este estudio, los modelos no se ajustaron por posibles factores de confusión. Los análisis se realizaron con Stata 17 (StataCorp).

Los participantes evaluados a los 17 años y que disponían de datos sobre pensamientos de autolesión fueron 4.563. Tras la exclusión de los sujetos que cumplían los criterios de los resultados a los 17 años, el número de participantes en cada muestra analítica fue de 2.591 para el trastorno psicótico; 2.622 para el trastorno depresivo; y 2.628 para el TAG. El número de participantes que refirió pensamientos de autolesión a los 17 años en cada muestra analítica

fue 267 (10,3%), 234 (8,9%) y 247 (9,4%), respectivamente (ver también información complementaria).

De los 18 participantes que cumplían los criterios de trastorno psicótico a los 24 años, 8 (44,4%) habían referido pensamientos de autolesión a los 17 años. Las cifras correspondientes fueron 34 de 157 (21,7%) en los que padecían trastorno depresivo y 50 de 205 (24,4%) entre aquellos con TAG a los 24 años. Por otro lado, el riesgo absoluto de padecer un trastorno psicótico a los 24 años en los que tenían pensamientos de autolesión a los 17 años era de 3,0% (odds ratio, OR: 7,15; IC 95%: 2,80-18,27), mientras que era 14,5% para el trastorno depresivo (OR: 3,19; IC 95%: 2,12-4,78); y 20,2% para el TAG (OR: 3,64; IC 95%: 2,57-5,17).

Los análisis secundarios proporcionaron evidencia de asociaciones entre informar a un médico de cabecera sobre pensamientos de autolesión a los 17 años y trastorno psicótico (OR: 19,34; IC 95%: 5,11-73,24), trastorno depresivo (OR: 14,42; IC 95%: 6,20-33,53) y TAG (OR: 5,00; IC 95%: 2,20-11,35) a los 24 años (ver también información complementaria).

Estos resultados sugieren que una gran proporción de los que desarrollan después trastorno psicótico (44,4%) pueden detectarse mediante el cribado de pensamientos de autolesión al final de la adolescencia. Por otro lado, de todos los que refirieron pensamientos de autolesión a los 17 años, solo el 3% desarrolló un trastorno psicótico a los 24 años; 14,5% desarrolló un trastorno depresivo; y 20,2% presentó TAG. La simplicidad de este enfoque radica en que se basa en un único síntoma notificado. Sin embargo, de forma aislada, su utilidad para definir un subgrupo de riesgo es limitada, debido a los bajos valores predictivos de un resultado positivo. No obstante, los hallazgos subrayan la importancia de un seguimiento adecuado a largo plazo de los jóvenes con pensamientos de autolesión en relación con los futuros resultados de salud mental.

Los análisis secundarios indicaron que acudir al médico generalista con pensamientos de autolesión puede ser un indicador particular de riesgo de trastorno psicótico en la edad adulta temprana, así como de trastorno depresivo y TAG. Esto sugiere un posible enfoque basado en el sistema para la detección precoz en atención primaria. Sin embargo, estos resultados deben considerarse preliminares e interpretarse con cautela, dado el reducido número de participantes en la categoría de exposición.

Es notable que las estimaciones del efecto fueran más altas para el trastorno psicótico en comparación con el trastorno depresivo o TAG. Sin embargo, los intervalos de confianza se solaparon, en consonancia con la opinión de que los pensamientos de autolesión en la adolescencia tardía pueden ser un marcador de riesgo transdiagnóstico.

Una posible explicación de nuestros hallazgos es que la comprobación de pensamientos de autolesión al final de la adolescencia detecta a jóvenes expuestos a factores de riesgo transdiagnóstico conocidos para futuros trastornos mentales, como el acoso escolar y otras formas de adversidad en la infancia, las desventajas socioeconómicas y los problemas de consumo de sustancias. Sin embargo, los objetivos de este estudio eran más predictivos que explicativos, por lo que no pueden extraerse inferencias causales. Si se confirman en otras poblaciones, estos hallazgos sugieren nuevas oportunidades para la detección precoz de jóvenes con riesgo de padecer trastornos mentales en los primeros años de la edad adulta.

David Mongan^{1,2}, Colm Healy^{2,3}, Emmet Power², Jonah F. Byrne^{2,4}, Stan Zammit^{5,6}, Ian Kelleher⁷⁻⁹, Mary Cannon², David R. Cotter^{2,4}

¹Centre for Public Health, Queen's University Belfast, Belfast, Northern Ireland; ²Department of Psychiatry, Royal College of Surgeons in Ireland,

Dublin, Ireland; ³Department of Health Psychology, School of Population Health, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; ⁴SFI Future Neuro Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland; ⁵Centre for Academic Mental Health, Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK; ⁶Division of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Cardiff, UK; ⁷Centre for Clinical Brain Sciences, Division of Psychiatry, University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ⁸School of Medicine, University College Dublin, Dublin, Ireland; ⁹St. John of God Research Foundation, Stillorgan, Dublin, Ireland

Los autores agradecen a las familias que participaron en ALSPAC, a las comadronas que ayudaron a reclutarlas y a todo el equipo de ALSPAC. La recopilación de datos para esta investigación fue financiada por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (subvenciones n° MR/M006727/1, MR/L022206/1 y G0701503/85179) y el Wellcome Trust (subvención n° 08426812/Z/07/Z). La información complementaria sobre este estudio está

disponible en https://osf.io/d84qg/?view_only=95076eb00c8443748dae-3b212e655f49.

1. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. *World Psychiatry* 2021;20:200-21.
2. Bolhuis K, Lång U, Gyllenberg D et al. *Schizophr Bull* 2021;47:1685-94.
3. Boyd A, Golding J, Macleod J et al. *Int J Epidemiol* 2013;42:111-27.
4. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K et al. *Int J Epidemiol* 2013;42:97-110.
5. Northstone K, Lewcock M, Groom A et al. *Wellcome Open Res* 2019;4:51.
6. Harris PA, Taylor R, Thielke R et al. *J Biomed Inform* 2009;42:377-81.
7. Harris PA, Taylor R, Minor BL et al. *J Biomed Inform* 2019;95:103208.
8. Lewis G. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:207-10.
9. Horwood J, Salvi G, Thomas K et al. *Br J Psychiatry* 2008;193:185-91.

DOI:10.1002/wps.21125

(Mongan D, Healy C, Power E, Byrne JF, Zammit S, Kelleher I, Cannon M, Cotter DR. *Thoughts of self-harm in late adolescence as a risk indicator for mental disorders in early adulthood. World Psychiatry* 2023;22:481-483)

Marginación del mercado laboral en hijos de personas con trastornos psiquiátricos graves: un estudio de cohorte nacional sueco

El empleo estable está consistente y fuertemente vinculado a indicadores clave de la calidad de vida y la longevidad, incluyendo salud física y mental, integración social, autoconcepción y realización personal¹. La exclusión, desestabilización o marginación involuntaria de la fuerza laboral tiene impactos negativos en estos mismos ámbitos personal, social y económico. Estos efectos pueden agravarse aún más por las características individuales (p. ej., mala salud, bajo nivel educativo) o factores estresantes de la vida (p. ej., bajo nivel socioeconómico, inestabilidad de la vivienda) asociados al subempleo o desempleo².

Los estudios han destacado el papel fundamental de la adversidad en la infancia y su influencia en las trayectorias laborales. Aunque la definición de trabajo ha variado en las distintas investigaciones, existe una concepción generalmente unificada de “adversidad” que engloba factores tanto económicos (p. ej., estatus socioeconómico bajo) como emocionales (p. ej., entorno caótico). En reconocimiento de su influencia en estos factores, ha sido habitual que estas definiciones incluyan una medida de la salud mental de los padres.

A pesar de ello, la relación de la enfermedad mental de los padres con los resultados laborales intergeneracionales sigue estando pobremente definida. Los estudios anteriores se han centrado principalmente en los comportamientos indirectos asociados a la salud psiquiátrica de los padres (p. ej., abuso de alcohol o drogas), y en las características de los primeros años de vida asociadas a las oportunidades laborales futuras (p. ej., formación de la personalidad, nivel educativo)^{3,4}. No conocemos ningún trabajo, hasta la fecha, que haya sido potenciado para diseccionar longitudinalmente la relación entre el diagnóstico psiquiátrico parental establecido y los resultados laborales objetivos en la descendencia. Además, en ningún estudio se ha considerado el impacto diferencial de la estructura del diagnóstico parental (p. ej., trastornos del estado de ánimo vs. trastornos psicóticos; uno vs. dos progenitores afectados) sobre estas asociaciones. De hecho, el apareamiento no aleatorio es común en las poblaciones psiquiátricas^{5,6}, y es probable que tenga un impacto considerable en diversos resultados funcionales en la descendencia⁷.

Aquí nos centramos en las siguientes preguntas: a) ¿En los descendientes de personas con trastornos psiquiátricos aumenta el riesgo de percibir una pensión de invalidez y desempleo de larga duración?; b) ¿Aumenta aún más este riesgo si ambos padres biológicos padecen un trastorno psiquiátrico?; y c) ¿Qué papel desempeñan otros factores individuales (p. ej., la propia salud mental del descendiente) y ambientales (p. ej., nivel educativo de los padres) en

esta asociación? La aprobación ética de este proyecto fue otorgada por la Junta Regional de Revisión Ética de Estocolmo, Suecia.

Aprovechando la vinculación de los principales registros nacionales suecos, reunimos una cohorte de 2.010.587 descendientes (de 1.198.151 parejas de padres) nacidos en Suecia entre el 1 de enero de 1973 y el 31 de diciembre de 1993. Utilizando como referencia a los descendientes de padres no afectados psiquiátricamente (seleccionados de forma “no depurada”⁸), comparamos los riesgos de recibir una pensión de invalidez y desempleo de larga duración en los descendientes de padres con afección uniparental (madre o padre) y de padres con afección biparental (madre y padre) con alguno de los siguientes once trastornos psiquiátricos principales: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista, síndrome de Tourette y trastorno de tics crónicos, trastornos por consumo de sustancias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia y trastorno bipolar.

A continuación, los trastornos se agruparon en cuatro grupos operativos: trastornos del neurodesarrollo, trastornos por consumo de sustancias, trastornos emocionales y trastornos psicóticos (incluyendo esquizofrenia y trastorno bipolar). Dentro de cada grupo de trastornos, se creó una variable de exposición para distinguir las parejas con afectación dual de las parejas con afectación única: por ejemplo, “afectación biparental con trastornos psicóticos” indica una pareja en la que ambos progenitores tienen esquizofrenia o trastorno bipolar (en cualquier combinación), mientras que “afectación uniparental con trastornos psicóticos” indica una pareja en la que solo uno de los progenitores tiene un diagnóstico dentro de este grupo de trastornos.

Para los resultados de la descendencia, estimamos el índice de riesgo de incidencia (IRR) para la pensión de invalidez y el desempleo de larga duración en todos los grupos de exposición. Se integraron varias covariables en nuestros modelos, incluidas las características demográficas clave (modelo base), con un ajuste adicional para los trastornos somáticos de la descendencia y el nivel educativo más alto. En un modelo totalmente ajustado se controló además el nivel educativo más alto del progenitor y su percepción de una pensión de invalidez o desempleo de larga duración. La mayoría de las covariables se definieron durante todo el periodo de estudio (p. ej., duración total del seguimiento), y una minoría se adaptó para captar los impactos en puntos temporales destacados. En los análisis de sensibilidad, exploramos el impacto de la propia salud psiquiátrica de los hijos excluyendo los hijos con alguno de

los trastornos mencionados. También volvimos a realizar los análisis principales utilizando un grupo de comparación “depurado”, en el que ninguno de los progenitores tenía ninguno de los once diagnósticos psiquiátricos relevantes a lo largo de la vida.

Para cada resultado, ajustamos modelos de regresión de Poisson modificados con errores estándar robustos⁹, utilizando años-persona como término de compensación para abordar los diferentes tiempos de seguimiento entre los participantes, y agrupando por número de identificación familiar para tener en cuenta la no independencia de las observaciones repetidas dentro de las familias.

En comparación con la descendencia de padres sin afectación, los individuos con un progenitor afectado presentaban un riesgo significativamente mayor de recibir una pensión de invalidez, teniendo en cuenta las características demográficas (IRR=1,88; IC 95%: 1,84-1,91; $p<0,001$; en 332.357 descendientes de parejas con un solo progenitor afectado vs. 1.641.244 descendientes de parejas no afectadas). El riesgo se duplicó en la descendencia de padres con afectación dual (IRR=2,84; IC 95%: 2,73-2,95; $p<0,001$; en 36.986 descendientes de parejas con doble afectación vs. 1.973.601 descendientes de parejas no afectadas). Aunque todos los trastornos psiquiátricos de los padres mostraron una asociación significativa con el riesgo de pensión de invalidez en la descendencia, el mayor riesgo se observó en la descendencia de padres afectados con trastornos del neurodesarrollo (con afectación uniparental: IRR=3,36; IC 95%: 3,20-3,54; $p<0,001$; con afectación biparental: IRR=7,25; IC 95%: 5,68-9,26; $p<0,001$) y trastornos psicóticos (con afectación uniparental: IRR=2,11; IC 95%: 2,03-2,19; $p<0,001$; con afectación biparental: IRR=5,31; IC 95%: 4,33-6,52; $p<0,001$). Los resultados fueron sólidos al ajuste adicional por trastornos somáticos de la descendencia y nivel educativo (un solo afectado con cualquier trastorno: IRR=1,73; IC 95%: 1,69-1,76; $p<0,001$; afectación biparental con cualquier trastorno: IRR=2,38; IC 95%: 2,28-2,47; $p<0,001$), y para las características socioeconómicas de los padres (IRR=1,40; IC 95%: 1,38-1,43; $p<0,001$; e IRR=1,60; IC 95%: 1,54-1,67; $p<0,001$, respectivamente). Los resultados por grupos de trastornos parentales también fueron sólidos en todos los modelos.

La descendencia con un progenitor afectado presentaba un riesgo significativamente mayor de desempleo, en comparación con la descendencia de progenitores no afectados (IRR=1,46; IC 95%: 1,45-1,48; $p<0,001$). Este riesgo se elevó notablemente en los descendientes de parejas con afectación biparental (IRR=1,92; IC 95%: 1,87-1,96; $p<0,001$). La descendencia de padres con afectación uniparental y biparental por trastornos del neurodesarrollo y consumo de sustancias mostró la mayor carga de desempleo tanto en el modelo base como en el modelo que controlaba los trastornos somáticos y la educación de la descendencia. El modelo totalmente ajustado dio lugar a riesgos significativos, aunque atenuados, en la descendencia: IRR=1,21; IC 95%: 1,20-1,23; $p<0,001$ (afectación uniparental con cualquier trastorno) e IRR=1,34; IC 95%: 1,30-1,38; $p<0,001$ (afectación biparental con cualquier trastorno). Los resultados correspondientes por grupos de trastornos parentales también se atenuaron, aunque la mayoría de ellos conservaron la significación.

La repetición de los análisis en una subcohorte de descendientes sin el diagnóstico de interés produjo resultados comparables para

ambos resultados. Asimismo, el uso del grupo de comparación “depurado” en un análisis de sensibilidad no alteró los resultados.

En conjunto, estos resultados indican una asociación consistente y profunda entre los antecedentes psiquiátricos de los padres y la marginación en el mercado laboral de su descendencia, que es particularmente llamativa en las familias con afectación biparental. Aunque nuestro principal hallazgo es el de una adversidad laboral global y relativa entre los hijos de todos los padres afectados, se observó además una variación según el diagnóstico de los padres, ya que los hijos de familias afectadas por trastornos del neurodesarrollo, psicóticos y por consumo de sustancias tenían mayor riesgo de resultados laborales adversos.

Será necesario investigar más para obtener una visión más matizada de los mecanismos que impiden las perspectivas del mercado laboral en estas poblaciones, sobre todo teniendo en cuenta el impacto limitado de los presuntos factores determinantes (p. ej., la propia salud psiquiátrica del niño) en esta asociación. Nuestros hallazgos sugieren que dicha investigación debería seguir ampliando la consideración de las dinámicas de riesgo diferenciales según el diagnóstico de los padres y, en particular, la estructura diagnóstica parental (p. ej., familias con afectación uniparental vs. familias con afectación biparental), con el fin de identificar subgrupos con especial necesidad de estrategias preventivas y de intervención temprana dirigidas a aumentar sus posibilidades de participación en el mercado laboral.

Ashley E. Nordsletten^{1,2}, Kayoko Isomura^{1,3}, James J. Crowley^{1,4}, Matti Cervin⁵, Henrik Larsson^{6,7}, Paul Lichtenstein⁶, David Mataix-Cols^{1,3}, Anna Sidorchuk^{1,3}

¹Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ²Department of Psychiatry, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ³Stockholm Health Care Services, Region Stockholm, Stockholm, Sweden; ⁴Departments of Genetics and Psychiatry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA; ⁵Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden; ⁶Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁷School of Medical Sciences, Örebro Universitet, Örebro, Sweden.

La información complementaria sobre este estudio está disponible en: https://osf.io/2rb4v/?view_only=502cfd41699542ff8b7f079b7c3d4f28.

1. Stuart H. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:522-6.
2. Engels M, Warendorf M, Dragano N et al. *Adv Life Course Res* 2021;50:100432.
3. Jami ES, Hammerschlag AR, Bartels M et al. *Transl Psychiatry* 2021;11:197.
4. Harter SL. *Clin Psychol Rev* 2000;20:311-37.
5. Nordsletten AE, Larsson H, Crowley JJ et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:354-61.
6. Maes HH, Neale MC, Kendler KS et al. *Psychol Med* 1998;28:1389-401.
7. Sidorchuk A, Brander G, Pérez-Vigil A et al. *Psychol Med* 2022; doi: 10.1017/S0033291722003506.
8. Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:252-7.
9. Zou G. *Am J Epidemiol* 2004;159:702-6.

DOI:10.1002/wps.21127

(Nordsletten AE, Isomura K, Crowley JJ, Cervin M, Larsson H, Lichtenstein P, et al. Labour market marginalization in children of persons with major psychiatric disorders: a Swedish national cohort study. World Psychiatry 2023;22:483-484)

¿Es posible diferenciar el TEPT complejo de los síntomas del trastorno límite de la personalidad en la CIE-11?

La introducción del trastorno por estrés postraumático complejo (TEPTC) y las descripciones revisadas de los trastornos de

la personalidad en la CIE-11¹ se han acompañado de cierta incertidumbre en la práctica clínica en cuanto a la diferenciación entre

los perfiles diagnósticos del TEPTC y el trastorno límite de la personalidad (TLP).

El diagnóstico del TEPTC requiere “la exposición a un acontecimiento o una serie de acontecimientos de naturaleza extremadamente amenazante u horrenda, la mayoría acontecimientos prolongados o repetitivos de los que es difícil o imposible escapar”¹. Tales acontecimientos incluyen, entre otros, la tortura, esclavitud, campañas de genocidio y otras formas de violencia organizada, violencia doméstica prolongada y abusos sexuales o físicos repetidos en la infancia. A nivel sintomático, el TEPTC incluye los síntomas centrales del TEPT de reexperimentación del acontecimiento traumático en el presente, evitación de los recordatorios traumáticos y percepción persistente de una mayor amenaza actual, junto con los tres grupos sintomáticos de problemas generalizados en la regulación del afecto, autoconcepto negativo y dificultades en las relaciones.

El TLP se ha reformulado en la CIE-11, debido a la introducción de un enfoque fundamentalmente diferente en la clasificación de los trastornos de personalidad¹. En lugar de diagnosticar estos trastornos según tipos categóricos, la CIE-11 requiere ahora como rasgos centrales alteraciones del yo (p. ej., de la identidad, autoestima, precisión de la visión propia, autodirección) y del funcionamiento interpersonal. Se ha incluido un calificador de patrón límite, basado en los nueve criterios diagnósticos del DSM-5 para TLP, en que los rasgos diagnósticos más destacados son la inestabilidad en el sentido del yo, las relaciones y afectos, y la marcada impulsividad (p. ej., sexo sin protección, consumo excesivo de alcohol, conducción temeraria, alimentación incontrolable). Estos rasgos diagnósticos representan algunos problemas en los mismos dominios de síntomas generales que el TEPTC, es decir, los relacionados con la desregulación afectiva, la identidad y las capacidades relacionales.

Durante varias décadas, el solapamiento entre los síntomas de TLP y las diversas formas de TEPTC ha sido objeto de debate. Se han realizado varios estudios que exploran la asociación entre estas afecciones utilizando medidas específicas para cada trastorno. Estos estudios se han realizado en muestras de población general, así como en muestras clínicas de individuos traumatizados, e incluyen diseños de análisis factorial, análisis de clases latentes y análisis de redes. En todos estos estudios se ha concluido que existe un grupo de individuos que cumple los criterios de ambos trastornos, pero en general se observó que TEPTC y TLP pueden distinguirse a nivel sintomático e individual.

Existen varias diferencias en los criterios diagnósticos de ambos trastornos que son clínicamente informativas a este respecto.

Si bien la exposición a acontecimientos vitales traumáticos puede precipitar ambos trastornos, no se requiere un antecedente traumático para el diagnóstico de TLP, mientras que sí para el TEPTC. No obstante, también es importante destacar que un número significativo de personas con TLP declara haber estado expuestas a acontecimientos vitales traumáticos, como el abuso sexual².

Los ítems diagnósticos relacionados con la desregulación afectiva suelen respaldarse por igual en todos los trastornos, y en los análisis de redes estos síntomas parecen ser comunes tanto en TEPTC como en TLP³. Sin embargo, TLP se asocia con altas tasas de impulsividad y conductas suicidas y autolesivas, mientras que en TEPTC estas características pueden estar presentes, pero no se dan con tanta frecuencia como otros síntomas de TEPTC, ni tan a menudo como en TLP⁴. De hecho, abordar las conductas suicidas y autolesivas se ha considerado la preocupación definitoria y el objetivo principal del tratamiento en TLP.

Nuestras observaciones clínicas de personas con TEPTC sugieren que las dificultades en la regulación afectiva son egodistónicas, específicas del factor estresante y variables en el tiempo. En TLP, la desregulación afectiva y el estado de ánimo inestable parecen ser egosintónicos y persistentes en el tiempo⁵. En TLP, las dificultades de autoconcepto reflejan un sentido inestable del yo que incluye objetivos y creencias cambiantes, mientras que los individuos con TEPTC tienen un sentido negativo del yo constante y estable. Aunque es frecuente que los individuos con TEPTC y TLP refieran, ambos, sentimientos de baja autoestima, la presencia adicional de una visión cambiante del yo apoya el diagnóstico de TLP.

Las dificultades relacionales en TLP se caracterizan por patrones de interacción inestables o volátiles, mientras que en TEPTC se definen por dificultades constantes para confiar en los demás y la evitación de la intimidad o cercanía.

Una consideración importante en el diagnóstico es evitar patologizar en exceso al individuo. Por ejemplo, un síntoma común a ambos trastornos, como la volatilidad emocional, debe considerarse parte de cada trastorno al sumar la totalidad de los síntomas para determinar si la persona cumple los criterios para un trastorno específico. Sin embargo, una vez que se ha realizado un diagnóstico primario, el síntoma no debe contarse dos veces. El síntoma debe contarse una vez y designarse al diagnóstico que se haya identificado como primario, aplicando un enfoque “jerárquico” al diagnóstico.

La utilidad clínica de formular dos diagnósticos es principalmente orientar las decisiones de tratamiento y proporcionar una intervención que optimice los resultados abordando los rasgos más perjudiciales asociados a cada trastorno. Por lo general, es probable que el TLP sea el trastorno más grave, con un mayor deterioro debido a la presencia de conductas suicidas y autolesivas. Recomendamos que las futuras investigaciones encuesten a los profesionales sobre cuáles les parecen las ventajas e inconvenientes de la clasificación actual de estos dos trastornos. Además, el desarrollo de entrevistas clínicas fiables y válidas permitirá una mayor precisión diagnóstica.

Es necesario desarrollar tratamientos personalizados fundamentados en la fenomenología y gravedad de ambas afecciones. Una serie de tratamientos con eficacia demostrada para el TEPT, como la terapia cognitivo-conductual o la desensibilización y reprocesamiento del movimiento ocular, también podrían ser útiles para el TEPTC⁶. También vale la pena señalar que la terapia dialéctico-conductual, un tratamiento que se ha utilizado ampliamente en personas con TLP, se ha modificado y ha resultado eficaz para el TEPT y los síntomas comórbidos de TLP, TLP con TEPT comórbido y TLP solo⁷.

También se ha sugerido un enfoque modular basado en el trauma para el tratamiento del TEPTC⁸. El enfoque modular propone que los grupos de síntomas de TEPTC se aborden mediante un modelo basado en la formulación y en función de los objetivos de tratamiento del paciente y de la gravedad de sus síntomas. Los enfoques modulares, como el entrenamiento de habilidades en la terapia narrativa de regulación afectiva e interpersonal, han resultado útiles para quienes han experimentado TEPT relacionado con traumas infantiles⁹ y se han adaptado para el TEPTC.

Para quienes cumplen los criterios de ambos trastornos, un enfoque basado en el trauma podría seguir siendo la mejor opción de tratamiento. Sin embargo, existe una necesidad urgente de explorar la eficacia de las intervenciones existentes y nuevas para el TEPTC de la CIE-11, y para el nuevo constructo de tras-

torno de personalidad (incluido el nuevo calificador de patrón para TLP).

Thanos Karatzias^{1,2}, Martin Bohus^{3,4}, Mark Shevlin⁵, Philip Hyland⁶, Jonathan I. Bisson⁷, Neil P. Roberts^{7,8}, Marylène Cloitre^{9,10}

¹Edinburgh Napier University, School of Health & Social Care, Edinburgh, UK; ²NHS Lothian, Rivers Centre for Traumatic Stress, Edinburgh, UK; ³Institute of Psychiatric and Psychosomatic Psychotherapy, Central Institute of Mental Health Mannheim, Heidelberg University, Heidelberg, Germany; ⁴McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁵School of Psychology, Ulster University, Coleraine, UK; ⁶Department of Psychology, Maynooth University, Kildare, Ireland; ⁷School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ⁸Psychology and Psychological Therapies Directorate, Cardiff and Vale University Health Board, Cardiff, UK; ⁹National Center for PTSD Dissemination and Training Division, VA Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA, USA; ¹⁰Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

1. World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision. Geneva: World Health Organization, 2022.
2. de Aquino Ferreira LF, Pereira FH, Benevides AM et al. *Psychiatry Res* 2018;262:70-7.
3. Owczarek M, Karatzias T, McElroy E et al. *J Pers Disord* 2023;37:112-29.
4. Cloitre M, Garvert DW, Weiss B et al. *Eur J Psychotraumatol* 2014;5:25097.
5. Biskin RS, Paris J. *CMAJ* 2012;184:1789-94.
6. Voorendonk EM, De Jongh A, Rozendaal L et al. *Eur J Psychotraumatol* 2020;11:1783955.
7. Bohus M, Kleindienst N, Hahn C et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:1235-45.
8. Karatzias T, Cloitre M. *J Trauma Stress* 2019;32:870-6.
9. Cloitre M, Stovall-McClough KC, Noonan K et al. *Am J Psychiatry* 2010;167:915-24.

DOI:10.1002/wps.21098

(Karatzias T, Bohus M, Shevlin M, Hyland P, Bisson JI, Roberts NP, Cloitre M. Is it possible to differentiate ICD-11 complex PTSD from symptoms of borderline personality disorder? World Psychiatry 2023;22:484-486)

Promoviendo la investigación sobre la esquizofrenia en Europa: contribución del Grupo Europeo para la Investigación en Esquizofrenia

El Grupo Europeo para la Investigación en Esquizofrenia (EGRIS) se fundó a finales de la década de 1990 con el fin de desarrollar estrategias para la promoción y coordinación de la investigación sobre esquizofrenia en Europa.

Los miembros fundadores fueron W. Fleischhacker (Austria), J. Peuskens (Bélgica), D. Naber (Alemania), I. Bitter (Hungría), J. Gerlach (Dinamarca), J.-J. López-Ibor (España), S. Galderisi (Italia), J. Libiger (República Checa), M. Paes de Sousa (Portugal) y T. Burns (Reino Unido). W. Fleischhacker fue el presidente del grupo y J. Peuskens el copresidente.

El objetivo principal del grupo era fomentar la colaboración independiente en la investigación sobre esquizofrenia en toda Europa, identificando lagunas en la investigación, explorando enfoques innovadores y favoreciendo la “transferencia de tecnología” entre los centros que se incorporan a los proyectos de investigación diseñados por el grupo.

El grupo se reúne dos veces al año. Las reuniones se caracterizan por discusiones científicas tanto abiertas como en profundidad, así como por un ambiente cordial y agradable. El grupo discutía borradores de protocolos de investigación preparados y presentados por uno o varios miembros, a veces enriqueciéndolos o, más a menudo, tras una discusión en profundidad, posponiéndolos hasta la siguiente reunión, con algunas sugerencias de revisión, o rechazándolos.

De los muchos protocolos redactados y debatidos durante las reuniones, muy pocos sobrevivieron a las críticas de los miembros del grupo y fueron propuestos a organismos externos para su financiación. La primera iniciativa de gran éxito fue el Ensayo Europeo sobre Primer Episodio de Esquizofrenia (EUFEST), el mayor ensayo aleatorizado que compara la eficacia clínica de los antipsicóticos de segunda generación vs. los de primera (haloperidol inferior a 5 mg/día) en pacientes con un primer episodio del espectro de esquizofrenia¹.

Este ha sido el primer ensayo en un grupo relativamente no seleccionado de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia realizado en un gran número de países europeos. Se centró en la eficacia del tratamiento antipsicótico, medida como la retención de pacientes en tratamiento (la no retención puede ser el resul-

tado de una eficacia clínica insuficiente y/o mala tolerabilidad/aceptabilidad). El resultado primario fue la tasa de retención a 1 año en pacientes con un primer episodio tratados con haloperidol, olanzapina, quetiapina, amisulprida o ziprasidona. Los objetivos secundarios incluían la comparación de cambios en varias dimensiones de la psicopatología, las necesidades sociales y la calidad de vida, abuso de sustancias y funciones cognitivas en respuesta al tratamiento con los antipsicóticos mencionados, así como la evaluación de sus efectos secundarios. El artículo principal fue publicado en *The Lancet*². El grupo debatió muchas propuestas para análisis secundarios y, para los aprobados, invitó a contribuir a otros miembros del grupo, además de los que habían presentado la propuesta.

La gran base de datos generada por el estudio dio lugar a más de 40 artículos, muchos de ellos elaborados por el grupo de estudio EUFEST y otros por investigadores que no habían participado en el estudio, pero que posteriormente se habían interesado por los resultados del mismo y habían realizado análisis *post-hoc*.

Gracias al estudio EUFEST, aprendimos mucho sobre los retos y oportunidades de llevar a cabo ensayos multicéntricos y multinacionales, y EGRIS creció en términos de cohesión, habilidades y entusiasmo.

Con el tiempo, la composición del grupo cambió, con la admisión de nuevos miembros (basada en las recomendaciones de los ya existentes), adoptando la política de un país/un miembro. En 2009, por ejemplo, el grupo contaba con cinco miembros/países adicionales, a saber, S. Dollfus (Francia), M. Davidson (Israel), R. Kahn (Países Bajos), W. Rössler (Suiza) y J. Rybakowski (Polonia); además, B. Glenthøj (Dinamarca) se había unido al grupo, debido a que J. Gerlach se había jubilado.

Mientras se buscaban ideas innovadoras, se elaboraban nuevos protocolos de investigación y se solicitaban fondos, el grupo se unió a la Iniciativa en Red del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP) y creó la Red de Esquizofrenia del ECNP. Sin embargo, al cabo de un par de años, EGRIS decidió volver a su anterior autonomía y estilo de trabajo. Parte del grupo también permaneció en la Red de Esquizofrenia del ECNP y, bajo mi liderazgo, la Red incluyó a nuevos miembros, que nunca habían sido

miembros de EGRIS, y se centró en la investigación sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia^{3,4}.

En 2012, EGRIS aprobó otro gran estudio multicéntrico y multinacional, el Ensayo Europeo de Antipsicóticos de Acción Prolongada en Esquizofrenia (EULAST). El grupo partió de la evidencia de que la interrupción de la medicación antipsicótica es, con gran diferencia, la causa más importante de recaída, y concluyó que un estudio que comparara los fármacos antipsicóticos inyectables de acción prolongada (LAI) con las formulaciones orales correspondientes podría arrojar algo de luz sobre el debate en curso relativo a la eficacia de las distintas formulaciones para reducir las recaídas⁵.

Fueron necesarios algunos años para diseñar el estudio, identificar los centros participantes y encontrar los recursos para llevarlo a cabo. Cincuenta centros psiquiátricos ubicados en 15 países europeos e Israel se unieron a este gran ensayo clínico pragmático, abierto y aleatorizado que compara los LAI con sus equivalentes orales en pacientes con esquizofrenia en la fase inicial de su enfermedad. A principios de 2015, los centros del estudio iniciaron el reclutamiento de pacientes, que finalizó en diciembre de 2018, y la visita final del estudio tuvo lugar en agosto de 2020. El documento que recoge los resultados del estudio ha sido publicado recientemente⁶.

EGRIS ha renovado recientemente su composición y directorio. Yo dirigiré el grupo en calidad de presidenta, P. Falkai (Alemania) en calidad de copresidente; M. Weiser (Israel) será el tesorero del

grupo; e I. Winter (Países Bajos) apoyará al grupo en calidad de secretaria. Los otros miembros del grupo son C. Arango (España), I. Bitter (Hungría), P. Dazzan (Reino Unido), S. Dollfus (Francia), B. Glenthøj (Dinamarca), A. Hofer (Austria), P. Mohr (República Checa), N. Stefanis (Grecia), J. Tiihonen (Suecia) y R. van Winkel (Bélgica).

En su composición actual, el grupo mantendrá la misión de identificar y abordar las lagunas en la investigación europea sobre esquizofrenia, aplicando enfoques innovadores y favoreciendo la traslación de los resultados de la investigación a la práctica clínica en toda Europa.

Silvana Galderisi

University of Campania “Luigi Vanvitelli”, Naples, Italy

1. Fleischhacker WW, Keet IP, Kahn RS et al. *Schizophr Res* 2005;78:147-56.
2. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H et al. *Lancet* 2008;371:1085-97.
3. Mucci A, Vignapiano A, Bitter I et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:947-59.
4. Dollfus S, Mucci A, Giordano GM et al. *Front Psychiatry* 2022;13:826465.
5. Ostuzzi G, Bertolini F, Tedeschi F et al. *World Psychiatry* 2022;21:295-307.
6. Winter-van Rossum I, Weiser M, Galderisi S et al. *Lancet Psychiatry* 2023;10:197-208.

DOI:10.1002/wps.21100

(Galderisi S. Promoting schizophrenia research in Europe: the contribution of the European Group for Research in Schizophrenia. World Psychiatry 2023;22:486–487)

Mejorar la salud mental fomentando estilos de vida saludables en jóvenes: uno de los objetivos del Plan de Acción 2023-2026 de la WPA

El enfoque de la salud a lo largo de la vida muestra cómo la exposición temprana a factores físicos, ambientales y psicosociales determina la futura salud física y salud mental. En particular, cuando esta exposición se produce durante fases críticas de la vida como la adolescencia, puede causar cambios en las trayectorias de salud que resultan difíciles de restaurar^{1,2}.

Los futuros patrones de salud física y salud mental se establecen durante la juventud. Más del 80% de los fumadores de tabaco empiezan a fumar entre los 14 y los 25 años. En muchos países, el consumo de alcohol se inicia antes de los 15 años, y el 13,6% de los jóvenes de 15 a 19 años declaran consumo excesivo episódico de alcohol. El consumo excesivo de alcohol durante la adolescencia tardía tiende a persistir en la edad adulta y se asocia a la dependencia del alcohol. El inicio del consumo de cannabis suele producirse en torno a los 18-19 años, y comenzar a una edad más temprana aumenta el riesgo de desarrollar trastornos por consumo de cannabis y otras sustancias. Del mismo modo, la edad máxima de inicio de los trastornos mentales se sitúa en torno a los 14 años³.

La salud física y la salud mental están estrictamente interconectadas. En los jóvenes, participar en conductas de riesgo para la salud—como tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, conductas sexuales de riesgo, así como reducción del sueño, sedentarismo y elevado uso de los medios de comunicación— se asocia significativamente con síntomas elevados de depresión y ansiedad, así como con ideas suicidas⁴.

El Comité de Planificación 2020-2023 de la WPA cree firmemente que “no hay salud sin salud mental”. Estamos convencidos de que no podemos ayudar a las personas a lograr una buena salud mental sin mejorar su salud general. En consecuencia, deseamos aumentar la contribución de la WPA a la consecución del tercer Objetivo de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas (ONU): “Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”. La promoción temprana de la salud y la prevención son importantes para lograr buenos resultados a lo largo de la vida. Reconocemos que la salud física y mental van de la mano y que ambas se ven influidas por las experiencias tempranas de la vida. Por ello, centrar los esfuerzos y recursos en la prevención se

convierte en la forma más eficaz de reducir la carga de los trastornos mentales³.

Más de 248 millones de adolescentes padecen un trastorno mental, lo que corresponde al 14% de la población adolescente mundial. Los trastornos de ansiedad (4,31%), trastornos depresivos (2,61%) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (2,39%) son los diagnósticos más frecuentes en este grupo de edad. De hecho, las autolesiones, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad son respectivamente la tercera, cuarta y sexta causa principal de discapacidad en los jóvenes, mientras que el suicidio representa la cuarta causa de discapacidad en los jóvenes, mientras que el suicidio representa la cuarta causa de muerte en jóvenes de 15 a 19 años⁵. El Fondo Internacional de Emergencia para la Infancia de las Naciones Unidas (UNICEF) estimó que la pérdida anual de capital humano debida a trastornos mentales infantiles equivale a 340.200 millones USD, con una pérdida adicional de 47.000 millones USD causada por las autolesiones intencionadas. Además de la enorme carga que suponen los trastornos mentales diagnosticados, alrededor del 30% de la población juvenil experimenta ansiedad y síntomas depresivos subumbral, que se asocian al deterioro funcional y a tendencias suicidas.

Las crisis geopolíticas y ecológicas tienen un gran impacto en la salud mental de los jóvenes. La pandemia de COVID-19 probablemente duplicó la prevalencia de problemas de salud mental de los jóvenes. A nivel mundial, 1 de cada 4 jóvenes experimentó síntomas de depresión clínicamente elevados, y 1 de cada 5 experimentó síntomas de ansiedad clínicamente elevados, siendo las niñas y los adolescentes de más edad los más afectados⁶. Además, cuando la gente se estaba adaptando a la nueva normalidad relacionada con la fase final de la pandemia, la escalada de la guerra ruso-ucraniana surgió como otra fuente de angustia. Un año después de la invasión rusa, UNICEF estimó que 1,5 millones de niños ucranianos corren riesgo de sufrir depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y otros problemas de salud mental.

Por último, las catástrofes naturales, contaminación acústica y atmosférica, hacinamiento y malas condiciones de vivienda, migración, inseguridad alimentaria, rece-

sión económica y cambio climático pueden tener importantes impactos negativos en las emociones y salud mental de niños y adolescentes. Se ha planteado la hipótesis de que el riesgo de trastornos de ansiedad y depresión se reduce con la ausencia de ruido y las cualidades reparadoras de los espacios verdes, ya que fomentan la atención plena e interrumpen la rumiación⁷. Además, participar en esta y otras actividades de ocio positivas puede reducir el tiempo frente a la pantalla y prevenir así su impacto negativo en la salud mental⁸.

Para disminuir la carga de salud mental en los jóvenes, debemos abordar el problema tanto a nivel del sistema como a nivel individual. Existen tratamientos basados en la evidencia para los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes. Se sabe que las psicoterapias y las farmacoterapias, y su combinación, mejoran los síntomas depresivos y de ansiedad. Sin embargo, existen lagunas considerables en la disponibilidad de políticas, recursos y servicios de salud mental, tanto en países de ingresos bajos como en los de ingresos altos. Por término medio, los países dedican globalmente sólo el 2% de su presupuesto sanitario a la salud mental, y sólo el 7,1% del gasto en investigación en salud mental se destina a la prevención. Además, los limitados conocimientos sobre salud mental, el estigma social percibido y la falta de confianza en los profesionales de salud mental impiden que los jóvenes y sus padres busquen ayuda, lo que reduce aún más el acceso a los servicios.

En este escenario, las escuelas se convierten en entornos esenciales para proporcionar intervenciones de salud mental. Gracias al papel que desempeñan las escuelas en la vida de los jóvenes, pueden superarse las barreras que dificultan el acceso a los servicios, como el tiempo, ubicación, estigma percibido y falta de confianza. Por cada dólar invertido en intervenciones escolares que aborden la ansiedad, la depresión y el suicidio, se espera un retorno de 21,5 dólares en el transcurso de 80 años⁹.

Las intervenciones psicosociales universales, especialmente las basadas en el entrenamiento de habilidades interpersonales, regulación emocional y educación sobre alcohol, drogas y estilo de vida, pueden mejorar la salud mental de los jóvenes y reducir los comportamientos de riesgo.

Ensayos controlados aleatorizados demostraron que, en comparación con los grupos control, las intervenciones escolares tienen un impacto positivo significativo sobre los síntomas de depresión y ansiedad, intentos de suicidio e ideación suicida^{10,11}.

Las intervenciones destinadas a promover estilos de vida saludables también mejoran el bienestar mental de los jóvenes. El sueño es fundamental para la salud mental, el funcionamiento cognitivo y el rendimiento escolar de los jóvenes. Sin embargo, hasta el 70% de los jóvenes declaran dormir menos de ocho horas por noche. Se ha observado que los programas escolares de educación sobre el sueño prolongaban significativamente el tiempo total de sueño entre semana y los fines de semana y mejoraban el estado de ánimo, y que retrasar la hora de inicio de las clases prolongaba la duración del sueño y reducía la somnolencia diurna^{12,13}.

Alcanzar el nivel recomendado de actividad física también es crucial para lograr una buena salud física y mental. Se ha visto que las intervenciones dirigidas a mejorar los niveles de actividad física reducen la depresión, la ansiedad y el estrés, al tiempo que fomentan la resiliencia, el bienestar y la autoestima de los jóvenes¹⁴. La evidencia disponible también apoya una asociación positiva entre una dieta sana y una mejor salud mental en los jóvenes, aunque se necesitan más estudios.

Una limitación de las intervenciones universales de salud mental juvenil es que sus efectos tienden a desvanecerse con el tiempo. Los resultados positivos en salud mental sólo pueden mantenerse cuando la concienciación adquirida, las estrategias de afrontamiento, el estilo de vida y las habilidades sociales se interiorizan y pasan a formar parte de la

vida cotidiana. Por lo tanto, el Plan de Acción 2023-2026 de la WPA se dedicará a promover un enfoque holístico y a lo largo de la vida para mejorar la salud mental y prevenir los trastornos mentales, fomentando la adopción y conservación de prácticas de estilo de vida saludables desde una edad temprana, abarcando hogares, instituciones educativas y centros de atención sanitaria¹⁵. Se reconocen los esfuerzos previos de la WPA en este ámbito^{16,17}, pero el enfoque en fomentar estilos de vida saludables, complementarios a los tratamientos existentes, se convertirá en una prioridad absoluta en el nuevo trienio.

Los estilos de vida saludables son un excelente complemento a los tratamientos existentes para los trastornos psiquiátricos. Aumentan el autogobierno, la libertad de decisión y la confianza en uno mismo. Cuando se realizan en grupo, disminuye la sensación de soledad y aumenta la de pertenencia. Se difundirán materiales educativos en forma de folletos y vídeos, actualmente en fase de producción, y la WPA¹⁸ investigará su eficacia. Para alcanzar este objetivo se requiere una asociación de múltiples partes interesadas en la que participen familias, servicios educativos y sociales, organismos de salud mental y la comunidad investigadora.

Danuta Wasserman^{1,2}, Celso Arango³, Andrea Fiorillo⁴, Saul Levin⁵, Andrew Peters⁶, Prasad Rao⁷, Thelma Sanchez-Villanueva⁸, Aida Sylla⁹
¹WPA President Elect; ²National Centre for Suicide Research and Prevention of Mental Ill-Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ³Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón Facultad de Medicina, Universidad Complutense, IISGM,

CIBERSAM, Madrid, España; ⁴Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ⁵Medical Director, American Psychiatric Association; ⁶Former Chief Executive Officer, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; ⁷Asha Hospital, Hyderabad, India; ⁸Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México; ⁹University Cheikh Anta Diop, Dakar, Senegal

1. Kuruvilla S, Sadana R, Montesinos EV et al. Bull World Health Organ 2017;96:42-50.
2. Arango C, Dragioti E, Solmi M et al. World Psychiatry 2021;20:417-36.
3. Fusar-Poli P, Correll CU, Arango C et al. World Psychiatry 2021;20:200-21.
4. Carli V, Hoven CW, Wasserman C et al. World Psychiatry 2014;13:78-86.
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Lancet 2020;396:1204-22.
6. Racine N, McArthur BA, Cooke JE et al. JAMA Pediatr 2021;175:1142-50.
7. Bray I, Reece R, Sinnett D et al. Environ Res 2022;214(Pt. 4):114081.
8. Stiglic N, Viner RM. BMJ Open 2019;9:e023191.
9. UNICEF. The state of the world's children 2021. New York: UNICEF, 2021.
10. Zhang Q, Wang J, Neitzel A. J Youth Adolesc 2023;52:195-217.
11. Wasserman D, Hoven CW, Wasserman C et al. Lancet 2015;385:1536-44.
12. Chung K, Chan M, Lam Y et al. J School Health 2017;87:401-8.
13. Bowers JM, Moyer A. Sleep Health 2017;3:423-31.
14. Andermo S, Hallgren M, Nguyen TTD et al. Sports Med Open 2020;6:25.
15. Wasserman D. World Psychiatry 2021;20:209-10.
16. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
17. Baron D, Noordsy D. World Psychiatry 2021;20:454-5.
18. Wasserman D. World Psychiatry 2023;22:343-4.

DOI:10.1002/wps.21146

(Wasserman D, Arango C, Fiorillo A, Levin S, Peters A, Rao P, et al. Improving mental health through fostering healthy lifestyles in young people: one of the targets in the WPA Action Plan 2023-2026. World Psychiatry 2023;22:488-489)

Panel Asesor Internacional de Expertos de la WPA para la Intervención Temprana en Psicosis en Países de Ingresos Bajos y Medios: una actualización de las actividades relevantes recientes

En 2019, la WPA creó un Panel Asesor Internacional de Expertos para la Intervención Temprana en Psicosis (ITP) en Países de Ingresos Bajos y Medios (LMIC), como parte de una iniciativa presidencial¹ vinculada al Plan de Acción de la WPA 2020-2023²⁻⁴. A continuación presentamos una actualización de las actividades recientes relacionadas con dicha iniciativa.

La WPA ha promovido varios simposios y conferencias magistrales/plenarias en congresos internacionales sobre modelos de ITP en LMIC, su efectividad clínica, contextualización cultural y retos de imple-

mentación. Estas conferencias incluyeron el 21º Congreso Mundial de Psiquiatría (virtual, octubre de 2021); el Seminario web de la WPA/Instituto Nacional de Investigación Sanitaria y Asistencial del Reino Unido (NIHR) sobre ITP en LMIC (diciembre de 2021); la Conferencia Temática de la WPA "Salud Pública y Oportunidades Asociadas" (Lahore, Pakistán, marzo de 2022); el 22º Congreso Mundial de Psiquiatría (Bangkok, agosto de 2022); y la Conferencia Temática de la WPA "Intervención Temprana a lo Largo de la Vida" (Atenas, junio de 2022).

Algunos ejemplos recientes (ilustrativos, no se trata de una lista exhaustiva) de programas de ITP en LMIC incluyen el servicio de ITP específico de la Fundación para la Investigación de la Esquizofrenia (SCARF) en Chennai, India⁵, desarrollado en colaboración con el Programa de Prevención e Intervención Temprana de la Psicosis en Montreal⁶; el Programa de Intervención de Alto Riesgo para Jóvenes de Riesgo Ultra Alto de la Universidad de Chile⁷; y un servicio piloto de ITP en Malawi⁸.

Entendiendo que la inadecuación del personal de salud mental, la fragmentación de

los sistemas de atención sanitaria y la escasa capacidad de investigación e implementación son barreras significativas para la introducción de estos programas en los LMIC, se formó la red Warwick-India-Canadá (WIC) con una visión estratégica compartida para reducir la carga de los trastornos psicóticos en entornos con pocos recursos⁹. Esta red reunió los conocimientos y la experiencia de cuatro instituciones reconocidas internacionalmente: la Universidad de Warwick, Reino Unido; la Universidad McGill, Canadá; el Instituto Panindio de Ciencias Médicas (AIIMS), Nueva Delhi, India; y el SCARF, Chennai, India. Se reclutó y se efectuó seguimiento de la mayor cohorte de casos de psicosis de primer episodio en entornos LMIC a través del programa WIC en el SCARF y el AIIMS. Se ha desarrollado un paquete integral de atención biopsicosocial, listo para su uso en cualquier entorno LMIC.

La integración de la curación religiosa/tradicional/indígena con los servicios de salud mental en los LMIC parece una vía prometedora para la detección comunitaria de la psicosis no tratada, pero existen importantes retos en este tipo de colaboraciones. Es difícil establecer relaciones de confianza, es difícil ofrecer capacitación y supervisión continuas más allá de los plazos del proyecto, y es más fácil prometer la sostenibilidad que conseguirla. El ensayo Atención Colaborativa Compartida para Mejorar los Resultados de la Psicosis (COSIMPO)¹⁰ evaluó la eficacia de una atención compartida colaborativa (CSC) para la psicosis tratada por curanderos tradicionales y profesionales de atención primaria de salud, en comparación con la atención mejorada habitual, en Ghana y Nigeria. Los participantes aleatorizados al modelo CSC tuvieron puntuaciones de síntomas significativamente más bajas en el seguimiento de 6 meses. El CSC dio lugar a mayores reducciones en los costes totales de atención. Estos modelos ofrecen la posibilidad de ampliarlos a todos los LMIC. Un nuevo programa de este tipo de colaboraciones está en marcha en Nigeria y Bangladesh.

La tecnología digital puede desempeñar un papel vital para superar las limitaciones de recursos e infraestructuras en los LMIC¹¹. El estudio WIC sobre psicosis

temprana⁹ codiseñó la aplicación *Saksham* para personas con esquizofrenia y sus cuidadores. La aplicación está lista para su lanzamiento público en la India. La telepsiquiatría ofrece otro enfoque innovador para llegar a las personas de las regiones rurales que, de otro modo, no tendrían acceso al tratamiento. En la India se han puesto en marcha varios modelos de telepsiquiatría: el modelo de telepsiquiatría SCARF STEP¹²; la aplicación *psychiatristonweb*¹³; el modelo *Ganiyari*; y el modelo *hub-and-spoke* del Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias (NIMHANS)¹⁴. La evidencia emergente sugiere que estos modelos mejoran la adherencia a la medicación y a las visitas, y consiguen una reducción de las recaídas y menos hospitalizaciones.

Nuestro Panel presentará un plan de acción detallado con recomendaciones en la próxima Asamblea General de la WPA, que incluirá los siguientes principios:

- La intervención temprana debe ser el objetivo de una Sección Científica de la WPA, para avanzar en el campo, facilitar el intercambio de contribuciones de expertos sobre el panorama rápidamente cambiante de la ITP en los LMIC, y proporcionar educación y apoyo a los médicos.
- En los LMIC, los servicios de ITP no deberían centrarse únicamente en los primeros episodios, sino proporcionar buena atención clínica para la psicosis en fase temprana y establecida no tratada o tratada de forma inadecuada.
- Los modelos de atención compartida como COSIMPO son prometedores para ampliar los programas de ITP en los LMIC aprovechando los recursos locales.
- Los modelos de intervención temprana en los LMIC deben co-diseñarse con las personas que han vivido la experiencia, ya sea como pacientes o como cuidadores.
- Es necesario un enfoque de salud pública para aumentar los conocimientos sobre salud mental y reducir la estigmatización, con el fin de facilitar el acceso temprano a la atención sanitaria.
- Se necesitan programas de capacitación a nivel clínico, de investigación y de implementación.

- Es necesario celebrar reuniones regionales y nacionales con aportaciones de las partes interesadas para desarrollar una red de colaboración que facilite el desarrollo e implementación de la ITP.
- La telepsiquiatría y el aprovechamiento de enfoques digitales pueden ayudar a aumentar el alcance de los servicios a personas de zonas rurales y proporcionar un enfoque más rentable.

Swaran P. Singh¹, Afzal Javed^{2,3}, Rangaswamy Thara⁴, Rakesh Chadda⁵, Srividya Iyer⁶, Nikos Stefanis⁷

¹Centre for Mental Health and Wellbeing Research, University of Warwick, Warwick, UK; ²WPA President; ³Fountain House, Lahore, Pakistan; ⁴Schizophrenia Research Foundation, Chennai, India; ⁵All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India; ⁶McGill University, Montreal, Canada; ⁷National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Los autores agradecen el trabajo de G. Mohan, que ha contribuido a la elaboración de este documento.

1. Singh SP, Javed A, on behalf of the WPA Expert International Panel for Early Intervention in Psychosis. *World Psychiatry* 2020;19:122.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
4. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
5. Dhandapani VR, Ramachandran P, Mohan G et al. *Early Interv Psychiatry* 2021;15:739-41.
6. Malla A, Iyer SN, Rangaswamy T et al. *Br J Psychiatry* 2020;217:514-20.
7. Gaspar PA, Castillo RI, Maturana A et al. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:328-34.
8. Kaminga AC, Myaba J, Dai W et al. *Early Interv Psychiatry* 2020;14:594-605.
9. Singh SP, Mohan M, Iyer SN et al. *BMJ Open* 2021;11:e046362.
10. Gureje O, Appiah-Poku J, Bello T et al. *Lancet* 2020;396:612-22.
11. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
12. Thara R, John S, Chatterjee S. *Int J Mental Health* 2013;42:77-90.
13. Malhotra S, Chakrabarti S, Shah R et al. *BMC Res Notes* 2014;7:1-11.
14. Naskar S, Victor R, Das H et al. *Indian J Psychol Med* 2017;39:223-42.

DOI:10.1002/wps.21130

(Singh SP, Javed A, Thara R, Chadda R, Iyer S, Stefanis N. *The WPA Expert International Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis in Low- and Middle-Income Countries: an update on recent relevant activities. World Psychiatry* 2023;22:489-490)

Programa Mundial de Intercambio en Psiquiatría: ampliando el mundo de los psiquiatras que inician su carrera profesional

El desarrollo global parece tener como requisito previo la apertura al mundo. En psiquiatría, este diálogo intercultural es particularmente relevante, teniendo en cuenta la

diversidad en las manifestaciones y clasificaciones de las enfermedades¹ y el creciente número de diásporas en todo el mundo². Aunque los psiquiatras que inician su carrera profesional

han estado solicitando capacitación en el extranjero para adquirir competencias sanitarias globales, acceder a tales oportunidades sigue siendo difícil para muchos.

Bajo esta consideración, la Sección de Psiquiatras en el Inicio de su Carrera de la WPA ha propuesto, en línea con el Plan de Acción 2020-2023 de la WPA³⁻⁵, la organización de una nueva e interesante iniciativa: el Programa Mundial de Intercambio en Psiquiatría⁶. Se trata de un proyecto innovador, ya que hasta ahora no existía ningún programa mundial de intercambio para psiquiatras. El concepto es sencillo: ofrecer a los psiquiatras que inician su carrera en todo el mundo programas de intercambio gratuitos en el extranjero. En una fase temprana de su carrera, los participantes obtienen una valiosa exposición a diferentes sistemas de salud mental, manifestaciones de la enfermedad y opciones de tratamiento, así como formas de trabajar en la atención a la salud mental. Los participantes pueden observar en clínicas y asistir a reuniones educativas, sesiones de enseñanza o actividades de investigación, según el plan ofrecido por la institución anfitriona, y también tienen la oportunidad de socializar con colegas de otro país. Los anfitriones obtienen ideas y perspectivas de psiquiatras entusiastas que inician su carrera, deseosos de aprender sobre diferentes culturas y formas de ejercer la psiquiatría⁷.

En octubre de 2021, la Sección abrió la primera convocatoria de solicitudes. A raíz de las restricciones de viaje impuestas por la pandemia de COVID-19, ofrecimos tanto la opción de intercambios presenciales como la de intercambios a distancia. Comenzamos la primera edición anunciando plazas en distintas partes del mundo, como Bélgica, Brasil, Croacia, Irán, Nueva Zelanda, Túnez y Reino Unido. Recibimos 49 solicitudes de psiquiatras en el inicio de su carrera (entre 25 y 44 años) establecidos en África (N=28, 57%), Asia (N=11, 23%), Europa (N=9, 18%) y América (N=1, 2%), de los cuales 61% eran psiquiatras en formación y 39% psiquiatras especialistas desde hacía no más de siete años.

Un total de 10 psiquiatras que iniciaban su carrera realizaron intercambios en 2022 en Asia (N=4), Europa (N=3), África (N=2) y Oceanía (N=1). Recogimos los comentarios de estos participantes. Una gran mayoría (90%) estuvo “completamente de acuerdo” con las afirmaciones de que el proceso de solicitud fue fácil, que fue sencillo comunicarse con su coordinador local de

acogida y que disfrutaron del lugar donde realizaron el intercambio (en caso de asistir en persona). Varios participantes destacaron la “gran oportunidad de mejorar los conocimientos y la experiencia” y de participar en “todas las actividades clínicas del hospital”. Algunos destacaron también la oportunidad de “discutir casos muy interesantes y complejos” y la atención de los anfitriones para traducir al inglés las entrevistas con los pacientes y las presentaciones de los seminarios cuando éste no era el idioma del país. Se destacó, por ejemplo, que la experiencia académica, incluidas las oportunidades de establecer contactos, proporcionaba una “magnífica interacción entre neurología, ciencias cognitivas y psiquiatría”. Algunos participantes redactaron un manuscrito durante o después del intercambio, que se publicó con ellos como primeros autores en revistas académicas científicas de revisión externa^{8,9}. Sorprendentemente, todos los participantes dijeron que estaban contentos de haber realizado el intercambio y que se lo recomendarían a un amigo.

Para preparar la segunda edición del Programa Mundial de Intercambio en Psiquiatría, hicimos una convocatoria abierta a finales de 2022 para los miembros de la Sección y nos pusimos en contacto con más departamentos y países interesados en acoger prácticas para este programa. Estamos encantados de contar con nuevos países, como Australia, India y España, que ofrecen plazas para acoger a psiquiatras que inician su carrera en 2023.

El éxito del Programa Mundial de Intercambio en Psiquiatría refleja el valor de los programas de intercambio internacional para los psiquiatras que inician su carrera. La primera edición del programa tuvo un resultado muy positivo, con participantes que informaron de experiencias positivas y de la oportunidad de mejorar sus conocimientos y habilidades, así como de resultados de colaboración para participantes y anfitriones tras estos intercambios. El programa promovió la adquisición de competencias transversales y fomentó el triángulo del conocimiento de educación, investigación e innovación. También fue una forma de promover el aprendizaje formal e informal, fomentar la creación de redes y establecer asociaciones internacionales¹⁰.

A medida que avanzamos con la segunda edición, estamos entusiasmados con la idea de ampliar el programa a otros países, ofreciendo aún más oportunidades para que los psiquiatras que inician su carrera obtengan valiosos conocimientos y perspectivas. Esperamos que el Programa Mundial de Intercambio en Psiquiatría siga inspirando y apoyando a la próxima generación de psiquiatras para que amplíen sus horizontes y establezcan conexiones significativas más allá de las fronteras.

Mariana Pinto da Costa^{1,2}, Gary Cheung³, Amine Larnaout⁴, Rodrigo Ramalho⁵, Irena Rojnic Palavra⁶,

Mohammadreza Shalbafan⁷, Tiago Costa⁸
¹Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ³Department of Psychological Medicine, School of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ⁴Department of Psychiatry, Razi Hospital, Faculty of Medicine of Tunis, University of Tunis El Manar, Tunis, Tunisia; ⁵Department of Social and Community Health, School of Population Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ⁶University Psychiatric Hospital Sveti Ivan, Zagreb, Croatia; ⁷Mental Health Research Center, Psychosocial Health Research Institute, Department of Psychiatry, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ⁸Translational and Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

1. Pinto da Costa M, Ng RMK, Reed GM. World Psychiatry 2021;20:148-9.
2. Pinto da Costa M, Giurgiuca A, Holmes K et al. Eur Psychiatry 2017;45:174-81.
3. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
4. Javed A. World Psychiatry 2021;20:451-2.
5. Javed A. World Psychiatry 2022;21:325-6.
6. Pinto da Costa M. World Psychiatry 2020;19:127-8.
7. Kamalzadeh L, Shariati B, Keshavarz-Akhalaghi AA et al. Acad Psychiatry 2023; doi:10.1007/s40596-023-01766-w.
8. Naskar C, Cheung G, Pinto da Costa M et al. Asian J Psychiatry 2022;78:103287.
9. Ben Said C, Abid HB, Shalbafan M et al. BJPsych Int 2023; doi:10.1192/bji.2023.11.
10. Pinto da Costa M, Sartorius N. Asian J Psychiatry 2022;75:103223.

DOI:10.1002/wps.21131

(Pinto da Costa M, Cheung G, Larnaout A, Ramalho R, Palavra IR, Shalbafan M, Costa T. The World Psychiatry Exchange Program: expanding the world of early career psychiatrists. World Psychiatry 2023;22:490-491)

Grupo de Trabajo de la WPA sobre Estudiantes de Medicina: nuevos logros y recursos online

Mientras persiste la pandemia de COVID-19 y millones de personas se ven

afectadas por la guerra y los problemas económicos, es fundamental que los ser-

vicios de salud mental reciban apoyo¹⁻⁴. A pesar de la acuciante necesidad, sigue

existiendo una brecha significativa en el acceso a los servicios y una escasez continua de personal de salud mental, especialmente en los países de ingresos bajos y medios⁵. En el Plan de Acción 2020-2023 de la WPA, el desarrollo de capacidades y la promoción de la psiquiatría entre los estudiantes de medicina ha sido un pilar importante⁶. Con este objetivo, se creó un Grupo de Trabajo de la WPA sobre Estudiantes de Medicina, que se puso en marcha en diciembre de 2020, con el apoyo y asistencia del Presidente de la WPA y profesores médicos de Qatar, EE.UU., Canadá, Pakistán, India, Australia, México y Reino Unido.

El cometido de este Grupo de Trabajo incluye cuatro componentes: identificar oportunidades para promover la psiquiatría como carrera entre estudiantes de medicina; identificar organizaciones y personas interesadas en participar y promover el Plan de Acción de la WPA para fomentar la psiquiatría entre estudiantes de medicina; servir de enlace con otros Grupos de Trabajo de la WPA en relación con los estudiantes de medicina; y apoyar a los estudiantes de medicina de todo el mundo⁷.

Para hacer frente a las crecientes necesidades de personal de salud mental, los educadores deben abordar el estigma que supone convertirse en un profesional de la salud mental⁸. Con este fin, el Grupo de Trabajo produjo un vídeo “Estigma” en el que aparecían estudiantes de medicina de Australia, Brasil, Canadá, Ecuador, Egipto, Ghana, Indonesia, Nepal, Portugal, Tailandia, Turquía y Sudáfrica, hablando sobre el impacto del estigma a la hora de seguir una carrera en psiquiatría. Un tema central fue la necesidad de alzar la voz para abordar los mitos sobre la salud mental y dismantelar los prejuicios implícitos o explícitos contra las personas con un trastorno mental. Este vídeo está disponible en inglés, francés, español y ruso en el sitio web de la WPA, para que los educadores médicos puedan compartirlo con sus alumnos y estudiantes de medicina.

Además del vídeo, el Grupo de Trabajo sigue desarrollando módulos online gratuitos y de libre acceso para educadores psiquiátricos. El aprendizaje electrónico ha surgido como una herramienta cada vez más importante para la educación de los estudiantes de medicina durante la pandemia de COVID-19, ya que proporciona un entorno flexible en el que los estudiantes pueden aprender a su propio ritmo^{9,10}. Los temas tratados en los módulos son “Bienestar y autocuidado de los estudiantes de

medicina”, “Estigma en psiquiatría – barreras y soluciones” e “Introducción a la psiquiatría – el qué y el porqué de la psiquiatría”. Estos módulos fueron desarrollados por equipos internacionales de profesores de psiquiatría y estudiantes de medicina y están disponibles en el Portal Educativo de la WPA¹¹.

El Grupo de Trabajo ha organizado varios actos presenciales para promover la psiquiatría entre los estudiantes de medicina, fomentar los debates sobre el bienestar y ofrecer tutoría profesional. El Grupo visitó la facultad y los estudiantes de medicina del Hospital Siriraj durante el Congreso Mundial de 2022 en Bangkok, Tailandia, para compartir recursos online y realizar un ejercicio de *burnout* entre los estudiantes de medicina de pregrado. Los miembros del Grupo de Trabajo también organizaron eventos para estudiantes de medicina en las Conferencias Temáticas y Regionales de la WPA en Karachi, Pakistán y Calcuta, India, en 2023.

Para complementar las conferencias presenciales, el Grupo de Trabajo está fomentando el compromiso global de los estudiantes de medicina de todo el mundo a través de concursos de ensayos, concursos de arte y concursos de vídeos centrados en temas de psiquiatría. En cuanto al concurso de ensayos, el Grupo de Trabajo recibió más de 150 trabajos de 39 países diferentes sobre el tema “Rompiendo el silencio: cómo el estigma es una barrera para la salud mental”. Los 16 mejores ensayos, seleccionados por un panel internacional de psiquiatras, se publicaron en un libro electrónico de la WPA. Durante el Congreso Temático de la WPA celebrado en Lahore, Pakistán, en marzo de 2022, se organizó un concurso de arte en el que participaron estudiantes de medicina de pregrado y posgrado y estudiantes de salud afines interesados en psiquiatría. Por último, en el Congreso Regional de la WPA celebrado en Calcuta, India, en abril de 2023, se organizó un concurso de vídeos breves sobre el tema “La importancia de la psiquiatría en el ámbito médico”. Veintisiete vídeos fueron presentados por estudiantes universitarios de medicina de los países de la Asociación del Asia Meridional para la Cooperación Regional (SAARC): Afganistán, Bangladesh, Bután, India, Maldivas, Nepal, Pakistán y Sri Lanka.

El Grupo de Trabajo también participa activamente en el envío de becarios en relación con la educación médica de pregrado y la psiquiatría. Se puede acceder a las actividades en la sección dedicada de la

página web de la WPA (www.wpanet.org/wg-on-medicalstudents).

Las direcciones futuras incluyen: a) organizar más concursos de ensayos para promover la psiquiatría como carrera; b) publicar una encuesta sobre el plan de estudios de psiquiatría en la educación médica en las facultades de medicina de diferentes países; c) participar en actividades virtuales y presenciales para promover la psiquiatría entre los estudiantes de medicina y abordar el *burnout* entre los estudiantes; d) establecer vínculos con organizaciones regionales e internacionales para promover la psiquiatría; e) realizar presentaciones en los congresos de la WPA y otras conferencias nacionales e internacionales; y f) poner en marcha campañas de vídeo y redes sociales para promover la psiquiatría.

**Howard Y. Liu^{1,2},
Muhammad Waqar Azeem^{1,3},
Nazish Imran^{1,4}, Bernardo Ng^{1,5},
Khalid Bazaid^{1,6}, Pronob K. Dalal^{1,7},
Sridevi Sira Mahalingappa^{1,8},
Mohan Isaac^{1,9}, Afzal Javed^{10,11}**

¹WPA Working Group on Medical Students; ²University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA; ³Sidra Medicine, Weill Cornell Medicine, Doha, Qatar; ⁴King Edward Medical University, Mayo Hospital, Lahore, Pakistan; ⁵Sun Valley Behavioral Medical and Research Center, Imperial, CA, USA; ⁶Royal Ottawa Mental Health Center, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; ⁷King George's Medical University, Lucknow, India; ⁸South London & Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁹University of Western Australia, Fremantle Hospital, Fremantle, WA, Australia; ¹⁰WPA President; ¹¹Pakistan Psychiatric Research Centre, Fountain House, Lahore, Pakistan

1. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
2. Kestel D. *World Psychiatry* 2022;21:333-4.
3. Freeman M. *World Psychiatry* 2022;21:391-2.
4. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
5. Heinz A, Liu S. *World Psychiatry* 2022;21:423-4.
6. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
7. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. *World Psychiatry* 2022;21:328-30.
8. Heinz A, Liu S. *World Psychiatry* 2022;21:423-4.
9. Naciri A, Radid M, Kharbach A et al. *J Educ Eval Health Prof* 2021;18:27.
10. Hawa R, Klapheke M, Liu H et al. *Acad Psychiatry* 2017;41:408-10.
11. Ng RMK. *World Psychiatry* 2021;20:312-3.

DOI:10.1002/wps.21132

(Liu HY, Azeem MW, Imran N, Ng B, Bazaid K, Dalal PK, et al. WPA Working Group on Medical Students: new accomplishments and online resources. *World Psychiatry* 2023;22:491-492)

Alimentando a la próxima generación de clínicos-científicos en psiquiatría del niño y del adolescente: recomendaciones de un Grupo de Trabajo Presidencial de la WPA

Los clínicos-científicos son miembros del personal sanitario que dedican al menos la mitad de su tiempo a la investigación¹. En todo el espectro médico existe la preocupación de que el número de clínicos-científicos es lamentablemente insuficiente para satisfacer las necesidades de la población. Por ejemplo, el número de clínicos-científicos en EE.UU. disminuyó un 22% entre 1983 y 2003¹. Según un informe de 2012 de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU.², los clínicos-científicos solo representaban el 1,5% de la plantilla total de médicos. No hemos podido encontrar datos sobre la proporción de clínicos-científicos en psiquiatría del niño y del adolescente, pero creemos que es incluso inferior a la de otras especialidades médicas.

Tampoco conocemos ningún debate sobre un plan de recursos humanos para la psiquiatría del niño y del adolescente que incluya una estimación del número de clínicos-científicos que necesita el campo y cómo podría distribuirse entre los países de ingresos altos y bajos o medios. La mayoría de niños y jóvenes del planeta viven en países de ingresos bajos o medios, por lo que la fuerza de personal necesaria para apoyar la innovación clínica en salud mental en estos países es un reto acuciante en materia de recursos humanos.

La investigación de otras disciplinas sugiere que la falta de mentores y programas organizados de formación en investigación desempeña un papel esencial en la determinación de la escasez de clínicos-científicos³. Los problemas clave en la psiquiatría del niño y del adolescente parecen ser la falta de tiempo protegido durante la formación para aprender metodología de investigación, leer la bibliografía, realizar estudios piloto y participar en investigaciones de los mentores.

La formación en investigación en psiquiatría del niño y del adolescente está en crisis. La solución depende de nuestra determinación de centrarnos en la salud mental de los niños y jóvenes de hoy y, al mismo tiempo, desarrollar los recursos necesarios para apoyar la salud mental y el bienestar de los niños y jóvenes del futuro. Solo podremos hacerlo utilizando tratamientos innovadores basados en la evidencia, generados por clínicos-científicos que trabajen hoy y en un futuro próximo.

Existe evidencia de que los programas de formación clínica-científica son eficaces,

al menos en los países de ingresos altos, tanto en medicina y cirugía⁴ como en psiquiatría general o de adultos⁵. Sólo hay un informe de un programa de formación con éxito en psiquiatría del niño y del adolescente⁶. Los componentes de los programas de formación de éxito consisten en una fuerte sinergia entre los intereses clínicos y de investigación del alumno⁷, un apoyo activo por parte de los jefes de departamento y los responsables de las políticas nacionales, y la disponibilidad de fondos para que el alumno lleve a cabo una investigación inicial independiente, separada del trabajo científico del mentor.

Varios documentos clave⁸⁻¹⁰ han proporcionado recomendaciones consensuadas sobre la formación de clínicos-científicos basadas en los componentes anteriores. El Grupo de Trabajo Presidencial de la WPA sobre Psiquiatría del Niño y del Adolescente, establecido como parte del Plan de Acción 2020-2023 de la WPA¹¹⁻¹⁴, revisó y reconceptualizó esas contribuciones en un conjunto conciso de recomendaciones estratégicas específicas para el campo.

Son las siguientes:

- Establecer un grupo de trabajo internacional de psiquiatras del niño y del adolescente tanto de países con ingresos altos como de países con ingresos bajos y medios para elaborar las mejores prácticas de apoyo a los clínicos-científicos en formación y a los que inician su carrera profesional.
- Invitar a organismos profesionales y reguladores globales y nacionales a apoyar y supervisar los resultados de los programas de formación de clínicos-científicos para garantizar el retorno de la inversión, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.
- Desarrollar una hoja de ruta para identificar el número de clínicos-científicos que necesita el sector, reflejando la prevalencia de los problemas de salud mental a nivel poblacional.
- Iniciar un diálogo con los organismos nacionales reguladores de la formación para implantar opciones de formación clínica de “vía corta” para los inscritos en programas de formación en investigación.
- Promover enérgicamente las medidas necesarias para formar clínicos-cientí-

ficos de manera que reflejen la diversidad de la población y atiendan a los problemas especiales de discriminación y prejuicios.

Nuestro campo se encuentra en una coyuntura crítica. Tememos que no hacer nada conducirá a la “extinción” gradual de los clínicos-científicos en psiquiatría del niño y del adolescente. Al descuidar esta prioridad, perjudicaremos a los niños que necesitarán nuestros servicios y nuestra ciencia en las próximas décadas.

Ha llegado el momento de abordar las necesidades de salud mental de las futuras generaciones de niños y jóvenes que serán los beneficiarios de la innovación clínica basada en el trabajo realizado hoy por los clínicos-científicos. La eficacia de nuestras intervenciones clínicas en psiquiatría del niño y del adolescente solo puede mejorarse apoyando y alimentando a la próxima generación de clínicos-científicos en este campo.

Peter Szatmari¹, Christian Kieling², Andrea Raballo³, Norbert Skokauskas⁴, Bennett Leventhal⁵

¹Cundill Centre for Child and Youth Depression, Centre for Addiction and Mental Health, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ²Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, and Child & Adolescent Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ³Faculty of Biomedical Sciences, Università della Svizzera Italiana, Lugano, and Department of Health and Social Care, Repubblica e Cantone Ticino, Mendrisio, Switzerland; ⁴Centre for Children and Youth Mental Health and Child Welfare, Central Norway, and Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway; ⁵University of Chicago, Chicago, IL, USA

Los autores agradecen a N. Rosenblum las numerosas conversaciones sobre la formación clínico-científica.

1. Ley TJ, Rosenberg LE. JAMA 2005;294:1343-51.
2. National Institutes of Health. Physician-Scientist Workforce Working Group Report. Bethesda: National Institutes of Health, 2014.
3. Yin C, Steadman PE, Apramian T et al. Clin Invest Med 2017;40:E95-101.
4. Kosik RO, Tran DT, Fan AP et al. Eval Health Prof 2016;39:3-20.
5. Bhat V, Leong K, Lee J et al. Can J Psychiatry 2014;59:268-75.
6. Calhoun A, Bloch MH, Stubbe D et al. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2020;14:21.
7. Permar SR, Ward RA, Barrett KJ et al. J Clin Invest 2020;130:1058-61.

8. Revet A, Hebebrand J, Bhide S et al. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2018;27:263-5.
9. Strong MJ, Busing N, Goosney DL et al. *Acad Med* 2018;93:172-8.
10. Thabrew H, Henderson S, Hazell P et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:971-3.
11. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
12. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
13. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
14. Champion J, Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:330-1.

DOI:10.1002/wps.21133

(Szatmari P, Kieling C, Raballo A, Skokauskas N, Leventhal B. *Nurturing the next generation of clinician-scientists in child and adolescent psychiatry: recommendations from a WPA Presidential Task Force. World Psychiatry* 2023;22:493–494)

Actualización del Grupo de Trabajo de la WPA sobre Digitalización en la Atención y Salud Mental

La brecha en el tratamiento de personas con trastornos mentales alcanza una media del 50% en todos los países del mundo y se eleva al 90% en los países con menos recursos¹. El sector de la atención a la salud mental está adoptando cada vez más nuevas opciones de salud digital que pueden ayudar a reducir significativamente esta brecha. Aunque la atención de salud telemental tiene una larga historia y una base de evidencia empírica convincente, su aplicación en las condiciones habituales de atención a la salud mental ha sido escasa durante muchos años². Sin embargo, tras la pandemia de COVID-19, ahora representa una actividad clínica rutinaria, y rápidamente están surgiendo nuevas oportunidades (así como retos)³.

La salud (mental) digital ofrece varias opciones valiosas (que van desde terapias digitales al fenotipado digital, realidad aumentada, redes sociales e inteligencia artificial)^{4,5} que contribuirán significativamente a prestar, apoyar y mejorar la atención a la salud mental en todo el mundo en los próximos años⁶, siendo especialmente atractivas para las generaciones más jóvenes⁷⁻⁹. Sin embargo, la adopción de opciones clínicas digitales novedosas se está produciendo a ritmos diferentes en los distintos países, a menudo con una implementación subóptima.

Se han puesto en marcha muchas iniciativas nacionales e internacionales para promover la atención y la salud mental digitales. Por ejemplo, en Europa se ha iniciado un proyecto de seis países con el apoyo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional para aumentar la difusión y calidad de los servicios de salud e-mental en Bélgica, Francia, Alemania, Irlanda, Países Bajos y Reino Unido (proyecto de Plataforma de Innovación e Implantación Transnacional de Salud e-Mental en el Noroeste de Europa; eMEN)¹⁰. La Asociación Europea de Psiquiatría también puso en marcha una serie de iniciativas (p. ej., simposios científicos en sus congresos anuales, un grupo de trabajo sobre salud e-mental, una serie de cursos de formación y un conjunto de

herramientas de vídeo de formación) para garantizar una difusión más uniforme de la salud mental digital en toda Europa¹¹. Según evidencia reciente, las intervenciones de salud mental digital en países con ingresos más bajos pueden representar una opción valiosa, si se aplican y evalúan adecuadamente¹².

Por consiguiente, es necesario seguir actuando para garantizar la aplicación equitativa y el impacto de la salud mental digital a escala global. El Grupo de Trabajo de la WPA sobre Digitalización en Atención y Salud Mental tiene como objetivo la mejora de la salud y la atención mental a nivel mundial mediante la introducción de herramientas y programas digitales, contribuyendo así a transformar los sistemas asistenciales para lograr una cobertura sanitaria universal. El Grupo de Trabajo, nombrado en 2020¹³ y presidido por W. Gaebel, U. Volpe y R. Ramalho, está trabajando junto a expertos en el campo de la psiquiatría digital y psiquiatras de la WPA que inician su carrera profesional.

En la actualidad, el Grupo de Trabajo está colaborando con las Sociedades Miembro de la WPA, trazando una base de referencia sobre la digitalización global en salud y atención mental a través de una encuesta internacional. La encuesta abarca temas que van desde el grado de digitalización en la atención de salud general y mental, hasta la disponibilidad de políticas y normativas nacionales, barreras y facilitadores para la implementación, directrices para herramientas e intervenciones, y desarrollo de capacidades mediante educación y formación. Basándose en los resultados, el Grupo de Trabajo de la WPA va a transformar y apoyar las infraestructuras digitales nacionales junto con las Sociedades Miembro y otras partes interesadas, incluidas las organizaciones de pacientes y familiares. La colaboración con las Sociedades Miembro de la WPA también contribuirá a elaborar guías basadas en la evidencia para el uso seguro y ético de las opciones digitales de salud mental a nivel individual, institucional y

nacional, incluyendo la concienciación y la mejora de la alfabetización digital, fomentando también la investigación sobre la aplicación de la salud y atención mental digitales.

El Grupo de Trabajo de la WPA también está desarrollando y llevando a cabo iniciativas científicas y de formación, como simposios y talleres a nivel nacional e internacional. Está contribuyendo a los Congresos Mundiales de Psiquiatría, p. ej., el celebrado en Bangkok en 2022, donde se organizó un curso presencial sobre “Digitalización en Salud y Atención Mental” desde una perspectiva mundial. En el mismo Congreso, el Grupo de Trabajo de la WPA organizó un simposio online sobre la digitalización mundial en la salud mental y atención mental para ayudar a definir métodos de implantación rápida de la telepsiquiatría, explorar la necesidad de planes de formación estandarizados para la psiquiatría digital mundial e identificar facilitadores y barreras para la seguridad cultural en la salud e-mental. El Grupo de Trabajo de la WPA también impartirá un curso sobre digitalización en el trabajo clínico diario en el próximo Congreso de Psiquiatría de la WPA que se celebrará en Viena, Austria.

Teniendo en cuenta el rápido ritmo de evolución de las tecnologías digitales, a petición de la WPA, el Grupo de Trabajo está actualmente ultimando una nueva Declaración de Posicionamiento de la WPA sobre la Digitalización en la Salud y Atención Mental, también para actualizar la anterior Declaración de Posicionamiento de la WPA sobre Salud e-Mental. Para ello, se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de la evidencia actual sobre el nivel global de digitalización en la salud y atención mental. Esta nueva Declaración de Posicionamiento proporcionará a la WPA y a sus Sociedades Miembro una hoja de ruta sobre intervenciones de alta prioridad y específicas para apoyar la implementación y ampliación de la salud y atención mental digitales en los sistemas globales de salud mental.

**Umberto Volpe¹, Rodrigo Ramalho²,
Laura Orsolini¹, Ramdas Ransing³,
Renato de Filippis⁴, Ahmet Gürcan⁵,
Shreyasta Samal⁶, Wolfgang Gaebel⁷**

¹Unit of Clinical Psychiatry, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy; ²Department of Social and Community Health, University of Auckland, Auckland, New Zealand; ³Department of Psychiatry, Clinical Neurosciences, and Addiction Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Guwahati, Assam, India; ⁴Psychiatry Unit, Department of Health Sciences, University of Catanzaro, Catanzaro, Italy; ⁵Department of Psychiatry, Baskent University Medical Faculty, Ankara, Turkey; ⁶Max Planck Institute for Intelligent Systems, Tübingen, Germany; ⁷WHO

Collaborating Centre DEU-131, LVR-Klinikum Düsseldorf, Medical Faculty, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

1. Patel V, Maj M, Flisher AJ et al. *World Psychiatry* 2010; 9:169-76.
2. Stein DJ, Shoptaw SJ, Vigo DV et al. *World Psychiatry* 2022;21:393-414.
3. Aboujaoude E, Gega L, Saltarelli AJ. *World Psychiatry* 2021;20:138-9.
4. Torous J, Bucci S, Bell IH et al. *World Psychiatry* 2021;20:318-35.
5. Torous J. *World Psychiatry* 2022;21:419-20.
6. Gaebel W, Stricker J. *Psychiatr Clin Neurosci* 2020;74:441-2.
7. McGorry PD, Mei C, Chanen A et al. *World Psychiatry* 2022;21:61-76.

8. Hickie IB. *World Psychiatry* 2022;21:79-80
9. Hollis C. *World Psychiatry* 2022;21:81-2.
10. Gaebel W, Lukies R, Kerst A et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:1005-16.
11. Kalman JL, Samochowiec J, Gebhard C et al. *Eur Psychiatry* (in press).
12. Carter H, Araya R, Anjuro K et al. *J Psychiatr Res* 2021;133:223-46.
13. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.

DOI:10.1002/wps.21143

(Volpe U, Ramalho R, Orsolini L, Ransing R, de Filippis R, Gürcan A, et al. An update from the WPA Working Group on Digitalization in Mental Health and Care. World Psychiatry 2023;22:494-495)

Educación, política y atención clínica en salud mental: actualización de las actividades de los Centros Colaboradores de la WPA

En 2016, el Presidente y el Comité Ejecutivo de la WPA designaron siete lugares como Centros Colaboradores de la WPA, con los objetivos de: a) recopilar y difundir información sobre salud mental; b) proporcionar formación y vínculos con centros clínicos y de investigación; c) apoyar el desarrollo de capacidades a nivel nacional o regional; d) conducir y coordinar actividades educativas y de investigación con el apoyo de la WPA¹. Los Centros se han renovado en 2021², con el objetivo de apoyar la aplicación del Plan de Acción de la WPA 2020-2023³⁻⁵ y construir una alianza global para mejorar la salud mental.

En este periodo se ha ampliado el red de Centros Colaboradores de la WPA. Ahora incluye nueve centros en ocho países diferentes: el Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias (NIMHANS), de Bangalore, India; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad China de Hong Kong; la Fundación Africana de Investigación y Formación en Salud Mental de Nairobi, Kenia; el Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica; el Instituto Okasha de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Ain Shams de El Cairo, Egipto; el Departamento de Psiquiatría y el Departamento Nuffield de Ciencias de la Salud en Atención Primaria de la Universidad de Oxford, Reino Unido; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Campania "L. Vanvitelli", en Nápoles, Italia; el Departamento de Psiquiatría de Medicina de Sidra en Doha, Qatar; y el Departamento de Psiquiatría del Instituto de Postgrado de Educación e Investigación Médica (PGIMER) en Chandigarh, India.

Los centros han sido seleccionados en función de los siguientes criterios: a) alta reputación científica a nivel nacional e internacional; b) estatus eminente en el país; c) alta calidad del liderazgo académico y de investigación; d) estabilidad en términos de logros, personal y recursos; e) voluntad de contribuir a la implementación de los Planes de Acción de la WPA; f) experiencia técnica adecuada. La sede del Reino Unido actúa como centro coordinador, organizando reuniones trimestrales de trabajo.

En 2021, los Centros Colaboradores de la WPA desarrollaron un Plan de Trabajo, con el objetivo de promover las mejores prácticas en el trabajo clínico, la enseñanza, la formación, la investigación y el desarrollo de políticas². El Plan se ha puesto en práctica compartiendo recursos, trabajando juntos en iniciativas educativas (p. ej., seminarios web, premios de ensayo para estudiantes de medicina y psiquiatras en formación), promoviendo y llevando a cabo investigaciones (p. ej., sobre adolescentes en los Centros Colaboradores de Kenia, India y Reino Unido), brindando oportunidades para promover las actividades de la WPA, y apoyando a los investigadores que inician su carrera, a los profesionales en formación y a los estudiantes de medicina⁶. Las actividades llevadas a cabo por los Centros Colaboradores se presentan en los principales congresos de la WPA y a través de documentos de políticas y materiales educativos, que se ponen a disposición de toda la comunidad de la WPA⁷.

Los Centros Colaboradores aportan considerables recursos y conexiones para apoyar, informar y difundir el trabajo de la

WPA, y para otorgar autoridad a la estrategia y a los Planes de Acción de la Asociación. No existe un presupuesto adicional para apoyar a los Centros. Los Directores de los Centros Colaboradores operan a través de múltiples socios y líderes mundiales para elevar el perfil de la WPA (p. ej., mediante la publicación de artículos en revistas científicas de alto impacto) y colaborando estrechamente con las Secciones Científicas de la WPA (p. ej., las de Educación en Psiquiatría⁸ y de Psiquiatras de Carrera Inicial⁹) y los Grupos de Trabajo (p. ej., el de Comorbilidades entre Trastornos Físicos y Mentales¹⁰).

Los Centros Colaboradores también han contribuido a la elaboración de políticas nacionales e internacionales y documentos de orientación a través de la WPA, y se han asociado con organizaciones nacionales e internacionales. En particular, los Centros están constantemente en contacto con instituciones y redes de investigación activas en el campo de la salud mental y la psiquiatría, como la Organización Mundial de la Salud, el Consorcio de Genética Psiquiátrica, el Consorcio para la Mejora de la Neuroimagen y el Metaanálisis Genético y las Encuestas Mundiales de Salud Mental.

Todos los Centros han contribuido activamente a la promoción y difusión de actividades y materiales educativos centrados en temas de actualidad como la salud mental pública, la formación y la aplicación de la CIE-11 y guías clínicas relacionadas, el manejo de comorbilidades físicas en personas con trastornos mentales graves, los beneficios e innovaciones de la salud digital y la atención de la salud mental en adolescentes.

Los Centros han ofrecido oportunidades en forma de becas a psiquiatras e investigadores que inician su carrera para asistir a congresos regionales y mundiales de la WPA a través de concursos de premios para estudiantes de medicina y residentes. Todos los Centros participan en la elaboración del formato del concurso, la selección de los ganadores y la entrega de certificados. El Presidente de la WPA suele entregar los premios en los congresos regionales o globales relevantes.

Los Centros Colaboradores de la WPA tienen el compromiso específico de mejorar la formación de pregrado y postgrado en psiquiatría. En particular, las actividades educativas de posgrado impartidas en los distintos Centros incluyen capacitación en una serie de subespecialidades psiquiátricas (p. ej., psiquiatría de las adicciones, psiquiatría del niño y del adolescente, psiquiatría de consulta y enlace, psiquiatría forense, psiquiatría de la discapacidad intelectual, neuropsiquiatría) y la concesión de diplomas de posgrado, másteres y doctorados adicionales en campos que van de la neurociencia a la psiquiatría clínica y la salud mental pública.

Los dos Centros incorporados recientemente a la Red (es decir, Doha y Chandigarh) han reforzado el papel de la WPA en Oriente Medio y Asia Meridional, respectivamente, y han añadido más experiencia en salud pública y prevención. La red

también ha establecido buenas alianzas con las sociedades nacionales de psiquiatría, así como con otras organizaciones internacionales, como la Asociación Mundial de Psiquiatría Social, la Federación Mundial para la Salud Mental y la Asociación Mundial de Psiquiatría Cultural. Además, todos los Centros han llevado a cabo actividades nacionales e internacionales específicas en función de su nivel de experiencia, centrándose en cuestiones como las desigualdades en salud, salud digital, multimorbilidad, salud mental escolar, prevención del suicidio, psiquiatría de la vejez y neurodiversidad. Por último, los Centros Colaboradores de la WPA están fuertemente implicados con la responsabilidad social, la participación comunitaria y la defensa de la salud mental.

En el último trienio se han creado oportunidades y vínculos para un trabajo más interdisciplinar entre todos los Centros, y creemos que esta red interdisciplinar puede contribuir aún más al crecimiento de la WPA en un futuro próximo.

Andrea Fiorillo¹, Afzal Javed², Muhammad Waqar Azeem³, Debasish Basu⁴, Linda C.W. Lam⁵, Pratima Murthy⁶, David Ndeti⁷, Tarek Okasha⁸, Dan J. Stein⁹, Kamaldeep S. Bhui¹⁰

¹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ²WPA President 2020-2023; ³Department of Psychiatry, Sidra

Medicine, Doha, Qatar; ⁴Department of Psychiatry, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India; ⁵Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ⁶Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India; ⁷Department of Psychiatry, University of Nairobi and Africa Mental Health Research and Training Foundation, Nairobi, Kenya; ⁸Okasha Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁹Department of Psychiatry, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ¹⁰Department of Psychiatry and Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK

1. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. *World Psychiatry* 2016;15:300.
2. Fiorillo A, Bhui KS, Stein DJ et al. *World Psychiatry* 2021;20:457.
3. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:146.
4. Javed A. *World Psychiatry* 2021;20:451-2.
5. Javed A. *World Psychiatry* 2022;21:325-6.
6. Azeem MW, Liu HY, Imran N et al. *World Psychiatry* 2022;21:328-30.
7. Pi EH. *World Psychiatry* 2022;21:162-3.
8. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholy H et al. *World Psychiatry* 2021;20:149-50.
9. Schulze TG. *World Psychiatry* 2022;21:474-5.
10. Fiorillo A, de Girolamo G, Simunovic IF et al. *World Psychiatry* 2023;22:169-70.

DOI:10.1002/wps.21144

(Fiorillo A, Javed A, Azeem MW, Basu D, Lam LCW, Murthy P, et al. Education, policy and clinical care in mental health: an update on the activities of WPA Collaborating Centres. World Psychiatry 2023;22:495-496)

