

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 19, Número 3



2021

EDITORIALES

Factores socioeconómicos y socioculturales que afectan el acceso a las psicoterapias: el camino a seguir

P. FONAGY, P. LUYTEN

315

La importancia de escuchar las preferencias del paciente al tomar decisiones sobre la atención de salud mental

J.K. SWIFT, R.H. MULLINS, E.A. PENIX ET AL

316

ARTÍCULOS ESPECIALES

El creciente campo de la psiquiatría digital: evidencia actual y futuro de las aplicaciones, las redes sociales, los chatbots y la realidad virtual

J. TOROUS, S. BUCCI, I.H. BELL ET AL

318

La caracterización clínica del paciente adulto con trastorno de ansiedad o relacionado con el objetivo de personalizar el tratamiento

D.J. STEIN, M.G. CRASKE, B.O. ROTHBAUM ET AL

336

PERSPECTIVAS

Síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo en el "COVID prolongado": la relevancia de la inmunopsiquiatría

B.W.J.H. PENNIX

357

Aprendiendo de la respuesta global al COVID-19 para acelerar la innovación en los ensayos en salud mental

J.R. GEDDES

358

Metacognición en la psicosis: un camino renovado hacia la comprensión de los trastornos centrales y el tratamiento orientado a la recuperación

P.H. LYSAKER, I. HASSON-OHAYON

359

La nosología evolutiva del trastorno de la personalidad y su utilidad clínica

R. MULDER

361

FORUM - TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES DE "TERCERA OLA" COMO UN PASO HACIA UNA ATENCIÓN DE SALUD MENTAL DE PRECISIÓN

Las terapias cognitivas y conductuales de "tercera ola" y el nuevo enfoque basado en procesos para la intervención en psiquiatría

S.C. HAYES, S.G. HOFMANN

363

COMENTARIOS

Una cuestión de continuidad: una perspectiva de la teoría de la autodeterminación sobre las teorías y prácticas conductuales de la "tercera ola"

R.M. RYAN

376

Variación, selección y retención: la evolución del proceso de cambio

S.D. HOLLON

377

Enfoques basados en procesos y guiados por principios en la psicoterapia juvenil

J.R. WEISZ, O.M. FITZPATRICK, K. VENTURO-CONERLY ET AL

378

Modelos clínicos transteóricos y la implementación de una atención de salud mental de precisión

W. LUTZ, B. SCHWARTZ

380

¿Realmente necesitamos un enfoque de la psicoterapia basado en procesos?

P.M.G. EMMELKAMP

381

Retos en la evolución hacia intervenciones basadas en procesos

R. LAPPALAINEN

382

Terapia cognitivo-conductual, enfoques basados en procesos y evolución en el contexto de la salud física

L.M. MCCracken

383

La próxima revolución en la ciencia de la intervención: de protocolos estandarizados a procesos personalizados

J. CIARROCHI

385

ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Opciones de tratamiento inicial para lograr una respuesta sostenida en la depresión mayor: revisión sistemática y metaanálisis en red

T.A. FURUKAWA, K. SHINOHARA, E. SAHKER ET AL

387

Estimulación magnética transcraneal repetitiva para dejar de fumar: ensayo controlado aleatorio a doble ciego multicéntrico pivotal

A. ZANGEN, H. MOSHE, D. MARTINEZ ET AL

397

Dopamina y glutamato en personas con alto riesgo de psicosis: un metaanálisis de los hallazgos de imágenes *in vivo* y su variabilidad en comparación con los controles

R.A. MCCutcheon, K. MERRITT, O.D. HOWES

405

Factores de riesgo y de protección para los trastornos mentales más allá de la genética: un atlas basado en la evidencia

C. ARANGO, E. DRAGIOTI, M. SOLMI ET AL

417

PUNTOS DE VISTA

Victimización en personas con problemas graves de salud mental: la necesidad de mejorar la calidad de la investigación, la estratificación del riesgo y las medidas preventivas

S. FAZEL, A. SARIASLAN

437

Demandas por negligencia en psiquiatría: estrategias para reducir el riesgo

P.S. APPELBAUM

438

La distinción crítica entre pensamientos suicidas y tentativas de suicidio

E.D. KLONSKY, T. DIXON-LUINENBURG, A.M. MAY

439

Pensar demasiado: rumiación y psicopatología

T. EHRING

441

CARTAS AL EDITOR

443

NOTICIAS DE LA WPA

451

World Psychiatry

Edición en Español

REVISTA OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN MUNDIAL DE PSIQUIATRÍA (WPA)

Volumen 19, Número 3  2021

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

EDICIÓN ORIGINAL

Editor: M. Maj (Italy)

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

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

EDICIÓN ESPAÑOLA

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

©Copyright World Psychiatric Association

©Traducción al castellano Ergon

ISSN: 1697-0683

Reservados todos los derechos.

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

Traducción: TransMed, LLC

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



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

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

Factores socioeconómicos y socioculturales que afectan el acceso a las psicoterapias: el camino a seguir

Se ha logrado un gran progreso en el desarrollo de las psicoterapias basadas en la evidencia para una amplia gama de trastornos mentales¹. Sin embargo, existen importantes diferencias socioeconómicas y socioculturales en el acceso a estas intervenciones. La falta de disponibilidad de psicoterapias para una gran proporción de la población mundial plantea un reto importante para el futuro de la asistencia de salud mental.

En la actualidad existen barreras estructurales y de actitud para acceder a las psicoterapias. En relación con las barreras estructurales, un problema importante es que, en muchos países del mundo, las psicoterapias basadas en la evidencia están escasamente disponibles en los servicios de salud pública mental, siendo en su mayoría practicadas por psicólogos y psiquiatras en sus consultorios privados, lo que crea una brecha socioeconómica para su acceso. Se esperaba que la introducción de la salud mental electrónica llenara algunas de estas lagunas en el acceso a las psicoterapias. Sin embargo, los grupos digital y socioculturalmente desfavorecidos al igual que los grupos minoritarios siguen estando infrarrepresentados en los estudios sobre salud mental electrónica y en la adopción efectiva de la ciber salud. De hecho, las competencias necesarias digitales y lingüísticas en salud mental electrónica están fuera del alcance de muchos, en especial de los grupos étnicos minoritarios².

Las barreras de actitud desempeñan un papel de igual o mayor importancia. El modelo dominante de la psicoterapia es en gran medida favorable a los ricos y a los de educación superior y, por tanto, es percibido con desconfianza y/o considerado fuera del alcance de muchos. Además, los psicoterapeutas suelen estar poco capacitados para adaptarse al nivel más alto de necesidades, y la diversidad étnica y cultural de los profesionales de salud mental rara vez refleja la diversidad de la población³. Estos problemas se ven agravados por la migración internacional a gran escala de familias que presentan las consecuencias del impacto psicológico persistente del desplazamiento, el desarraigo y el cambio cultural. Los datos de las Encuestas Mundiales de Salud Mental demuestran que, incluso en países occidentales, la renuencia a buscar ayuda por problemas de salud mental debido a la sospecha sobre los tratamientos que se ofrecen es una barrera mucho más importante que las barreras estructurales para iniciar y continuar el tratamiento, y predice un abandono del tratamiento de un 39%⁴.

El sistema de valores implícito a las psicoterapias basadas en la evidencia no está bien ajustado en relación con algunos grupos étnicos y culturales. Por ejemplo, ¿la priorización de la agencia individual implícita en la psicoterapia es universal o es una peculiaridad de las culturas occidentales? Los individuos socioeconómicamente desfavorecidos están infrarrepresentados en los ensayos clínicos para la mayoría de los trastornos mentales comunes. Nuestro conocimiento de los efectos de las psicoterapias está en gran medida limitado a datos de los llamados “WEIRD” (Western, Educated, Industrialized, Rich and Democratic; “RAROS”: occidental, educado, industrializado, rico y democrático) que comprenden el 90% de los participantes en estudios psicológicos, de países que constituyen solo a un 12% de la población mundial⁵. En este sentido, la pandemia de COVID-19 ha magnificado las desigualdades sociales

subyacentes, con nuevas plataformas de tratamiento a distancia, por ejemplo, que suelen no llegar a quienes más pueden necesitar de apoyo en salud mental.

¿Qué se puede hacer para aumentar el acceso a las psicoterapias, en particular por personas en desventaja socioeconómica y minorías socioculturales? En primer lugar, la aplicabilidad de las psicoterapias debe ampliarse para incluir a proveedores de servicios no tradicionales e intervenciones de autoayuda. Los programas en curso en países de bajos y medianos ingresos para capacitar a terapeutas “descalzos” mediante la creación de plataformas de aprendizaje electrónico representan un modelo importante. Estos programas garantizan un mayor alcance por parte de personas de confianza y familiares, así como altos niveles de fidelidad y supervisión directa que proporcionan control de calidad e informes de los resultados⁶.

En segundo lugar, las intervenciones deben adaptarse a poblaciones específicas. Los estudios sugieren que, cuando las intervenciones para los problemas de salud mental se adaptan para que sean culturalmente apropiadas, suelen tener la misma eficacia en grupos minoritarios que en poblaciones para las que se crearon y evaluaron originalmente. Asimismo, aumentar la competencia multicultural de los psicoterapeutas se ha relacionado con mejores resultados del tratamiento⁷. Esto parece indicar que la desventaja no recae en los desfavorecidos; más bien, se debe a la suposición injustificada de universalismo psicológico; es decir, que no es necesario hacer ningún ajuste para llegar a los “difíciles de alcanzar”.

En tercer lugar, el campo de la salud mental debe comprometerse activamente con los problemas raciales y otros tipos de desigualdades. Por ejemplo, un antecedente de explotación de ciertos grupos raciales inevitablemente deja su marca psicológica, y la omnipresencia del racismo en muchas sociedades occidentales genera microtraumas que, si no se abordan de forma explícita, deja que las psicoterapias se experimenten como irrelevantes para las preocupaciones de los grupos minoritarios. De acuerdo con estos supuestos, las áreas con mayor densidad de grupos minoritarios se relacionan con una mayor prevalencia de problemas de salud mental y escasa búsqueda de tratamiento, pero solo cuando se combinan con bajos niveles de apoyo y cohesión social. Asimismo, la marginación social y el estatus étnico minoritario se han asociado con retrasos en el inicio del tratamiento de problemas de salud mental, pero no con la continuidad del tratamiento una vez que se logra la participación⁸.

La adversidad precoz define un ecofenotipo transdiagnóstico que se ha relacionado con la aparición más temprana de problemas de salud mental y una alta utilización de los servicios, pero una mala respuesta al tratamiento y altos niveles de abandono⁹. Además de prevenir la adversidad temprana, aumentar el capital social –es decir, los recursos de que disponen los individuos a través de las relaciones sociales con énfasis en la reciprocidad, la confianza, la colaboración y la amabilidad– puede ser un componente importante para contrarrestar las desigualdades sociales relevantes para el acceso a la atención de salud mental. Las personas con un grado relativamente elevado de poder tienden a centrarse en sí mismas

como agentes individuales, mientras que los individuos marginados con poco poder económico tienden a centrarse en sus comunidades. Cuando no se cuenta con el apoyo de la comunidad, los que tienen bajo poder son, en consecuencia, más vulnerables a los problemas de salud mental y, al mismo tiempo, menos inclinados a buscar ayuda.

Finalmente, la forma en que se representa la eficacia de las psicoterapias para los problemas de salud mental en los medios de comunicación puede tener un importante impacto en su uso y tal vez también en su eficacia, al disminuir o reforzar el estigma relacionado con los problemas de salud mental. Si no se abordan explícitamente los problemas del estigma y la vergüenza, quienes se sientan alienados con las necesidades de salud mental seguirán desconfiando de los que se perciben como privilegiados, mientras que, al mismo tiempo, los que ofrecen apoyo continuarán responsabilizando a quienes parecen no estar dispuestos a aceptar ayuda.

Necesitamos empoderar a una fuerza laboral masiva de confianza para ofrecer psicoterapias efectivas, cosechando los resultados de más de cinco décadas de investigación, a la gran cantidad de personas de nuestras sociedades que las necesitan. Esto requerirá no solo un cambio significativo en la formación de quienes proporcionan estos tratamientos, sino también una mayor disposición

por parte de los profesionales de la salud mental para sumergirse en las preocupaciones de los grupos minoritarios. La alianza exige un compromiso a largo plazo, no solo durante las crisis.

Peter Fonagy¹, Patrick Luyten^{1,2}

¹University College London, London, UK; ²University of Leuven, Leuven, Belgium

1. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
2. Stone L, Waldron R. *Aust J Gen Pract* 2019;48:474-9.
3. Singla DR, Raviola G, Patel V. *World Psychiatry* 2018;17:226-7.
4. Andrade LH, Alonso J, Mneimneh Z et al. *Psychol Med* 2014;44:1303-17.
5. Henrich J. *The WEIRD people in the world: how the West became psychologically peculiar and particularly prosperous*. New York: Farrar, Straus and Giroux, 2020.
6. Kohrt BA, Schafer A, Willhoite A et al. *World Psychiatry* 2020;19:115-6.
7. Soto A, Smith TB, Griner D et al. *J Clin Psychol* 2018;74:1907-23.
8. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
9. Teicher MH, Samson JA. *Am J Psychiatry* 2013;170:1114-33.

DOI:10.1002/wps.20911

(Fonagy P, Luyten P. Socioeconomic and sociocultural factors affecting access to psychotherapies: the way forward. World Psychiatry 2021;20: 315-316)

La importancia de escuchar las preferencias del paciente al tomar decisiones sobre la atención de salud mental

Escuchar las preferencias de los pacientes al tomar decisiones de atención médica se considera cada vez más un elemento esencial de la práctica basada en la evidencia. Las preferencias del paciente se refieren a la actividad específica, las condiciones del tratamiento y del profesional médico que los pacientes desean para su experiencia en la atención médica^{1,2}. Por ejemplo, los pacientes pueden preferir medicación o psicoterapia, tener preferencias por un tipo de medicamento sobre otro en función de los efectos secundarios, o tener preferencias por un tipo de psicoterapia sobre otra según el enfoque del tratamiento (p. ej., cogniciones presentes o conflictos relacionales previos). Como otro ejemplo, los pacientes pueden tener preferencia sobre el grado de experiencia de su profesional, estilo personal (p. ej., sentido del humor, ejemplos personales) o características demográficas (p. ej., edad, género, raza, origen étnico, orientación sexual).

Se pueden presentar dos argumentos principales para incluir las preferencias del paciente en el proceso de toma de decisiones en la atención de salud mental: uno basado en la ética y otro basado en los resultados.

En primer lugar, atender las preferencias del paciente está en consonancia con los principios éticos de respeto por los derechos y dignidad de los pacientes³. Como la parte cuya vida será más afectada por el tratamiento, los pacientes deben tener voz y voto en lo que respecta a su tratamiento. No obstante, es importante destacar que los principios éticos también exigen a los profesionales sanitarios asegurarse de que los pacientes reciban atención la adecuada. Por consiguiente, la práctica ética implica la participación activa tanto de profesionales sanitarios como de pacientes, lo que debe incluir la discusión y la incorporación de las preferencias del paciente en el tratamiento en la medida de lo posible.

En segundo lugar, la investigación existente sobre los resultados clínicos respalda adaptarse a las preferencias del paciente^{2,4,5}. Los

estudios parecen indicar que los pacientes están más dispuestos a iniciar y participar en tratamientos que coincidan con sus preferencias. Se puede encontrar evidencia de esto en un metaanálisis que incluye datos de 187 ensayos clínicos aleatorizados que comparan las estrategias de tratamiento farmacológico frente a las psicoterapias⁴. Aun cuando todos los participantes en estos estudios estuvieron de acuerdo en ser aleatorizados a una intervención, un 8,2% abandonó después de enterarse de su asignación, y las tasas de abandono fueron 1,76 veces más altas en la terapia farmacológica que en la psicoterapia. Es de suponer que la intervención asignada no coincidió con las preferencias del paciente en muchos de estos casos. En otro metaanálisis que evaluó directamente el efecto de la preferencia en medicina clínica, los datos de 32 estudios indicaron que la adaptación a las preferencias dio como resultado un mayor inicio de tratamiento, aunque solo hubo pequeñas mejoras en los resultados del tratamiento⁵.

En fecha más reciente, llevamos a cabo un metaanálisis que analiza el efecto de las preferencias en psicoterapia y tratamiento farmacológico para problemas de salud mental y conductual². Este metaanálisis incluyó datos de 53 estudios y más de 16.000 pacientes. Encontramos que los pacientes cuyas preferencias se tuvieron en cuenta mostraron casi dos veces más probabilidades (odds ratio, OR=1,79) de completar su tratamiento que los pacientes que no recibieron una opción preferida. Además, adaptarse a las preferencias se asoció con resultados del tratamiento más positivos (d=0,28). Los efectos de la preferencia fueron consistentes independientemente de si se eligió entre dos formas de psicoterapia o entre psicoterapia y medicación. Además, el efecto de las preferencias fue consistente en los diferentes tipos de preferencias (por ejemplo, tratamiento, actividad y profesional médico) así como en las características demográficas del paciente.

En conjunto, estas investigaciones sugieren que adaptarse a las preferencias del paciente se vincula con mejoras tanto en el inicio como en los resultados del tratamiento.

Hay varias explicaciones posibles del efecto positivo de adaptarse a las preferencias en la atención de salud mental. En primer lugar, los pacientes a menudo son buenos jueces de qué tratamientos son mejores para ellos. Específicamente, conocen lo que ya han intentado, lo que en general les funciona o lo que no les funciona, y en qué están dispuestos a participar. Incluso el tratamiento más eficaz tendrá una probabilidad de éxito del 0% si el paciente no está dispuesto a comprometerse con el mismo.

En segundo lugar, permitir que los pacientes tengan una opción puede mejorar la motivación. La investigación demuestra que, cuando se les permite a los individuos tomar decisiones, se comprometen más en asegurarse de que la opción que eligieron es la “correcta”⁶. En consecuencia, los pacientes que pueden elegir su tratamiento podrían tener más probabilidades de participar plenamente en el mismo (es decir, ser más consistentes en su seguimiento, esforzarse más por lograr la recuperación). Permitir a los pacientes que participen en el proceso de toma de decisiones también fomentará una estrategia colaborativa general para el tratamiento. En psicoterapia, en particular, la colaboración es una parte clave de la alianza terapéutica, lo que sistemáticamente se vincula con resultados del tratamiento positivos⁷.

Además, la participación en el proceso de toma de decisiones puede generar esperanza en los pacientes, que a menudo buscan tratamiento en un estado desmoralizado (por ejemplo, creencias de baja autoeficacia, bajo bienestar). Cuando profesionales “expertos” expresan creencias de que los pacientes pueden tomar buenas decisiones involucrándolos en el proceso de toma de decisiones, eso puede dar lugar a que los pacientes también creen en sí mismos y en sus capacidades para tomar decisiones. La mayor esperanza y la creencia de autoeficacia, a su vez, pueden mejorar los resultados del tratamiento⁸.

Dados los argumentos éticos y el apoyo de la investigación existente, es indispensable que los profesionales de atención de salud mental se esfuercen en incluir las preferencias del paciente. Estas pueden tenerse en cuenta de diversas maneras. En primer lugar, los profesionales pueden evaluar las preferencias iniciales utilizando un cuestionario previo al tratamiento o teniendo una conversación sencilla al inicio de la cita de admisión. Esta charla puede enfocarse en las preferencias del profesional, las preferencias de actividad y las preferencias generales del tratamiento (por ejemplo, medicación frente a psicoterapia). En segundo lugar, después de analizar los problemas que presenta el paciente y la información de antecedentes, los profesionales pueden compartir

información sobre posibles opciones específicas de tratamiento. Esta información debe incluir un análisis sobre la naturaleza de los tratamientos, su eficacia relativa, los efectos secundarios y otros pros y contras potenciales. En tercer lugar, ambas partes (paciente y profesional) deben debatir las preferencias y llegar a una decisión colaborativa⁹. Este proceso puede tener lugar repetidamente a lo largo del tratamiento, ya que las preferencias del paciente pueden cambiar con el tiempo.

En ocasiones, es posible que los profesionales no puedan satisfacer las preferencias de los pacientes en una u otra área (por ejemplo, el paciente pide un tipo específico de profesional que no está disponible o el paciente prefiere un enfoque de tratamiento en el cual el profesional no es competente). Cuando esto ocurre, los profesionales pueden tratar de comprender los motivos de la preferencia específica y ver si se pueden abordar esos motivos a través de otra opción. Los profesionales también deben tratar de proporcionar a estos pacientes otras opciones en diferentes áreas (por ejemplo, frecuencia de citas, formato de reuniones), de manera que los pacientes todavía puedan sentir que están participando en el proceso de toma de decisiones.

Escuchar las preferencias del paciente y tomar las medidas para adaptarse a ellas al tomar decisiones de atención de salud mental puede mejorar las experiencias de tratamiento, así como sus resultados. Por lo tanto, debería formar parte de la práctica clínica habitual.

Joshua K. Swift, Rhet H. Mullins, Elizabeth A. Penix, Katharine L. Roth, Wilson T. Trusty

Department of Psychology, Idaho State University, Pocatello, ID, USA

Del segundo al quinto autor han contribuido de forma equitativa en este trabajo.

1. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington: National Academies Press, 2001.
2. Swift JK, Callahan JL, Cooper M et al. *J Clin Psychol* 2018;74:1924-37.
3. Ford S, Schofield T, Hope T. *Soc Sci Med* 2003;56:589-602.
4. Swift JK, Greenberg RP, Tompkins KA et al. *Psychotherapy* 2017;54:47-57.
5. King M, Nazareth I, Lampe F et al. *JAMA* 2005;293:1089-99.
6. Brehm JW. *J Abnorm Soc Psychol* 1956;52:384-9.
7. Flückiger C, Del Re AC, Wampold BE et al. *Psychotherapy* 2018;55:316-40.
8. Greenberg RP, Constantino MJ, Bruce N. *Clin Psychol Rev* 2006;26:657-78.
9. Trusty WT, Penix EA, Dimmick AA et al. *J Eval Clin Pract* 2019;25:1210-6.

DOI:10.1002/wps.20912

(Swift JK, Mullins RH, Penix EA, Roth KL, Trusty WT. The importance of listening to patient preferences when making mental health care decisions. World Psychiatry 2021;20:316–317)

El creciente campo de la psiquiatría digital: evidencia actual y futuro de las aplicaciones, las redes sociales, los chatbots y la realidad virtual

John Torous^{1,2}, Sandra Bucci^{3,4}, Imogen H. Bell^{5,6}, Lars V. Kessing^{7,8}, Maria Faurholt-Jepsen^{7,8}, Pauline Whelan^{3,4}, Andre F. Carvalho⁹⁻¹¹, Matcheri Keshavan^{1,2}, Jake Linardon¹², Joseph Firth^{13,14}

¹Division of Digital Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Massachusetts Mental Health Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ³Digital Research Unit, Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust, Manchester, UK; ⁴Centre for Health Informatics, University of Manchester, Manchester, UK; ⁵Orygen, Melbourne, VIC, Australia; ⁶Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ⁷Psychiatric Center Copenhagen, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁸Copenhagen Affective Disorder Research Center, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ¹⁰Centre for Addiction and Mental Health (CAMH), Toronto, ON, Canada; ¹¹IMPACT (Innovation in Mental and Physical Health and Clinical Treatment) Strategic Research Centre, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; ¹²Deakin University, Centre for Social and Early Emotional Development and School of Psychology, Burwood, VIC, Australia; ¹³Division of Psychology and Mental Health, University of Manchester, Manchester, UK; ¹⁴NICM Health Research Institute, Western Sydney University, Westmead, NSW, Australia.

A medida que la pandemia de COVID-19 ha aumentado considerablemente la utilización de la telesalud, las tecnologías móviles de salud mental –como aplicaciones para teléfonos inteligentes, realidad virtual, chatbots y redes sociales– también han atraído la atención. Estas tecnologías de salud digital ofrecen el potencial de intervenciones accesibles y escalables que pueden aumentar la asistencia tradicional. En este artículo, proporcionamos una actualización exhaustiva sobre el campo global de la psiquiatría digital, abordando tres áreas. En primer lugar, describimos la relevancia de los avances tecnológicos recientes en la investigación y cuidado de la salud mental, detallando cómo los teléfonos inteligentes, las redes sociales, la inteligencia artificial y la realidad virtual ofrecen nuevas oportunidades para el “fenotipado digital” y la intervención a distancia. En segundo lugar, examinamos la evidencia actual para el uso de estos nuevos enfoques tecnológicos en diferentes contextos de la salud mental, que cubren su eficacia emergente en la autogestión del bienestar psicológico y la intervención precoz, junto con investigaciones más incipientes que apoyan su uso en el tratamiento clínico de trastornos psiquiátricos a largo plazo, tales como depresión mayor, ansiedad, trastornos bipolares y psicóticos, y trastornos de la conducta alimentaria y por consumo de sustancias, así como en la atención de la salud mental de niños y adolescentes. En tercer lugar, describimos los desafíos y oportunidades más apremiantes para la implementación en el mundo real, utilizando el modelo Acción de la Promoción Integrada sobre la Implementación de la Investigación en los Servicios de Salud (i-PARIHS) para explicar cómo las propias innovaciones, los destinatarios de estas innovaciones y el contexto en torno a las innovaciones deben tenerse en cuenta para su adopción y uso en los sistemas de atención de salud mental. Concluimos que las nuevas capacidades tecnológicas de los teléfonos inteligentes, la inteligencia artificial, las redes sociales y la realidad virtual ya están modificando la atención de salud mental de formas imprevistas y emocionantes, cada una acompañada de una base de evidencia incipiente pero prometedora. Señalamos que son necesarios más esfuerzos para fortalecer la implementación, y detallamos los problemas clave a nivel de pacientes, proveedores y políticas que deben ahora abordarse para que las tecnologías de salud digital mejoren verdaderamente la investigación y el tratamiento de la salud mental en el futuro.

Palabras clave: mHealth, salud digital, psiquiatría, salud mental, aplicaciones (apps) para teléfonos inteligentes, realidad virtual, redes sociales, chatbots, fenotipado digital, implementación.

(Torous J, Bucci S, Bell IH, Kessing LV, Faurholt-Jepsen M, Whelan P, et al. The growing field of digital psychiatry: current evidence and the future of apps, social media, chatbots, and virtual reality. *World Psychiatry* 2021;20:318–335)

Los problemas de salud mental afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo anualmente¹, y la depresión representa la principal causa de discapacidad a nivel mundial². El Programa de Acción para la Brecha en Salud Mental (mhGAP) de la Organización Mundial de la Salud describe las intervenciones basadas en la evidencia para abordar esta crisis global, y a la vez reconoce que las barreras incluyen la falta de servicios disponibles y de financiación³.

El alcance de estas barreras, incluso para los países de altos ingresos, se destaca en un informe del gobierno de EE UU dado a conocer en diciembre de 2020, que indica que ofrecer asistencia de salud mental basada en la evidencia, tan solo en EE UU requeriría 4 millones adicionales de profesionales capacitados⁴. En una escala global, simplemente no es factible proponer que las prácticas basadas por completo en la atención presencial puedan alguna vez satisfacer esta demanda. Por consiguiente, incluso antes del surgimiento de la pandemia de COVID-19, había un interés creciente en la posible función de las nuevas tecnologías para ampliar la atención.

El rápido crecimiento internacional en el acceso y las capacidades de tecnologías de salud digital (DHT) ofrece una vía factible

para aumentar la asistencia de salud mental tradicional y cerrar la brecha entre la necesidad de tratamiento y la capacidad de administrarlo. En este artículo, consideramos las DHT como innovaciones que van más allá de las historias clínicas electrónicas o la telepsiquiatría clásica, para centrarse más bien en los desarrollos recientes en aplicaciones (apps) para teléfonos inteligentes, realidad virtual, redes sociales y chatbots.

Aunque la integración de estas DHT en la asistencia de salud mental comenzó con cierta lentitud, las restricciones condicionadas por la pandemia de COVID-19 han detonado un cambio de paradigma a medida que las premisas, el interés y la utilización de la salud digital han experimentado una transformación fundamental. Si bien ha habido variabilidad en la respuesta de los servicios de atención médica para las necesidades no cubiertas planteadas por la pandemia, un estudio reciente que abarcó 17 países diferentes informó de un mayor uso general de la salud digital en los ámbitos de la atención de salud mental, así como un renovado apoyo para facilitar la implementación durante la pandemia⁵. Esta mayor implementación en respuesta a la pandemia está relacionada no solo con la capacidad de las DHT para conectar a las personas con la atención y a la vez mantener las regulaciones de distanciamiento

social, sino también con las innovaciones recientes en estas tecnologías que les permiten aplicar soluciones a la asistencia de salud mental escalables, asequibles y accesibles^{6,7}.

En esta revisión vanguardista, exploramos las tecnologías, la evidencia de investigación disponible y los problemas más relevantes de la implementación para integrar la psiquiatría digital en la atención de salud mental. En la primera sección, discutimos los medios tecnológicos de los teléfonos inteligentes, redes sociales, realidad virtual y chatbots como innovaciones en la revolución de la psiquiatría digital. En la segunda sección se hace un análisis crítico de la investigación reciente que fundamenta los usos de las DHT basados en la evidencia clínica, con especial atención a los estudios sobre teléfonos inteligentes, que abarcan su uso en múltiples contextos, desde la promoción de la salud mental pública y el bienestar, hasta el tratamiento de trastornos psiquiátricos a largo plazo. En la tercera sección se identifican los principales retos de vanguardia para la implementación, y se describen posibles soluciones para mejorar el uso y facilitar la adopción de las DHT basada en la evidencia en la asistencia de salud mental en todo el mundo.

HERRAMIENTAS Y TECNOLOGÍAS

En el artículo del *New York Times* acertadamente titulado *El Terapeuta Puede Verte en Cualquier Momento y en Cualquier Lugar*⁸, se resalta que el uso de los dispositivos de teléfonos inteligentes en la atención a la salud mental se ha discutido y previsto durante casi una década. Los teléfonos inteligentes se han convertido rápidamente en una fuerza impulsora de la salud digital, debido a las propiedades especiales que definen tanto el *hardware* como el *software* de estos dispositivos.

Desde la perspectiva del *hardware*, son compactos e inalámbricos, con bajos costos de adquisición y funcionamiento, lo que los convierte en los primeros dispositivos en proporcionar conectividad ubicua/acceso a internet para una proporción considerable de la población global. Los sensores en estos dispositivos permiten la captura de nuevos datos y poder gráfico/informático para proporcionar intervenciones individualizadas.

De acuerdo con los datos de una encuesta de 2018, un 76% de las personas de economías avanzadas y un 45% de las personas de economías emergentes poseían un teléfono inteligente⁹, y datos recientes de Estados Unidos demuestran que las tasas de propiedad pueden ser de hasta un 70% incluso entre personas con enfermedades mentales graves¹⁰⁻¹². Aunque todavía existe una brecha digital, es factible visualizar que, en un futuro cercano, la mayoría del mundo tendrá acceso a alguna forma de dispositivo de teléfono inteligente.

Desde la perspectiva del *software*, la relativa facilidad de crear nuevos programas para teléfonos inteligentes (denominados aplicaciones o “apps”), en combinación con las plataformas online centralizadas para encontrarlas, compartirlas y descargarlas (es decir, la “tienda de aplicaciones”), crea un potencial casi infinito para que cualquier nueva idea rápidamente se convierta en una “aplicación”, lo que, a su vez, puede rápidamente proliferar en cualquier número de usuarios, llegando potencialmente a miles de millones de personas en todo el mundo. Además, los teléfonos inteligentes pueden servir como un “nodo” (hub) digital para integrar nuevos dispositivos como accesorios portátiles y otros sensores.

En el contexto de la salud mental, el resultado más claro de este enfoque en los teléfonos inteligentes ha sido la afluencia masiva de apps dirigidas a proporcionar intervenciones terapéuticas para prác-

ticamente todos los problemas de salud mental conocidos¹³. Junto con las intervenciones terapéuticas basadas en apps, los dispositivos de teléfonos inteligentes también tienen el potencial de reforzar la atención de salud mental de otras maneras diferentes, como: a) captar datos de salud mental longitudinales, densos y multimodales para utilizarse en el diagnóstico y el seguimiento; b) analizar datos, cada vez más a través de paradigmas de aprendizaje automático, para generar conocimientos prácticos y predicciones a nivel clínico individual; y c) ofrecer una amplia gama de intervenciones a menudo fuera de la propia aplicación, mediante la facilitación de conexiones con la atención clínica, apoyo de compañeros, recursos personalizados, atención de urgencia e incluso nuevos tratamientos. A continuación explicamos con más detalle la evidencia subyacente a las apps para teléfonos inteligentes multifacéticas y a gran escala.

Datos de sensores de teléfonos inteligentes y fenotipado digital

Hasta hace poco, una gran parte del conocimiento en torno a los factores determinantes del inicio, recaída o variación temporal en los trastornos mentales se basaba principalmente en datos de grandes estudios prospectivos. Aunque útiles, los conocimientos generales obtenidos de tales datos pueden no captar las diferencias individuales o las relaciones temporales más precisas entre causas y consecuencias de las enfermedades mentales. En todo el campo de la atención sanitaria, los teléfonos inteligentes están proporcionando abundantes datos que permiten nuevos conocimientos sobre diversos trastornos, al combinar sus flujos y recolección de datos longitudinales, multimodales y temporalmente densos, cada vez más detallados. Para aclarar mejor la naturaleza y utilidad clínica de estos datos, son útiles los conceptos de datos “activos” y “pasivos”.

Los datos activos suelen designar las encuestas basadas en teléfonos inteligentes - es decir, el seguimiento activo de síntomas o la evaluación ecológica momentánea - a las que puede responder el usuario de forma espontánea o en respuesta a una solicitud, y que luego se almacenan con una marca de tiempo crucial (un registro digital de la fecha y hora en que se completó) en la aplicación de recolección. La captura activa de datos ofrece un nuevo medio para caracterizar la evolución clínica de un paciente.

Aunque la mayoría de las escalas de evaluación clínica no se han validado para su implementación en dispositivos móviles, las fuertes correlaciones entre las métricas en clínica tradicional y sus a menudo simplificadas versiones móviles parecen sugerir que tienen una validez aparente adecuada¹⁴. La evolución de estas evaluaciones para centrarse en métricas no tradicionales como la percepción del yo, el funcionamiento y la vida social (que la investigación ha demostrado ser particularmente importante para los pacientes¹⁵) proporciona nuevas oportunidades para promover el potencial de recolección activa de datos. La utilización de teléfonos inteligentes para la evaluación cognitiva¹⁶ y para el seguimiento de síntomas de forma remota¹⁷ también parece factible, y los resultados son prometedores incluso para enfermedades mentales graves como la esquizofrenia^{18,19}.

Aunque a menudo se plantea la preocupación en relación con el uso de las apps de salud mental para el seguimiento de pensamientos e impulsos suicidas, o incluso para provocar un aumento de los síntomas a través de la reactividad al seguimiento, la investigación muestra que la recolección activa de datos sobre pensamientos o impulsos suicidas no produce efectos adversos²⁰.

Los datos pasivos se obtienen de forma automática a través de sensores, ya sea a través del teléfono inteligente o mediante un dispositivo portátil, que van desde simples métricas para el uso del dispositivo hasta la acelerometría, el sistema de posicionamiento global (GPS), e incluso ahora el tono de voz (a través del micrófono) o la expresión facial (a través de la cámara). Estos datos recolectados de forma automática ofrecen un medio para reducir la carga del paciente que típicamente se relaciona con la recolección activa de datos, al tiempo que capturan nuevos marcadores digitales del comportamiento.

A menudo denominado “fenotipado digital”²¹ dentro del marco emergente de la psiquiatría de precisión, la naturaleza multimodal de los datos pasivos obtenidos de los dispositivos de consumo ofrece un medio para comprender las experiencias vividas de salud mental en su contexto²². Por ejemplo, los datos de GPS recientemente han esclarecido aspectos de la relación entre la movilidad reducida y una salud mental más deficiente durante la pandemia de COVID-19²³. Los datos pasivos procedentes de teléfonos inteligentes también han demostrado correlacionarse con resultados como el funcionamiento social y la soledad^{24,25}. Una tendencia importante emergente de estudios de datos pasivos en diversos trastornos es que la varianza, o medidas de entropía o desviación de una media personal, parecen tener más valor que las mediciones absolutas derivadas de cualquier sensor²³⁻²⁵.

Revisiones recientes sugieren que “la mayoría de los estudios todavía solo arañan la superficie de las capacidades de los avanzados teléfonos inteligentes”²⁶, y menos del 2% de las apps disponibles en el mercado parecen aprovechar el potencial del fenotipado digital²⁷. Aun así, en estudios recientes se están utilizando los métodos de fenotipado digital en diversos trastornos mentales²⁸⁻³⁰, y el interés de la investigación en este campo se está expandiendo rápidamente.

La densidad y la complejidad de los datos pasivos³¹ es mucho mayor que las evaluaciones clínicas actuales, que continúan dependiendo de escalas estáticas que piden al paciente que recuerde síntomas durante un periodo definido de tiempo - por ejemplo, un periodo de dos semanas en el caso de la evaluación omnipresente de la depresión en el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9)³². Sin embargo, la profundidad y diversidad de los datos pasivos (que ya suelen combinar medidas como el recuento de pasos de dispositivos portátiles, análisis de texto de redes sociales, metadatos de historias clínicas electrónicas o exposición a espacios verdes por la geolocalización) requieren nuevas técnicas en ciencia de datos, como la inteligencia artificial y el aprendizaje automático, para combinar significativamente y utilizar esos “big data” para informar de la atención de salud mental³³.

Los avances en inteligencia artificial y aprendizaje automático puede que representen un puente prominente para traducir nuevos datos en biomarcadores digitales clínicamente relevantes³⁴⁻³⁶. Como todos los biomarcadores, no obstante, el impacto se determinará no solo por la significación estadística sino también por su utilidad clínica. Un ejemplo se refiere a los marcadores digitales de autolesión y suicidio que, de acuerdo con una revisión reciente, poseen una alta precisión de clasificación, pero una precisión cercana a cero para predecir eventos futuros³⁷.

Sin embargo, otros enfoques del fenotipado digital para diferentes trastornos/resultados están comenzando a mostrarse prometedores. Por ejemplo, el riesgo de recaída en la esquizofrenia puede preverse por la “detección de anomalías”, que implica el uso de sensores de teléfonos inteligentes para vigilar las divergencias en los patrones de conducta de un individuo en comparación con su línea personal. Estudios preliminares de pequeñas muestras han

revelado una sensibilidad y especificidad aceptables con la aplicación de este enfoque hasta el momento³⁰.

En general, aunque los datos activos y pasivos tienen el potencial de hacer de los teléfonos inteligentes elementos cruciales para el desarrollo e implementación de la psiquiatría de precisión³⁸, aún no se ha establecido la validez de las métricas, de qué manera los datos pueden representarse de forma significativa, ni el potencial para usos éticos y eficaces en la implementación del tratamiento.

Tecnologías de teléfonos inteligentes para intervenciones de circuito cerrado

Un rico legado de investigación y experiencia en terapias informatizadas e impartidas por internet³⁹ está ahora en proceso de traducirse en nuevas intervenciones basadas en teléfonos inteligentes, con resultados prometedores así como desafíos. Estas intervenciones basadas en apps a menudo utilizan aspectos establecidos de las terapias cognitivo-conductuales para ofrecer a los pacientes acceso “a demanda” a herramientas de atención basadas en la evidencia. Abundan los ejemplos de estudios dirigidos a problemas de salud mental, como depresión y ansiedad⁴⁰⁻⁴³, y psicosis y esquizofrenia en fases tempranas^{44,45}, que han sido objeto de revisiones previas⁴⁶⁻⁵¹. La evidencia clínica existente para las intervenciones de salud digital en trastornos específicos se revisa con más detalle en la segunda sección de este artículo.

El potencial para intervenciones de salud digital más personalizadas es prometedor. Conocida como una intervención adaptativa puntual (JITAI), la captura activa y pasiva de datos de síntomas puede ayudar al desarrollo de estrategias de intervención personalizadas y en tiempo real^{52,53}. Por ejemplo, el teléfono inteligente puede inferir un estado de ánimo decaído en el contexto de aislamiento social y ofrecer una intervención relevante; mientras que, en otra circunstancia, puede inferir un estado de ánimo decaído en el contexto de sueño deficiente y recomendar una intervención alternativa. Aunque muy incipiente, el uso de las JITAIs para ofrecer intervenciones de salud mental “de circuito cerrado” es un área prometedora para futuras investigaciones.

No obstante, los mercados de apps rara vez reflejan evidencia de estudios recientes, o aprovechan de alguna forma el potencial único de las intervenciones mediante apps⁵⁴. Por ejemplo, solo el 1% de las apps disponibles en el mercado admiten el uso de sensores⁵⁵, lo que sugiere que los conceptos de fenotipado digital para respaldar las JITAIs, o intervenciones conductuales a través de apps, no se incorporan en gran medida a las tecnologías comerciales existentes. Por el contrario, incluso cuando se consideran intervenciones más estáticas que no aprovechan las funciones avanzadas de los teléfonos inteligentes, la base de evidencia para las apps ampliamente proliferadas sigue siendo deficiente⁵⁴. Por ejemplo, en una revisión se sugiere que solo ~2% de las apps para salud mental disponibles comercialmente están apoyadas por evidencia de investigación original²⁷. A medida que exploremos más detalles de las intervenciones mediante apps en las secciones posteriores, será útil considerar que la integración con sensores y fenotipado digital probablemente transformarán pronto este espacio.

Redes sociales

La relación entre las redes sociales y la salud mental ha recibido mucha atención no solo de la literatura académica, sino tam-

bién de los medios de comunicación tradicionales y del público en general⁵⁶. Las redes sociales a las que con frecuencia se accede a través de apps para teléfonos inteligentes y que conectan a las personas desde sus propios dispositivos a las redes globales de amigos, información y recursos de salud, pueden representar un medio para cuantificar la salud mental, así como una fuente de interacciones tanto positivas como negativas.

La investigación cada vez más indica que el tiempo absoluto frente a la pantalla o la exposición en sí no se relaciona fuertemente con resultados adversos para la salud mental⁵⁷. Esto contrasta notablemente con el concepto más popular de que el tiempo frente a la pantalla y el uso de las redes sociales es nocivo para la salud mental. Este punto de vista, en parte ganó ascendencia en la literatura más antigua, que en gran medida se basaba en el uso autoinformado y el análisis transversal, lo que ofrece evidencia limitada a este respecto. Sin embargo, estudios recientes basados en el uso objetivo de la pantalla y las mediciones de participación en las redes sociales, las cohortes prospectivas y las nuevas escalas para evaluar el uso problemático de internet, están dibujando un panorama más matizado de las redes sociales y la salud mental^{58,59}. Por ejemplo, durante la pandemia de COVID-19, las redes sociales han sido una fuente de apoyo social para muchos que se han sentido socialmente aislados y solitarios.

Aunque el uso excesivo de las redes sociales y el tiempo frente a la pantalla probablemente no es beneficioso para la salud mental (de la misma forma que el uso excesivo de cualquier actividad o conducta suele asociarse con resultados perjudiciales), la calidad del tiempo de pantalla y las interacciones en las redes sociales parecen ser más importantes que la cantidad⁶⁰. Es interesante que, en años recientes, compañías de redes sociales como Facebook y Pinterest hayan llevado a cabo nuevos esfuerzos para marcar el contenido que puede estar relacionado con autolesiones o suicidio⁵⁶. No obstante en la actualidad es difícil determinar los resultados de tales intervenciones. El impacto de las redes sociales sobre el desarrollo del cerebro también sigue siendo un tema no resuelto⁶¹ pero que se debate con frecuencia, en especial a medida que la pandemia ha forzado a depender cada vez más de la tecnología para conectar a las personas.

Los patrones de uso de las redes sociales pueden representar un medio para detectar el agravamiento de los síntomas de salud mental. Por ejemplo, los cambios en el contenido y el estilo de las publicaciones en redes sociales pueden ofrecer una señal temprana de advertencia de recaída en la esquizofrenia⁶². Las redes sociales, en combinación con los métodos de procesamiento del lenguaje natural, también ofrecen un medio práctico para comprender las tendencias en salud mental a nivel de la población. Por ejemplo, un análisis de 60 millones de publicaciones de Twitter entre marzo y mayo de 2020, en comparación con un año anterior, pudo detectar aumentos en los mecanismos de afrontamiento relacionados con la pandemia⁶³. Estos métodos también se han empleado en estudios para explorar las reacciones psicosociales a la pandemia de COVID-19^{64,65}, así como los efectos de la medicación psiquiátrica⁶⁶.

Aunque la investigación actualmente disponible se ha centrado en gran parte en métodos de procesamiento del lenguaje natural basados en texto, la índole de los nuevos contenidos de redes sociales basada cada vez más en voz y video ha despertado el interés en el reconocimiento de las emociones⁶⁷. Por ejemplo, los primeros estudios identificaron relaciones entre el estado de ánimo negativo y la publicación de imágenes con colores más oscuros⁶⁸, aunque en la actualidad se sabe que estas relaciones tienen más matices, lo que destaca los desafíos inherentes a la evaluación de la salud mental sin un contexto más amplio.

Las redes sociales también se pueden utilizar como herramienta terapéutica. Nuevas investigaciones que utilizan redes sociales cuidadosamente seleccionadas y vigiladas como intervenciones se han mostrado prometedoras en jóvenes con diversas necesidades de salud mental⁶⁹⁻⁷¹. Por ejemplo, la aplicación PRIME⁷² está diseñada para ayudar a personas con esquizofrenia a través de la promoción de la recuperación funcional y el alivio de los síntomas negativos (por ejemplo, desmotivación) a través de una red de apoyo y personalizada. La plataforma de Terapia Social Moderada Online (MOST) es otro ejemplo de innovación que ofrece tratamiento personalizado en combinación con conexiones sociales, entre otras características^{71,73}.

Cabe destacar que las redes sociales no están exentas de riesgos. La desinformación⁷⁴ y el estigma en las redes sociales son fuerzas que no se pueden ignorar. Es común el estigma en las redes sociales⁷⁵, aunque se están realizando esfuerzos para desafiar y revertir esta tendencia⁷⁶. La utilización de las redes sociales para la investigación de la salud mental también sigue siendo un catalizador de tensiones étnicas, y una revisión reciente ofrece una taxonomía práctica de estas tensiones, así como orientación para navegar a través de estos desafíos continuos⁷⁷.

Chatbots

Los agentes conversacionales, como *Siri* de Apple o *Alexa* de Amazon, se han vuelto más comunes en el mercado digital. Denominados “chatbots”, el uso de estas interfaces de estilo conversacional ofrece un sistema inteligente y automatizado para detectar y responder a las necesidades inmediatas de salud mental. Los chatbots tienen la apariencia y la sensación de interactuar con un ser humano, a pesar de estar ejecutados por un programa de software automatizado. Por lo tanto, los chatbots o “terapeutas robóticos” se han convertido en una fuerza galvanizadora para quienes buscan automatizar la terapia en que los programas de software escuchan y responden a las necesidades de salud mental de las personas. Si bien las palabras “terapeuta robótico” evocan imágenes de un robot físico, la mayoría en realidad están basadas en texto, aunque se han investigado videos animados e incluso versiones de robots físicos^{78,79}.

Uno de los retos actuales en el trabajo con los chatbots es tratar de ofrecer apoyo emocional a partir de un código informático inherentemente inanimado. Existe alguna evidencia de que las personas pueden desarrollar relaciones terapéuticas con tecnologías digitales (lo que se conoce como “alianza terapéutica digital”⁸⁰). Dado que la alianza terapéutica con un terapeuta en persona está relacionada con resultados más positivos en el tratamiento de la salud mental⁸¹, aprovechar la alianza terapéutica digital a través de interacciones de estilo humano con un chatbot podría promover el cambio sin necesidad del apoyo humano⁸². Las investigaciones han encontrado que algunas personas se sienten más cómodas conversando de forma anónima con un chatbot⁸³, y que esto puede abrir la posibilidad de mejorar la detección de angustia y, a su vez, proporcionar intervenciones momentáneas a quienes se sientan menos cómodos con el contacto cara a cara⁸⁴.

Las interfaces de chatbot se han convertido en una característica clave de muchas apps de salud mental disponibles en el mercado. Sin embargo, no está bien establecida su base de evidencia⁸⁵. En dos revisiones sistemáticas recientes, se identificaron 24 estudios que investigaban chatbots para asistencia sanitaria^{85,86}. De los 11 ensayos dirigidos a problemas de salud mental, la mayoría fue-

ron sobre depresión, y un pequeño número se dirigía a ansiedad, esquizofrenia, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastorno del espectro autista. Solo se incluyeron dos ensayos controlados aleatorios y, aunque se indicaron algunos beneficios para la salud mental de las intervenciones de chatbot, los tipos de beneficios observados no fueron consistentes entre los estudios, que se vieron limitados aún más por los tamaños de muestra pequeños, la corta duración y la falta de datos de seguimiento.

Aunque es inevitable el desarrollo e implementación de sistemas interactivos más complejos, los chatbots actuales tienen una capacidad limitada para ofrecer respuestas contextuales apropiadas a entradas de lenguaje complejas, lo que plantea importantes problemas de seguridad. Un estudio de chatbots comerciales como *Siri* reveló que a menudo no lograban reconocer problemas serios de salud mental y no proporcionaban respuestas adecuadas como la derivación a un servicio de apoyo⁸⁷. Por ejemplo, se observó que los chatbots no reconocen cuándo se está hablando de pensamientos suicidas, y estos dispositivos también parecían ignorar los problemas de violencia doméstica. Además, las encuestas sobre las actitudes de los consumidores revelan preocupación sobre la privacidad de los chatbots, así como su potencial para reemplazar la atención humana. No obstante, las calificaciones de satisfacción en el número limitado de estudios piloto y de viabilidad tienden a ser altas y las tasas de eventos adversos bajas⁸⁸. Dada la evidencia y el control existentes en este momento, es mejor usar los chatbots solo como herramienta de apoyo en el contexto de un plan de tratamiento más amplio.

Realidad virtual

La realidad virtual implica una inmersión en un entorno interactivo, simulado por ordenador a través de audífonos. La capacidad para crear y controlar la exposición a entornos del mundo real ofrece importantes oportunidades para la evaluación y el tratamiento de la salud mental⁸⁹⁻⁹¹. Las evaluaciones psicológicas estándar están limitadas por una falta de validez en el mundo real y una excesiva dependencia de evaluaciones subjetivas⁹². La realidad virtual permite la captura de datos precisos y en tiempo real de las respuestas a estímulos en entornos virtuales controlados y, por lo tanto, proporciona una visión crítica de la forma en la que los fenómenos clínicamente relevantes se ponen de manifiesto en el mundo real^{89,93}.

La exposición controlada a estímulos que inducen ansiedad en un entorno virtual ofrece un medio seguro, conveniente y accesible para administrar tratamientos conductuales basados en la exposición. El beneficio del tratamiento mediante realidad virtual radica en la exposición repetida a estímulos temidos, que permiten al individuo adaptarse a los factores desencadenantes y desarrollar respuestas saludables en una plataforma terapéutica segura y controlada⁹⁴. Por ejemplo, ensayos controlados aleatorios han demostrado que el aprendizaje para participar en interacciones sociales virtuales puede reducir la paranoia en personas que experimentan psicosis^{95,96}.

Una meta-revisión reciente de 11 metaanálisis, que abarcaban predominantemente trastornos de ansiedad y TEPT, mostró que las magnitudes de efecto para los tratamientos de exposición a la realidad virtual eran en general de moderadas o grandes, y normalmente se mantenían durante el seguimiento⁹⁷. Se ha llevado a cabo un número más pequeño de estudios para otros trastornos psiquiátricos, con evidencia emergente de que el tratamiento mediante realidad virtual puede ser eficaz frente a depresión, esquizofrenia⁹⁷

y trastornos de la conducta alimentaria⁹⁸. Sin embargo, en los estudios en que se ha comparado la realidad virtual con el tratamiento habitual, ha habido poca evidencia de mayor eficacia. Además, la calidad de la evidencia en general es de baja a moderada, debido al predominio de estudios con tamaños de muestra pequeños, el número relativamente limitado de ensayos controlados aleatorios y problemas relacionados con el sesgo de publicación.

En pocos estudios se han explorado tratamientos de realidad virtual más allá de la terapia de exposición, con excepción del entrenamiento de habilidades, que también ha demostrado resultados positivos⁹⁹. Los estudios piloto también han demostrado que las apps de realidad virtual pueden guiar a las personas para aprender habilidades terapéuticas como *mindfulness*¹⁰⁰⁻¹⁰², relajación¹⁰³ y autocompasión^{104,105}. El uso de la realidad virtual como vehículo para ofrecer experiencias que ayuden a las personas a desarrollar habilidades para hacer frente a las dificultades de salud mental puede aumentar la participación y eficacia del tratamiento.

Los mundos virtuales ofrecen una solución convincente a una mayor demanda de plataformas tecnológicas que pueden administrar atención clínica personal de forma remota¹⁰⁶. Los mundos virtuales permiten a los usuarios reunirse en entornos virtuales, representados como avatares personalizados, e interactuar con otros usuarios en tiempo real. Aunque se han llevado a cabo pocos estudios en salud mental, se han obtenido resultados iniciales prometedores, especialmente en psicosis¹⁰⁷. La administración de tratamiento a través de mundos virtuales tiene el claro potencial de ofrecer una atención muy accesible en entornos terapéuticos atractivos y personalizados que brindan un medio seguro y cómodo para las interacciones sociales.

Aunque el crecimiento comercial de la realidad virtual se está produciendo con rapidez, con un crecimiento estimado de 54.000 millones de dólares en los próximos 7 años¹⁰⁸, la tecnología sigue siendo desconocida e inaccesible para muchos usuarios, lo que plantea una barrera para su implementación⁸⁹. A medida que los costos disminuyan y que la realidad virtual se vuelva más habitual (en parte debido a la mayor capacidad para utilizarla a través de teléfonos inteligentes), se necesita más investigación y posterior provisión de tratamientos y protocolos basados en la evidencia, con capacitación adecuada para los equipos de trabajo relevantes que permitan su implementación.

EVIDENCIA PARA LA PSIQUIATRÍA DIGITAL EN CONTEXTOS ESPECÍFICOS

La base de investigación sobre la eficacia y aceptabilidad de los diversos tipos de DHT se está expandiendo rápidamente. En esta sección exploramos hallazgos recientes y notables de estudios empíricos de las DHT anteriormente descritas, con un enfoque en los teléfonos inteligentes, en cuatro contextos específicos de atención de la salud mental: autogestión de la depresión y ansiedad; manejo clínico de los principales trastornos del estado de ánimo; seguimiento e intervenciones remotas para la psicosis, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos por consumo de sustancias; y salud mental del niño y del adolescente.

Autocontrol de la depresión y la ansiedad

Los trastornos de depresión y ansiedad se encuentran entre los trastornos de salud mental más comunes en el mundo¹⁰⁹, y muchas

más personas experimentan síntomas subumbral aunque incapacitantes. Debido a la gran demanda de estrategias de autogestión para la depresión y la ansiedad, las apps para teléfonos inteligentes que afirman ayudar en estos problemas están ampliamente disponibles en los mercados de apps^{110,111}.

Un metaanálisis reciente a gran escala de 66 ensayos controlados aleatorios exploró la eficacia de apps para teléfonos inteligentes en problemas de salud mental, incluyendo la depresión y la ansiedad, en diferentes poblaciones clínicas y no clínicas¹¹². En el caso de los síntomas depresivos, este metaanálisis reveló que las apps para teléfonos inteligentes tenían mejor rendimiento que las condiciones de control, observándose mayores magnitudes de efecto cuando se utilizaban la lista de espera o los recursos educativos (consejos de salud, información) en comparación con los controles de atención/placebo (por ejemplo, apps de juegos)¹¹². Las apps para teléfonos inteligentes también tuvieron mejor desempeño que las condiciones de control frente a los síntomas de ansiedad generalizada y ansiedad social¹¹². Las intervenciones mediante apps para la ansiedad no fueron significativamente diferentes a las intervenciones presenciales u otras intervenciones informáticas en términos de resultados, aunque en solo un pequeño número de estudios se utilizaron estas comparaciones. Tanto para la depresión como para la ansiedad, los estudios que proporcionaron apoyo profesional junto con apps para teléfonos inteligentes (por ejemplo, a través de llamadas telefónicas de apoyo o retroalimentación personalizada por el terapeuta) produjeron magnitudes de efecto mayores en comparación con los estudios que no lo hicieron.

Una crítica común a las apps para teléfonos inteligentes frente a la depresión y la ansiedad es que carecen de un marco de referencia basado en la evidencia^{111,113}. Una revisión de 293 apps disponibles en el mercado para la ansiedad y/o la depresión reveló que poco más de la mitad (55,3%) incluía una referencia a un modelo basado en la evidencia en sus descripciones en la tienda de apps¹¹¹. Cuando se incluía una referencia, se mencionaba una gama de modalidades terapéuticas, como técnicas de terapia cognitivo-conductual (30,0%), mindfulness (15,7%), psicología positiva (9,2%), terapia conductual dialéctica (3,4%), terapia de aceptación y compromiso (1,7%) y otras técnicas (6,8%). Sin embargo, de las 162 apps que afirmaban utilizar un modelo teórico, solo un 6,2% tenían evidencia publicada que apoyaba su eficacia¹¹¹.

Se ha explorado también la adopción selectiva de apps para autocuidado de la depresión y la ansiedad. Una revisión basada en datos de consumidor resaltó que la proliferación de las apps frente a depresión y ansiedad en el mercado contrasta con el número relativamente pequeño de apps que se descargan y utilizan con regularidad. La revisión informaba de que solo tres apps (*Headspace*, *Youper* y *Wysa*) representaban casi el 90% de las descargas de apps frente a la depresión. Asimismo, tres apps (*Headspace*, *Calm* y *Youper*) representaron cerca del 90% de las descargas y usuarios activos diarios de las apps para la ansiedad¹¹⁴. Además, la mayoría de las apps para la depresión (63%) y la ansiedad (56%) no tenía usuarios activos en el periodo de un mes que se revisó¹¹⁴. Aunque las compañías de apps comerciales no publican datos de participación, resulta claro que las descargas no se traducen automáticamente en uso activo. Por ejemplo, la popular (y gratuita) aplicación *COVID Coach* diseñada para abordar el estrés durante la pandemia informó de más de 140.000 descargas, pero solo 1,56% de los individuos que habían descargado la aplicación registraron por lo menos dos semanas de uso¹¹⁵.

Hay varios ámbitos en los cuales pueden lograrse mejoras para las apps destinadas a la depresión y la ansiedad. Estos son: garan-

tizar una participación sustancial de profesionales sanitarios pertinentes en el desarrollo de las apps¹¹⁰; integrar las apps en entornos locales de asistencia sanitaria¹¹⁶; pruebas más sólidas de las apps, específicamente ensayos controlados aleatorios mejor diseñados para evaluar su eficacia¹¹⁴; comprender las técnicas de participación para asegurar un uso óptimo¹¹⁴; y utilizar técnicas/intervenciones de tratamiento validadas dentro de las apps¹¹⁶. No hay duda de que es necesaria una mayor evaluación de las apps para ansiedad y depresión¹¹⁴, incluida la necesidad de investigación adicional sobre la eficacia de las intervenciones administradas mediante apps en comparación con el “tratamiento habitual” presencial¹¹⁶. También es necesaria más investigación para comprender la participación a largo plazo, y para examinar cualquier posible efecto perjudicial relacionado con la utilización de la aplicación¹¹¹.

La evidencia hasta la fecha sugiere que las apps para teléfonos inteligentes podrían proporcionar un mecanismo accesible, escalable y de bajo costo para aplicar intervenciones eficaces de autogestión para los síntomas de depresión y ansiedad, en particular en poblaciones no clínicas y aquellas que no pueden acceder a los servicios presenciales^{110,116}. Sin embargo, todavía no se ha cumplido por completo la promesa de las apps para aumentar el acceso de bajo costo al tratamiento basado en la evidencia para la depresión y la ansiedad. Se necesitan datos de estudios de eficacia que apoyen muchas apps para la ansiedad y la depresión disponibles en el mercado. La mayor parte de estas apps no cuenta con evidencia clara de su eficacia^{47,51,117}.

Tratamiento clínico de los principales trastornos del estado de ánimo

A pesar de la base creciente de evidencia anteriormente descrita sobre el uso de las DHT para el autocontrol de la depresión y la ansiedad, gran parte de la investigación existente se ha realizado en muestras de población general o en personas con síntomas leves a moderados. En consecuencia, la aplicabilidad actual de dicha investigación en el manejo clínico real de los trastornos graves del estado de ánimo, como el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor, sigue sin estar clara.

Una revisión sistemática y un metaanálisis recientes en torno a la eficacia de las intervenciones digitales en el trastorno bipolar reveló efectos positivos sobre los síntomas depresivos y maníacos¹¹⁸, pero solo cuatro de los diez estudios incluidos eran ensayos controlados aleatorios^{45,119-121}. En lo que respecta al trastorno depresivo unipolar, aunque se ha publicado un número creciente de ensayos controlados aleatorios de apps con contenido relacionado con la psicoterapia²⁶, varios de ellos no han mostrado evidencia de que la realización de intervenciones psicológicas a través del teléfono inteligente confiera una ventaja importante más allá de las condiciones de control¹²²⁻¹²⁴. Sin embargo, los ensayos controlados aleatorios que han utilizado intervenciones basadas en apps, junto con coaching para reforzar su uso en pacientes comunitarios con depresión, han obtenido evidencia más sólida⁴², lo que sugiere que la participación humana en el apoyo a las intervenciones basadas en apps es decisiva. Los nuevos roles, como los navegadores digitales para apoyar el uso de apps en la asistencia a la salud mental, pueden ofrecer una solución para dar apoyo humano sin sobrecargar al profesional clínico¹²⁵⁻¹²⁸ (véase adelante).

El hecho de que el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor se caracterizan por fluctuaciones episódicas del estado de ánimo y el comportamiento puede sugerir que las intervenciones

basadas en teléfonos inteligentes que proporcionan seguimiento detallado y tratamiento en tiempo real (incluidas las JITAIs) pueden mejorar los resultados, ya sea fomentando la identificación temprana del deterioro y/o proporcionando medios para intervenciones de tratamiento flexibles y oportunas. La evidencia preliminar en pacientes con depresión mayor indica que los teléfonos inteligentes de hecho representan una plataforma disponible para el seguimiento en tiempo real de síntomas notificados por el paciente, como cambios en el estado de ánimo y la actividad, a través de evaluaciones ecológicas momentáneas¹²⁹⁻¹³¹, y que esto puede ser respaldado por la recolección de datos basados en sensores, como el número de llamadas entrantes y salientes y mensajes de texto, o información sobre la ubicación, que pueden reflejar cambios en el comportamiento y la actividad psicomotriz. Asimismo, en el trastorno bipolar, varios estudios recientes han demostrado que los datos activos y pasivos basados en teléfonos inteligentes reflejan marcadores digitales de síntomas¹³²⁻¹³⁴, y se han publicado clasificaciones de estados afectivos^{135,136} y rasgos afectivos^{28,137}. En conjunto, estos estudios sugieren que dichos datos digitales podrían ofrecer información importante en tiempo real que refleje el estado psicopatológico de pacientes con trastornos del estado de ánimo.

Un aspecto importante a considerar es el de los síntomas notificados por el paciente que se recogen en encuentros clínicos y que tienen un riesgo inherente de sesgo de recuerdo⁴⁵. Por otra parte, establecer el grado en que las puntuaciones del estado de ánimo referidas por el paciente y recogidas a través de teléfonos inteligentes son consistentes con las clasificaciones de síntomas clínicos en pacientes con graves trastornos del estado de ánimo, es indispensable para determinar la función de tales tecnologías en el panorama clínico. Los estudios que examinan este problema en gran medida han indicado que las evaluaciones del estado de ánimo basadas en teléfonos inteligentes representan alternativas prometedoras o complementarias a las medidas clínicas tradicionales, reconociendo al mismo tiempo las limitaciones metodológicas en la base de evidencia existente, incluida la mayoría abrumadora de ensayos y estudios observacionales que hasta el momento han incorporado muestras pequeñas¹³⁸⁻¹⁴⁰.

Para determinar cuán valiosos podrían ser estos nuevos enfoques en la práctica habitual, es decisivo también examinar si el uso de tecnologías de seguimiento como herramienta continua, basada en la evidencia, para los principales trastornos del estado de ánimo, daría lugar a una mejora de los resultados. De acuerdo con este punto de vista, en dos ensayos controlados aleatorios pragmáticos recientes se examinó el efecto del seguimiento y tratamiento basados en teléfonos inteligentes en pacientes con trastorno bipolar¹³⁹ y trastorno depresivo unipolar¹⁴⁰ en entornos del mundo real. Estos estudios no encontraron ningún efecto sobre los resultados principales o secundarios, incluidas las tasas de re-hospitalización o la gravedad de síntomas depresivos o maníacos, mientras que mostraron mayores niveles de recuperación notificada por el paciente, en comparación con la condición de control.

En general, hay varias tendencias prometedoras en el uso de teléfonos inteligentes para el tratamiento y el seguimiento¹⁴¹⁻¹⁴⁴ en muestras clínicas con trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor. El análisis continuo de datos (potencialmente emparejado con modelos de aprendizaje automático) podría apoyar la predicción de recaídas y la utilización de intervenciones basadas en teléfonos inteligentes en tiempo real en el contexto de la psiquiatría de precisión. Sin embargo, la validación de las medidas utilizadas, el establecimiento de intervenciones clínicamente útiles y la garantía de que los pacientes son realmente capaces de comprometerse con

estas intervenciones a largo plazo, son todos los pasos clave que deben llevar a cabo los investigadores antes de la implementación basada en la evidencia de estas nuevas tecnologías en la práctica clínica habitual.

Psicosis/esquizofrenia

Si bien todos los que están fuera del campo de la salud mental a veces se preguntan si los teléfonos inteligentes y la tecnología digital pueden inducir delirios paranoides en personas con trastornos del espectro de la esquizofrenia, la realidad indica todo lo contrario. Las personas con psicosis/esquizofrenia están interesadas y deseosas de utilizar herramientas innovadoras para posiblemente aumentar su cuidado y recuperación final. Los eventos adversos relacionados con la paranoia son casi inexistentes. La investigación en esta área presenta trabajos innovadores en torno a la monitorización remota y las intervenciones basadas en apps.

La monitorización remota tiene interés en los trastornos psicóticos, en especial para aumentar la información autonotificada cuando la cognición puede estar demasiado deteriorada. Los datos de síntomas generados por el paciente en tiempo real y en contexto, obtenidos a través de la tecnología de plataformas de monitorización a distancia, tienen el potencial de advertir oportunamente a los profesionales clínicos sobre la necesidad de intervención, mejorar las decisiones de tratamiento al proporcionar una imagen más clara de los patrones cambiantes de los síntomas, y apoyar la programación de los contactos de atención médica en función de las necesidades¹⁴⁵.

Grupos de investigación en todo el mundo han comenzado a explorar cómo la integración de esta recopilación activa de datos, con la monitorización a distancia pasiva, puede predecir las recaídas y permitir la aplicación de estrategias de intervención urgentes. Hasta la fecha, estos grupos de datos se han utilizado predominantemente en estudios pequeños (N<100), en poblaciones seleccionadas, con resultados prometedores. Una revisión sistemática¹⁴⁶ de estudios realizados en muestras de pacientes con trastornos psicóticos identificó 17 apps de monitorización activa. La duración del uso de la aplicación varió de 1 semana a 14 meses, con indicaciones de autoevaluación desde varias veces al día hasta semanalmente. Las personas suelen adaptar su estrategia de respuesta a una recogida de datos activa con menos frecuencia a lo largo del tiempo. Las evaluaciones de apps fueron bien toleradas, con un 69% a un 88% de las evaluaciones completadas. Todos los estudios mostraron que las personas consideraban aceptable y útil esta recogida activa de datos, a pesar de algunos efectos negativos notificados (por ejemplo, aumento de la conciencia de los síntomas).

Los sensores en el teléfono inteligente o en un dispositivo portátil han surgido como herramientas para evaluar los patrones de comportamiento en una variedad de poblaciones, y se han utilizado tanto para reducir la carga asociada a la monitorización sintomática activa, como para obtener datos conductuales objetivos adicionales. Una revisión sistemática de estudios¹⁴⁶ identificó cuatro estudios de monitorización pasiva, con un uso que iba de 5 a 365 días en tamaños de muestra que fluctuaban de 5 a 62 participantes. Dos estudios encontraron que la monitorización pasiva era ampliamente aceptable, aunque un 20% de los participantes manifestaron su preocupación por la privacidad y un 20% se sintieron molestos por ello.

Más concretamente, Barnett et al¹⁴⁷ llevaron a cabo un seguimiento de 17 pacientes con psicosis mediante una aplicación de monitorización pasiva instalada en un teléfono inteligente por un

máximo de tres meses, e identificaron anomalías en los patrones de movilidad y comportamiento social en las dos semanas previas a la recaída. Otro estudio realizado en 83 pacientes con psicosis utilizando marcadores digitales reveló resultados similares³⁰. Esto también se observó en un estudio (N=60) en que se utilizó un enfoque de red neuronal¹⁴⁸.

Ben-Zeev et al¹⁴⁹ identificaron cambios en los datos de los sensores - como actividad física, geolocalización, duración del desbloqueo del teléfono, y la frecuencia y duración del habla - en participantes con psicosis en los días previos a una recaída. Wisniewski et al¹⁵⁰ también observaron una alta variabilidad en los patrones de comportamiento observados a través de la monitorización pasiva en individuos que se consideraban con alto riesgo clínico de psicosis. Sin embargo, aún no se ha establecido la utilidad de la monitorización pasiva para predecir la conversión a psicosis en estos individuos.

Aunque en sus inicios, los estudios de monitorización pasiva han demostrado que la mayoría de los pacientes con trastornos psicóticos se sienten cómodos y están dispuestos a utilizar dispositivos portátiles para monitorear los resultados en su vida diaria¹⁵¹, y hay evidencia emergente que apoya la identificación de una recaída inminente a través de cambios en los datos conductuales recogidos de forma pasiva. Sin embargo, se necesitan datos sólidos de seguridad para comprender más claramente la utilidad de este enfoque¹⁵².

Más allá de la supervisión, las DHT también han desempeñado un papel importante en la aplicación de estrategias de intervención y apoyo a la psicosis. Una reciente revisión sistemática identificó 21 DHTs para la psicosis publicadas en la literatura revisada por pares, que incorporaba una mezcla de enfoques informatizados, avatares y basados en apps. Los estudios incluyeron un total de más de 1.500 participantes y se realizaron en su mayoría en Europa y Norteamérica¹⁵².

Aunque es difícil comparar estos estudios, dadas las diferentes tecnologías utilizadas y los resultados medidos, hay evidencia de que las DHT pueden mejorar los síntomas, así como los resultados cognitivos y otros resultados clínicos, en personas con psicosis¹⁵². Por ejemplo, la aplicación *Actissist* se enfoca en síntomas negativos (como la socialización reducida), síntomas psicóticos generales, estado de ánimo y abuso de cannabis, y ofrece herramientas para ayudar con valoraciones cognitivas, convicción de creencias, emociones y comportamientos asociados¹⁵³. Otra aplicación (*SlowMo*) se enfoca en la paranoia y ofrece herramientas para ayudar con las conclusiones precipitadas y la inflexibilidad de creencias como parte de la atención combinada¹⁵⁴. Un estudio de 361 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, aleatorizados para recibir la terapia *SlowMo* o la atención habitual, no mostró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los resultados primarios relacionados con la paranoia a las 24 semanas (el punto final primario), aunque se observaron efectos significativos entre los grupos después del tratamiento¹⁵⁴.

Aunque estos enfoques son prometedores, es necesario realizar más ensayos de eficacia con buena potencia para evaluar todo su potencial. El co-diseño de la tecnología con los usuarios finales reales es vital para garantizar que se maximice el compromiso con la DHT¹⁵⁵. Además, con algunas excepciones^{153,156}, los ensayos no han medido con solidez los eventos adversos, lo que es necesario para determinar la seguridad de las DHT, no solo en personas con problemas graves de salud mental sino en la atención sanitaria en general.

Por supuesto, existe el desafío de implementar estos enfoques de intervención, en caso de que resulten eficaces y rentables. Hay

muy pocos ejemplos de la aplicación exitosa de las DHT en los servicios clínicos habituales, aunque los grupos de investigación han propuesto marcos de apoyo a la implementación desde el principio del desarrollo del programa de salud digital¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Trastornos de la conducta alimentaria

El interés en las tecnologías de las apps para teléfonos inteligentes para los trastornos de la conducta alimentaria está creciendo, ya sea como intervención independiente o como complemento de los servicios de tratamiento tradicionales.

Las personas con trastornos de la conducta alimentaria son un grupo clínico que podría adaptarse bien a las intervenciones basadas en apps, ya que la naturaleza egosintónica de estos trastornos suele provocar el rechazo del tratamiento, ambivalencia al cambio o baja motivación para participar en el proceso terapéutico^{160,161}. La capacidad de las apps para permitir a un individuo abordar el tratamiento a su propio ritmo, puede abordar estas preocupaciones y ayudar a los individuos a sentirse más en control de su tratamiento. Asimismo, los recordatorios personalizados y los mensajes de motivación para practicar las habilidades terapéuticas clave pueden ayudar a aumentar la motivación de los pacientes y su adherencia al programa de tratamiento.

Además, su escalabilidad, flexibilidad y ventajas económicas respecto a los servicios presenciales tradicionales indican que las tecnologías de las apps para teléfonos inteligentes podrían ofrecer una solución potencial a muchas de las barreras existentes para la búsqueda de ayuda y a la brecha generalizada de tratamiento que se registra en este grupo clínico¹⁶². Es importante destacar que los datos de una encuesta reciente muestran que una proporción significativa de personas que padecen un trastorno de la conducta alimentaria prefieren y están dispuestas a utilizar apps para teléfonos inteligentes y otras DHT^{163,164}, lo que indica que su demanda es alta.

La calidad de la información de las apps para trastornos de la conducta alimentaria ha sido ampliamente debatida. Las apps existentes para los trastornos de la conducta alimentaria tienden a cumplir una o más de las cuatro funciones generales de información, autoevaluación, autocontrol y provisión de asesoramiento o tratamiento. Dos evaluaciones sistemáticas anteriores sobre la calidad de las apps para los trastornos de la conducta alimentaria disponibles en el mercado concluyeron que muy pocas incorporaban componentes de tratamiento basados en la evidencia, y que incluso algunas proporcionan información potencialmente perjudicial^{165,166}. Sin embargo, cuatro apps disponibles comercialmente para los trastornos de la conducta alimentaria (*Mental Health Tests, Recovery Road, Rise Up, y Psychiatry Pro-Diagnosis, Info, Treatment, CBT & DBT*) –cada una de las cuales se apoya en un marco basado en la evidencia– representan el 96% de los usuarios mensuales activos según un estudio reciente¹⁶⁷, lo que indica que quienes recurren a apps para su trastorno de la conducta alimentaria están probablemente expuestos a información creíble.

Se ha realizado escasa investigación sobre la eficacia de las apps para teléfonos inteligentes como un enfoque de intervención independiente para los trastornos de la conducta alimentaria. El metaanálisis más actualizado de las apps de DHT autoguiadas o mínimamente guiadas para el tratamiento y la prevención de estos trastornos no localizó ningún ensayo controlado aleatorio publicado sobre intervenciones independientes basadas en apps hasta junio de 2020¹⁶⁸. Desde entonces se ha publicado un ensayo controlado aleatorio, en el que se ha encontrado apoyo preliminar para

la eficacia a corto plazo de una aplicación cognitivo-conductual transdiagnóstica (*Break Binge Eating*) en numerosas medidas de síntomas en personas con un trastorno de alimentación por atracón umbral o subumbral¹⁶⁹. Aunque estos resultados son prometedores, es necesaria evidencia adicional de ensayos controlados aleatorios con seguimientos más prolongados para determinar si las apps para teléfonos inteligentes son una modalidad de intervención independiente apropiada o un primer paso en el tratamiento y manejo de los trastornos de la conducta alimentaria.

Se ha prestado más atención a la comprensión del papel que desempeñan las apps para teléfonos inteligentes como complemento de los servicios presenciales tradicionales. A la luz de la evidencia que demuestra una sólida relación entre la escasa utilización de habilidades y los malos resultados del tratamiento de personas con trastornos de la conducta alimentaria^{170,171}, se han propuesto tecnologías de apps para aumentar los tratamientos presenciales que permiten a los pacientes practicar con mayor regularidad las tareas esenciales entre sesiones¹⁷².

De hecho, la evidencia de los ensayos controlados aleatorios existentes indica que añadir la tecnología de las apps para teléfonos inteligentes a los servicios presenciales tradicionales puede dar como resultado una mayor adherencia al tratamiento y utilización de habilidades, así como una mejora más rápida de los síntomas en adultos con trastorno por atracón^{173,174}. Sin embargo, aún no está claro si estos beneficios persisten a largo plazo y para quiénes la tecnología de las apps ofrece un beneficio adicional.

En general, aunque se ha generado un gran interés por comprender el papel que pueden desempeñar las apps en el tratamiento y gestión de los trastornos de la conducta alimentaria, se necesitan más diseños de ensayos rigurosos con evaluaciones de seguimiento más prolongadas en diferentes categorías diagnósticas (por ejemplo, anorexia nerviosa).

Trastornos por consumo de sustancias

También está creciendo el interés por la utilidad clínica de las tecnologías de apps para teléfonos inteligentes en relación con los trastornos por consumo de sustancias. Las funciones incorporadas en las apps, como los algoritmos de aprendizaje automático, que se ajustan automáticamente en respuesta a los datos activos y pasivos, pueden facilitar la aplicación de estrategias de intervención muy específicas y personalizadas en momentos de necesidad⁵². Esta funcionalidad es especialmente aplicable a los trastornos por consumo de sustancias, ya que a las personas afectadas a menudo les resulta difícil anticipar los próximos eventos internos o externos que desencadenan una recaída¹⁷⁵.

Aunque hay un número creciente de apps para los trastornos por consumo de sustancias disponibles en el mercado, su enfoque se limita en gran medida a tratar el consumo de tabaco o alcohol, con pocas las apps ideadas específicamente para tratar otros trastornos costosos y debilitantes, como el consumo de cocaína o metanfetamina¹⁷⁶.

Las apps para tratar el trastorno por consumo de opioides han aparecido recientemente y han recibido la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos. Sin embargo, un informe de 2020 que examina el beneficio económico de estas apps para los trastornos por consumo de opioides señaló: “Con los precios actuales... y dada la evidencia disponible, estas posibles compensaciones de costes y ganancias clínicas no fueron suficientes para generar estimaciones incrementales

de coste-eficacia por debajo de los umbrales de coste-eficacia comúnmente citados”¹⁷⁷.

La investigación empírica sobre la eficacia de las intervenciones basadas en apps para los trastornos por consumo de sustancias sigue siendo limitada, pero se está ampliando con rapidez. En el contexto del tabaquismo, un metaanálisis reciente⁵¹ de tres ensayos controlados aleatorios que compararon apps independientes con condiciones de control, reveló una magnitud de efecto significativa, aunque pequeña, para la reducción de la frecuencia de tabaquismo a favor de las condiciones de la aplicación ($g=0,39$; IC del 95%: 0,21-0,57). Por el contrario, una reciente revisión Cochrane¹⁷⁸ de cinco ensayos controlados aleatorios no mostró diferencias significativas en las tasas de abandono del tabaquismo entre las apps y las condiciones de apoyo para dejar de fumar sin apps (razón de riesgo, $RR=1,00$; IC del 95%: 0,66-1,52). En lo que respecta al consumo de alcohol, el metaanálisis mencionado anteriormente⁵¹ identificó tres ensayos controlados aleatorios que comparaban una app independiente con una condición de control, informando de una magnitud de efecto combinado pequeña y no significativa ($g=-0,03$; IC del 95%: -0,22 a 0,17). Otras revisiones cualitativas recientes no han podido identificar ningún ensayo controlado aleatorio de intervenciones basadas en apps para otros trastornos por consumo de sustancias^{179,180}.

Se necesita más investigación para comprender mejor el papel que podrían desempeñar las tecnologías de las apps para teléfonos inteligentes en el tratamiento, prevención o atención a los trastornos por consumo de sustancias. Aunque la calidad de las apps disponibles en el mercado para estos trastornos es subóptima, es prometedor ver cómo equipos de investigación de todo el mundo empiezan a desarrollar apps para teléfonos inteligentes en este ámbito, con un marco claro basado en la evidencia, que aprovechan los últimos avances tecnológicos (por ejemplo, la gamificación, agentes conversacionales), se someten a pruebas sistemáticas de usabilidad, incluyen comentarios de los usuarios finales y se registran para su evaluación en ensayos clínicos prospectivos¹⁸¹⁻¹⁸⁵.

Salud mental del niño y del adolescente

La salud mental de niños y adolescentes es una prioridad de salud pública, con una prevalencia de hasta un 20% de trastornos mentales en la población infantil y adolescente en todo el mundo¹⁸⁶. La creciente ubicuidad del uso de teléfonos inteligentes en estas poblaciones sugiere que los teléfonos inteligentes podrían ser un modo ideal de brindar intervenciones de salud mental¹⁸⁷. Una revisión sistemática y meta-revisión de las DHT para niños y jóvenes identificó la ansiedad y la depresión como los problemas de salud mental más frecuentemente enfocados, mientras que muchas otras áreas (por ejemplo, la psicosis) están relativamente poco investigadas¹⁸⁸.

La evidencia más sólida de la eficacia de las DHT para niños y jóvenes se refiere a los enfoques que utilizan la terapia cognitivo-conductual informatizada o por internet (iCBT)^{49,188}. Un metaanálisis de 34 ensayos controlados aleatorios para la depresión o la ansiedad en poblaciones de niños y adolescentes apoyó la eficacia de las intervenciones basadas en la iCBT en comparación con los controles de lista de espera¹⁸⁹. Se obtuvieron resultados más favorables cuando el tratamiento fue apoyado por un terapeuta o por los padres¹⁸⁹.

Junto con la creciente evidencia de las terapias digitales en los jóvenes, es probable que la tecnología de detección pasiva se

utilice en investigaciones futuras. Aunque actualmente se encuentra en sus inicios, cada vez hay más investigaciones que indican que los datos pasivos recogidos a través de las DHT pueden ayudar a comprender cómo el comportamiento se relaciona con el estado de ánimo y la ansiedad en niños y jóvenes¹⁹⁰.

En general, la mayoría de las revisiones en el área de la salud mental digital para niños y jóvenes reconoce la necesidad de seguir investigando la eficacia de las DHT, pero destacan la promesa de las apps para teléfonos inteligentes^{49,188}. Un reto fundamental en esta investigación es el problema adicional de la privacidad inherente al trabajo con jóvenes, así como la preocupación por el tiempo de pantalla (como se indica en las secciones anteriores). Sin embargo, el futuro es prometedor y se ha logrado un progreso particular en las intervenciones basadas en la iCBT para la ansiedad en niños¹⁹⁰. Hay que reconocer que muchas de las tecnologías probadas en jóvenes se han desarrollado inicialmente para poblaciones adultas, en lugar de ser diseñadas y co-producidas por los propios jóvenes.

IMPLEMENTACIÓN: RETOS Y OPORTUNIDADES

El potencial y la evidencia en torno a la salud mental digital deben considerarse en el contexto del uso en el mundo real, dado que gran parte del interés y el entusiasmo en torno a las DHT se debe a la viabilidad y escalabilidad percibidas de la implementación en el mundo real. Sin embargo, en realidad, la implementación de las DHT ha resultado ser un reto. Incluso la tarea relativamente sencilla de trasladar las intervenciones efectivas presenciales directamente a versiones digitales a menudo es más compleja de lo que se pensaba^{191,192}.

Existen numerosos modelos científicos de implementación. En esta sección, utilizamos el modelo *Integrated Promoting Action on Research Implementation in Health Services* (i-PARIHS)¹⁹³, que se centra en tres elementos: la innovación en sí misma, los destinatarios de esa innovación y el contexto que la rodea. Mientras que las dos secciones anteriores de este documento se han centrado en las innovaciones en DHT y los casos de uso clínico, aquí nos enfocamos en los destinatarios (implementación por parte de los pacientes/profesionales clínicos) y en el contexto (factores de atención sanitaria, incluidas las fuerzas reguladoras, de mercado, éticas y de salud mental global). Solo cuando los tres elementos –DHT innovadoras, destinatarios preparados para utilizar DHT y fuerzas contextuales que apoyan y sostienen el uso de DHT– están alineados, se puede aprovechar todo el potencial. A pesar del rápido avance de los trabajos en torno a la innovación de las DHT, los dos últimos elementos no han recibido la misma atención.

Destinatarios de la innovación: factores relativos al paciente

Si bien la posesión de teléfonos inteligentes supera el 80% de la población de EE UU, los datos de Medicare de 2018, basados en EE UU, indican que solo un 61% de los beneficiarios tiene acceso a un teléfono inteligente con un plan inalámbrico, y que es más probable que no tengan acceso aquellos que son mayores, con menor nivel educativo, negros o hispanos¹⁹⁴.

Aunque las disparidades en la propiedad deben reconocerse y abordarse hoy en día, se prevé que disminuyan a medida que la tecnología sea más asequible. Por lo tanto, una amenaza mayor para el acceso puede ser una nueva brecha digital en torno a la

alfabetización tecnológica. Si las DHT se convierten en parte de la práctica habitual de los servicios de salud mental, ¿podrán los pacientes más vulnerables sortear estas tecnologías y acceder a la atención? Los datos formales sobre la alfabetización digital en salud mental son escasos, pero cada vez hay más peticiones de nuevos recursos y herramientas que ayuden a garantizar que los pacientes tengan más habilidades, capacitación y confianza para utilizar DHT¹⁹⁵⁻¹⁹⁷. Cada vez hay más programas de formación diseñados para enseñar a los pacientes a utilizar las DHT. Un ejemplo es el programa *Digital Outreach for Obtaining Resources and Skills* (DOORS)¹⁹⁸, que ofrece un conjunto de recursos de formación presencial y online.

Muchas DHT confían en la participación del usuario final para ofrecer seguimiento o intervenciones, sin embargo, la participación sigue siendo un desafío fundamental^{199,200}, tanto dentro como fuera del contexto de los ensayos de investigación. Sin medidas estándar para evaluar o comparar el compromiso de la participación en las DHT^{201,202}, el progreso hacia la mejora de la participación se ha fragmentado. La extracción de datos de participación de las apps y otras tecnologías, especialmente fuera de la investigación académica, suele ser imposible, excepto a través de empresas de investigación de mercado que solo pueden ofrecer muestras basadas en la población general.

Utilizando este tipo de datos, un estudio de 2020 examinó las tasas de compromiso de las apps de salud mental más populares (más de 100.000 descargas) en las tiendas/mercados de apps, y reveló que el 90% de los usuarios abandonan las apps en 10 días²⁰⁰. Datos reales sobre el compromiso con la aplicación de más de 100.000 participantes en diferentes estudios de salud mostraron que la media de retención de los participantes era de solo 5,5 días²⁰³. Como ya se ha mencionado, este abandono del uso también se encontró en un informe de 2021 sobre la aplicación para el estrés *COVID Coach*, en el que se indica que solo 1,56% de los usuarios seguían participando durante al menos 14 días¹¹⁵. Los datos de la investigación tampoco confirman las suposiciones comúnmente aceptadas de que los adultos mayores se comprometen menos que los jóvenes²⁰³, aunque otras revisiones parecen indicar lo contrario¹⁹⁷.

Los estudios sugieren que el apoyo humano junto con el uso de apps es lo que más contribuye a mejorar el compromiso¹¹². Sin embargo, la facilitación humana de herramientas basadas en apps limita la escalabilidad y el potencial subyacente de muchas apps para ampliar el acceso a la atención. En la actualidad se presta cada vez más atención al co-diseño y la co-producción de herramientas digitales de salud mental con los usuarios finales y todas las partes interesadas desde el principio, con la esperanza de que las soluciones digitales reflejen las necesidades y preferencias reales de las personas a las que están destinadas^{204,205}.

Las DHT tienen un potencial único para ampliar el acceso a la atención en países de ingresos medios y bajos, donde hay menos inversión o infraestructuras en torno a la salud mental²⁰⁶. Sin embargo, una reciente revisión sobre este tema mostró solo 37 estudios relevantes publicados en esos países entre 2016 y 2020; y la mayoría de ellos informó sobre resultados de viabilidad y accesibilidad en lugar de eficacia, costo-efectividad o implementación²⁰⁷. Sin embargo, el uso de teléfonos inteligentes es común y se está expandiendo con rapidez en esos países, por lo que representa una herramienta prometedora para reducir la brecha en salud mental.

La investigación en países con bajos recursos se ha centrado hasta ahora en la adherencia a la medicación y a las citas, así como la prevención de recaídas y re-hospitalizaciones²⁰⁸, que ofrecen

objetivos importantes con potencial transdiagnóstico. Los líderes en este campo han pedido un enfoque en la ciencia de los datos, el intercambio de tareas mediante el empoderamiento de los profesionales sanitarios de la comunidad, y las intervenciones tempranas como pistas prometedoras²⁰⁹. El potencial sin explotar para la salud mental global es adaptar las actuales herramientas de salud digital con datos sólidos sobre su eficacia y dedicar recursos a establecer la eficacia local y las rutas para la implementación. Aunque esto no ha ocurrido con frecuencia hasta el momento, la investigación reciente en la ciencia de la implementación contiene enseñanzas para esta traslación, sugiriendo que el contexto, la cultura y las conexiones personales no pueden ignorarse al implementar una aplicación en un entorno nuevo^{158,210,211}.

Destinatarios de la innovación: factores clínicos y relacionados con el profesional clínico

Aunque los profesionales clínicos son conscientes de los posibles beneficios de las DHT, también están preocupados por varios factores, que van de la seguridad de las apps a la ruptura de la alianza terapéutica^{212,213}. Además, la rapidez de los desarrollos de las tecnologías digitales de salud mental representan un reto para los profesionales clínicos. Los programas de formación médica a menudo no cubren la salud mental digital y muchos profesionales clínicos se quedan sin los recursos necesarios para utilizar las innovaciones más recientes. Están surgiendo actualmente iniciativas de educación centradas en el personal clínico¹²⁶.

Por otra parte, puede ser necesario considerar en este ámbito un nuevo miembro del equipo análogo al técnico de radiología o patología, un “navegador digital” que sea capaz de apoyar tanto al profesional clínico como al paciente en la implementación de la tecnología digital en la atención clínica¹²⁷. La función de este navegador digital incluirá ayudar a relacionar a los pacientes con las apps útiles, contribuir a configurar y solucionar problemas de tecnología, ofrecer al paciente a personalizar la tecnología en función de sus necesidades clínicas, prestar apoyo para uso continuado, y resumir los datos para presentarlos tanto al clínico como al paciente. Otra versión de este concepto es el “coach”, que está más orientado al paciente y a menudo se emplea para potenciar el compromiso²¹⁴.

Además de las consideraciones relativas al equipo humano, también debe determinarse el posicionamiento de las DHT en el flujo del trabajo clínico. Aunque la descarga de una aplicación en un teléfono inteligente es relativamente sencilla, las revisiones recientes ponen de manifiesto los numerosos retos que plantea la implantación de una aplicación en el flujo de trabajo clínico de esta forma^{191,215}. La resolución de estos problemas es un reto importante y altamente prioritario²¹⁶. Las nuevas consideraciones sobre el flujo de trabajo fueron fundamentales a la hora de diseñar una clínica de psiquiatría digital en Boston para garantizar que las apps fueran una parte fundamental del tratamiento²¹⁷.

En Estados Unidos, el sistema Kaiser Permanente Health informó que, gracias a la oferta de formación a los clínicos en el uso de apps en el contexto de las relaciones asistenciales, el número de derivaciones para utilizar una aplicación de salud mental se duplicó de 20.000 en enero de 2020 a más de 44.000 en mayo de 2020²¹⁸. La Administración de Veteranos de Estados Unidos ha descrito las mejores prácticas para el uso de apps y ha ofrecido formación y recursos para ayudar a integrar su conjunto de apps en los centros asistenciales²¹⁹.

Dado que muy pocas de las DHT descritas en este documento han sido implementadas en el mundo real, las consideraciones sobre el flujo de trabajo siguen siendo de los factores menos explorados pero más necesarios para facilitar la implementación. Las DHT que ofrecen retroalimentación inmediata para los pacientes, la integración de la historia clínica para los médicos y portales de datos para los administradores tienen potencial de adaptarse mejor a las necesidades sanitarias de la población.

Factores contextuales

La pandemia de COVID-19 ya ha transformado el contexto de la tele salud y las DHT. Aunque los distintos gobiernos del mundo han optado por enfoques diferentes, los aspectos comunes han sido el aumento temporal del reembolso por telepsiquiatría, la reducción de algunos requisitos de licencia y la exención de ciertos aspectos de responsabilidad. Queda por ver si estos cambios regulatorios serán permanentes, y hasta qué punto este aumento reciente del uso de la telepsiquiatría puede extenderse a las DHT, como las apps para teléfonos inteligentes, los chatbots, la realidad virtual y las redes sociales. Tomar ejemplos y adoptar modelos de otros ámbitos de la atención sanitaria puede acelerar el proceso de creación de marcos regulatorios adecuados. Por ejemplo, la monitorización a distancia en cardiología ya está bien establecida y regulada, con modelos de reembolso establecidos²²⁰.

Un área en la que el contexto para las DHT ha tenido menos avances recientes es el de la confianza. La confianza tanto de los pacientes como de los profesionales clínicos en torno a las DHT sigue siendo baja, en especial en lo que respecta a compartir datos con compañías²²¹. Las regulaciones de privacidad laxas, así como su aplicación limitada^{222,223} limitan aún más la confianza. Un informe de 2021 publicado por la revista *Consumer Reports* resaltó múltiples deficiencias de las políticas de privacidad en las apps populares de salud mental²²⁴, lo que subraya que los avances en materia de aplicación/legislación de la privacidad siguen siendo escasos.

Como agravante, la cantidad de información errónea sobre las apps sigue planteando problemas tanto a los clínicos como a los pacientes a la hora de evaluar sus riesgos y beneficios²²⁵. Transformar la imagen de las DHT desde la actual “oeste salvaje sin ley” requerirá avanzar en la evidencia, pero también censurar las falsas afirmaciones que oscurecen las herramientas reales basadas en la evidencia que los pacientes y los profesionales clínicos deberían sentirse cómodos en utilizar hoy en día. Aunque la evolución de los enfoques normativos ayudará a aportar orden y confianza, un paso importante será la educación general sobre los riesgos y beneficios tanto para los clínicos como para los pacientes. Estos programas educativos están surgiendo^{127,198,226} y seguirán evolucionando.

No todos los obstáculos regulatorios se han reducido gracias a la pandemia de COVID-19. Muchas DHT continúan viviendo al margen de cualquier regulación efectiva al declararse un dispositivo de bienestar (en lugar de un dispositivo médico). Con miles de apps y programas emergentes de realidad virtual, inteligencia artificial y chatbots, está claro que son necesarios nuevos enfoques regulatorios. En Estados Unidos se está probando un nuevo marco normativo denominado “pre-certificación”, que trasladaría gran parte de la carga regulatoria hacia la autocertificación por parte de los desarrolladores de tecnología. Este sistema no está exento de críticas y su utilidad en el ámbito de la salud mental sigue sin estar clara²²⁷. Ya algunos grupos han planteado su preocupación sobre las regulaciones de las nuevas apps, como las relativas a los trastornos

por consumo de sustancias que solo están aprobadas para uso en combinación con el tratamiento asistido con medicación, pero no con psicoterapia, lo que excluye a los profesionales de la salud mental que no prescriben²²⁸. Otros países también están buscando nuevas formas de regular las DHT, con políticas en desarrollo en Australia, Reino Unido y la Unión Europea²²⁹.

Los propios mercados de apps representan otra fuente de regulación informal en torno a las DHT. En la actualidad, las tiendas de apps comerciales, concretamente las tiendas *Apple iTunes* y *Android Google Play*, desempeñan un papel en los anuncios publicitarios, la protección de la privacidad y los modelos de pago en torno a las DHT basadas en apps. La inversión empresarial y las startups también se han convertido en un campo de pruebas para las nuevas DHT. El artículo acertadamente titulado *Tech Giants Enter Mental Health*²³⁰, publicado en esta revista en 2016, fue un presagio para el aumento de la inversión de capital de riesgo, de emprendedores y de una oleada de startups en salud mental digital. Sin embargo, sigue siendo difícil comprender el valor de las DHT y sus empresas relacionadas, ya que se desconocen los datos necesarios sobre el compromiso, tamaño del efecto, dosis necesaria y duración del efecto para casi todas las DHT²³¹.

Aun así, la financiación ha seguido creciendo, y el mercado de inversores se centra ahora en las DHT que pueden ofrecer un modelo de negocio sostenible. Esto ha impulsado las tendencias de las DHT que se centran en las necesidades de los empleados (para los empleadores pagadores) o que ofrecen servicios de tele-salud tradicionales, como terapias por internet que han demostrado ser viables y rentables para mejorar varios resultados de salud mental²³². Comprender la relación coste-eficacia de las DHT se convertirá probablemente en el nuevo punto de competencia para las empresas, ya que los mercados empiezan a saturarse con ofertas de nuevos productos.

La integración técnica de los datos de DHT plantea un último reto relacionado con factores contextuales. La información digital que es epónima de las DHT es útil en la medida que pueda integrarse a través de dispositivos, redes y entornos de atención sanitaria. Sin embargo, la mayoría de las apps actuales no se basan

en los datos de las historias clínicas existentes, y los modelos predictivos basados en los datos de las redes sociales o apps (activos o pasivos) no están sistemáticamente integrados en la consulta o el historial clínico, en gran parte debido a las dificultades de integración técnica para compartir datos entre dispositivos y sistemas. Las Aplicaciones Médicas Sustituibles y las Tecnologías Reutilizables (*Substitutable Medical Applications and Reusable Technologies*, SMART) en Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR), a menudo llamadas SMART en FHIR, han surgido como el probable estándar que puede garantizar la privacidad y la interoperabilidad.

Un reto relacionado es que, incluso con tales estándares en vigor, la utilización no puede darse por sentada. Hay que superar los obstáculos a nivel de pacientes, médicos y sistemas, con un estudio reciente que mostró que solo el 1% de los pacientes de un gran hospital optó por vincular los datos de su aplicación con su historial médico²³³. En abril de 2021, entraron en vigor nuevas normas para limitar el bloqueo de información en Estados Unidos, e incluso las notas de salud mental deben ahora compartirse electrónicamente con los pacientes.

A medida que se disponga de más datos sobre salud mental, la interoperabilidad será incluso más crítica en el ecosistema de las DHT. La creación de nuevas DHT que sean capaces de cumplir e interactuar con diferentes sistemas de datos es un primer paso importante hacia la construcción de la próxima generación de tecnologías útiles.

Recomendaciones sobre la implementación

Teniendo en cuenta todas las cuestiones tratadas en esta sección, resulta claro que los principales factores limitantes de la psiquiatría digital no son las tecnologías o la innovación en sí mismas, sino los retos relacionados con la preparación de los receptores (es decir, pacientes/profesionales clínicos) y el contexto de la prestación de servicios de salud (por ejemplo, la regulación). En consecuencia, los beneficios más inmediatos en este campo podrían obtenerse mediante el uso eficaz y ético de las tecnologías existentes en

Tabla 1 Resumen de puntos relacionados con las tecnologías sanitarias digitales más comunes en salud mental

Tecnología	Principales usos	Potencial futuro	Puntos clave	Acciones prioritarias
Terapias psicológicas digitales	Auto-gestión de los síntomas de depresión y ansiedad	Intervenciones de precisión; tratamientos preventivos	Falta de compromiso; mercado de consumo saturado; afirmaciones que superan la evidencia clínica	Establecimiento de una base de evidencia para su uso en personas con trastornos mentales diagnosticados
Datos de teléfonos inteligentes (activos + pasivos)	Seguimiento del estado de ánimo y del estilo de vida en personas con depresión mayor, trastorno bipolar y psicosis	Aprendizaje automático para la predicción del riesgo individualizado e implementación de intervenciones "oportunas" dirigidas	Falta de validación en los estudios; establecimiento de confianza en torno a la utilización de los datos	Normas de datos para interoperabilidad y validación; asociaciones entre la industria y el mundo académico en torno al acceso
Redes sociales	Vigilancia del estado de ánimo y ansiedad a nivel de la población	Vigilancia en tiempo real del estado de salud mental; apoyo por compañeros accesible	Sesgo de muestreo; acceso a datos por compañías de redes sociales; privacidad	Asociaciones entre la industria y el mundo académico y normas de privacidad
Realidad virtual	Terapias de exposición	Mayor compromiso y potencialmente mayor eficacia que las apps	Mayor accesibilidad	Cascos de bajo costo; objetivos clínicos expandidos
Chatbots		Incremento del acceso a la atención	Rango limitado de respuestas apropiadas	Establecimiento de una base de evidencia para uso en personas con trastornos mentales diagnosticados

entornos del mundo real. Aunque es poco probable que haya una solución única para estos desafíos de implementación, pueden considerarse varias opciones en función de las condiciones locales y las necesidades clínicas.

Utilizando un reciente modelo de evaluación de apps^{7,234} como andamio, proponemos las siguientes recomendaciones en torno a las oportunidades de alta prioridad para avanzar en este campo:

- *Privacidad y seguridad.* Sin un enfoque renovado en la privacidad y la protección de los datos de usuarios, las DHT carecerán de la confianza necesaria para su adopción. En toda condición y tecnología, garantizar la privacidad sigue siendo fundamental. La co-producción de soluciones digitales con usuarios finales, empezando con los fundamentos en torno al uso de datos, es fundamental.
- *Eficacia.* La creciente evidencia muestra que las DHT son factibles y aceptables para las personas con problemas de salud mental. Asimismo, los estudios de eficacia sugieren que, en condiciones ideales de investigación, las DHT pueden ofrecer beneficios y tener utilidad clínica. A medida que las DHT buscan el reembolso o la incorporación a los formularios nacionales, la necesidad de contar con datos de eficacia de alta calidad no puede ser ignorada por más tiempo. Se necesitan estudios de alta calidad que comparen las DHT con grupos de control activo o placebo, para apoyar esto.
- *Compromiso.* Las descargas son un mal indicador de la interacción con la aplicación. Los datos disponibles sugieren que la participación sigue siendo limitada en todas las apps. Aumentar el uso de la aplicación con apoyo humano parece ser una solución para mantener el compromiso, aunque esto resta potencial a las apps para ofrecer soluciones escalables y asequibles para el acceso a la atención sanitaria. Es necesario investigar por qué la gente utiliza las DHT y cuál es la mejor manera de fomentar un compromiso suficiente.
- *Integración clínica.* La integración de las DHT en la práctica clínica es factible, pero sigue siendo engorrosa. Es necesaria la creación de nuevos servicios clínicos “digitales” y repensar los modelos de atención para aprovechar al máximo las ventajas de las DHT. Los avances en los estándares, políticas y regulaciones de salud digital son más factibles en la era post-COVID-19, y el sector debe estar preparado para ofrecer soluciones viables.

Estas recomendaciones se aplican a todas las DHT, pero hay consideraciones especiales para cada tecnología que se resumen en la Tabla 1. Comprender el potencial futuro, los problemas clave y las acciones prioritarias es más productivo a la luz del debate anterior sobre los retos relacionados con los destinatarios y el contexto.

CONCLUSIONES

El papel de internet y las tecnologías digitales para proporcionar mayor acceso a las intervenciones psicológicas y a la atención a la salud mental se ha debatido durante mucho tiempo. Sin embargo, solo en los últimos años, las capacidades, asequibilidad y accesibilidad de los dispositivos ubicuos de internet (en particular, los teléfonos inteligentes) han avanzado hasta el punto de permitir que la psiquiatría digital pase de un concepto teórico a una opción realista para aumentar la atención a la salud mental tradicional a nivel mundial.

El desarrollo de tecnologías relacionadas, como los algoritmos de inteligencia artificial y de aprendizaje automático, chatbots y realidad virtual, junto con la investigación empírica sobre la utili-

dad de cada uno en contextos de salud mental, ha presentado una serie de caminos prometedores. La adopción de estas tecnologías se ha visto acelerada a causa de la pandemia de COVID-19, que ha puesto de manifiesto cómo los enfoques digitales pueden ofrecer cierto nivel de atención adaptativa en circunstancias en las que es imposible el acceso a los servicios presenciales.

En lo que respecta a las DHT para la atención clínica de problemas de salud mental a largo plazo, están surgiendo varias líneas de investigación, en múltiples trastornos diferentes, para apoyar el uso de las DHT a fin de que los individuos puedan auto-controlar sus síntomas, como complemento de la atención habitual. Además de las terapias digitales, también se ha avanzado en el uso de datos recogidos por teléfonos inteligentes para predecir los resultados clínicos o el riesgo de recaídas. La investigación futura debe apuntar a combinar estas dos áreas, a fin de aprovechar los datos disponibles para proporcionar intervenciones remotas, oportunas y específicas, las denominadas JITAI, para prevenir recaídas y otros resultados adversos²³⁵. Por último, el considerable interés e inversión en la aplicación de las DHT en el ámbito de salud mental de niños y adolescentes debe tener como objetivo aprovechar la aparente propensión de los jóvenes hacia las nuevas tecnologías.

Todos los avances anteriormente mencionados, tanto en las tecnologías como en la investigación que las respaldan, no son suficientes para garantizar que su potencial se vuelva una realidad en el mundo real. En cambio, hay que abordar una serie de escollos y posibilidades que rodean la implementación. A nivel de pacientes, es necesario comprender mejor el compromiso de los usuarios con estas tecnologías y su relación con los beneficios observados. A nivel de los profesionales clínicos, es necesario mejorar la formación para la “prescripción” de DHT por parte de la fuerza operativa del cuidado de la salud mental, unas expectativas más claras sobre el lugar que deben ocupar las DHT en el flujo de trabajo clínico, y mejoras en la interoperabilidad de las nuevas DHT en los sistemas existentes, para que la integración sea posible. A nivel de políticas, se requieren más acciones para garantizar que las normativas clínicas sean lo convenientemente flexibles para permitir la adopción efectiva de la innovación en la asistencia sanitaria, mientras que puede ser necesaria una normativa más estricta en ámbitos comerciales, a fin de proteger al público y aumentar su confianza en estos nuevos enfoques.

Cada uno de estos problemas de implementación también debe considerarse y actuar con una comprensión de las complejas cuestiones éticas en torno a las DHT y sus datos relacionados. En general, ahora parece inevitable que las tecnologías digitales cambien la cara de la investigación y el tratamiento de la salud mental. La medida en que estos cambios sean realmente beneficiosos para los enfermos mentales dependerá de un acceso equitativo, una investigación sólida y una aplicación ética y basada en la evidencia de estas nuevas tecnologías en la atención a la salud mental global.

AGRADECIMIENTOS

J. Firth está financiado por la beca University of Manchester Presidential Fellowship (P123958) y la UK Research and Innovation Future Leaders Fellowship (MR/T021780/1). J. Torous y M. Keshavan reciben apoyo de la Natalie Mental Health Foundation. J. Torous recibe apoyo del US National Institute of Mental Health (K23MH116130) y de la American Psychiatric Association Foundation. S. Bucci está financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) Research Professorship.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rehm J, Shield KD. Global burden of disease and the impact of mental and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019;21:10.
2. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization, 2020.
3. Keynejad RC, Dua T, Barbui C et al. WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) Intervention Guide: a systematic review of evidence from low and middle-income countries. *Evid Based Ment Health* 2018;21:30-4.
4. US Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Behavioral health workforce report. Rockville: US Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2020.
5. Kinoshita S, Cortright K, Crawford A et al. Changes in telepsychiatry regulations during the COVID-19 pandemic: 17 countries and regions' approaches to an evolving healthcare landscape. *Psychol Med* (in press).
6. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
7. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
8. Carey B. The therapist may see you anytime, anywhere. *New York Times*, February 13, 2012.
9. Silver L. Smartphone ownership is growing rapidly around the world, but not always equally. Pew Research Center, February 5, 2019.
10. Young AS, Cohen AN, Niv N et al. Mobile phone and smartphone use by people with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2020;71:280-3.
11. Luther L, Buck BE, Fischer MA et al. Examining potential barriers to mHealth implementation and engagement in schizophrenia: phone ownership and symptom severity. *J Technol Behav Sci* (in press).
12. Torous J, Wisniewski H, Liu G et al. Mental health mobile phone app usage, concerns, and benefits among psychiatric outpatients: comparative survey study. *JMIR Mental Health* 2018;5:e11715.
13. Lecomte T, Potvin S, Corbière M et al. Mobile apps for mental health issues: meta-review of meta-analyses. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e17458.
14. Targum SD, Sauder C, Evans M et al. Ecological momentary assessment as a measurement tool in depression trials. *J Psychiatr Res* 2021;136:256-64.
15. Chevance A, Ravaut P, Tomlinson A et al. Identifying outcomes for depression that matter to patients, informal caregivers, and health-care professionals: qualitative content analysis of a large international online survey. *Lancet Psychiatry* 2020;7:692-702.
16. Weizenbaum E, Torous J, Fulford D. Cognition in context: understanding the everyday predictors of cognitive performance in a new era of measurement. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e14328.
17. Lewis S, Ainsworth J, Sanders C et al. Smartphone-enhanced symptom management in psychosis: open, randomized controlled trial. *J Med Int Res* 2020;22:e17019.
18. Liu G, Henson P, Keshavan M et al. Assessing the potential of longitudinal smartphone based cognitive assessment in schizophrenia: a naturalistic pilot study. *Schizophr Res Cogn* 2019;17:100144.
19. Parrish EM, Kamarsu S, Harvey PD et al. Remote ecological momentary testing of learning and memory in adults with serious mental illness. *Schizophr Bull* 2021;47:740-50.
20. Glenn CR, Kleiman EM, Kearns JC et al. Feasibility and acceptability of ecological momentary assessment with high-risk suicidal adolescents following acute psychiatric care. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2020;3:1-7.
21. Torous J, Kiang MV, Lorme J et al. New tools for new research in psychiatry: a scalable and customizable platform to empower data driven smartphone research. *JMIR Ment Health* 2016;3:e16.
22. Cohen AS, Cox CR, Masucci MD et al. Digital phenotyping using multimodal data. *Curr Behav Neurosci Rep* 2020;7:212-20.
23. Huckins JF, DaSilva AW, Wang W et al. Mental health and behavior of college students during the early phases of the COVID-19 pandemic: longitudinal smartphone and ecological momentary assessment study. *J Med Int Res* 2020;22:e20185.
24. Wang W, Mirjafari S, Harari G et al. Social sensing: assessing social functioning of patients living with schizophrenia using mobile phone sensing. Presented at the CHI Conference on Human Factors in Computing Systems, Honolulu, April 2020.
25. Fulford D, Mote J, Gonzalez R et al. Smartphone sensing of social interactions in people with and without schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2021;137:613-20.
26. Miralles I, Granell C, Díaz-Sanahuja L et al. Smartphone apps for the treatment of mental disorders: systematic review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e14897.
27. Baxter C, Carroll JA, Keogh B et al. Assessment of mobile health apps using builtin smartphone sensors for diagnosis and treatment: systematic survey of apps listed in international curated health app libraries. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e16741.
28. Faurholt-Jepsen M, Busk J, Vinberg M et al. Daily mobility patterns in patients with bipolar disorder and healthy individuals. *J Affect Disord* 2020;278:413-22.
29. Jongs N, Jagesar R, van Haren NE et al. A framework for assessing neuropsychiatric phenotypes by using smartphone-based location data. *Transl Psychiatry* 2020;10:211.
30. Henson P, D'Mello R, Vaidyam A et al. Anomaly detection to predict relapse risk in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2021;11:28.
31. Gillan CM, Rutledge RB. Smartphones and the neuroscience of mental health. *Annu Rev Neurosci* (in press).
32. Torous J, Staples P, Shanahan M et al. Utilizing a personal smartphone custom app to assess the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) depressive symptoms in patients with major depressive disorder. *JMIR Mental Health* 2015;2:e8.
33. Barnett I, Torous J, Staples P et al. Beyond smartphones and sensors: choosing appropriate statistical methods for the analysis of longitudinal data. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:1669-74.
34. Koppe G, Meyer-Lindenberg A, Durstewitz D. Deep learning for small and big data in psychiatry. *Neuropsychopharmacology* 2021;46:176-90.
35. Shatte AB, Hutchinson DM, Teague SJ. Machine learning in mental health: a scoping review of methods and applications. *Psychol Med* 2019;49:1426-48.
36. Thieme A, Belgrave D, Doherty G. Machine learning in mental health: a systematic review of the HCI literature to support the development of effective and implementable ML systems. *ACM Trans Comput Hum Interact* 2020;27:34.
37. Belsher BE, Smolenski DJ, Pruitt LD et al. Prediction models for suicide attempts and deaths: a systematic review and simulation. *JAMA Psychiatry* 2019;76:642-51.
38. Goodday SM, Friend S. Unlocking stress and forecasting its consequences with digital technology. *NPJ Digit Med* 2019;2:75.
39. Andersson G, Titov N, Dear BF et al. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry* 2019;18:20-8.
40. Mohr DC, Schueller SM, Tomasino KN et al. Comparison of the effects of coaching and receipt of app recommendations on depression, anxiety, and engagement in the IntelliCare platform: factorial randomized controlled trial. *J Med Int Res* 2019;21:e13609.
41. Graham AK, Greene CJ, Kwasy MJ et al. Coached mobile app platform for the treatment of depression and anxiety among primary care patients: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:906-14.
42. Arean PA, Hallgren KA, Jordan JT et al. The use and effectiveness of mobile apps for depression: results from a fully remote clinical trial. *J Med Int Res* 2016;18:e330.
43. de Girolamo G, Barattieri di San Pietro C, Bulgari V et al. The acceptability of real-time health monitoring among community participants with depression: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Depress Anxiety* 2020;37:885-97.
44. Kidd SA, Feldcamp L, Adler A et al. Feasibility and outcomes of a multi-function mobile health approach for the schizophrenia spectrum: App4Independence (A4i). *PLoS One* 2019;14:e0219491.
45. Ben-Zeev D, Brian RM, Jonathan G et al. Mobile health (mHealth) versus clinic-based group intervention for people with serious mental illness: a randomized controlled trial. *Psychiatr Serv* 2018;69:978-85.
46. Porras-Segovia A, Díaz-Oliván I, Gutiérrez-Rojas L et al. Apps for depression: are they ready to work? *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:11.
47. Marshall JM, Dunstan DA, Bartik W. Clinical or gimmickal: the use and effectiveness of mobile mental health apps for treating anxiety and depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54:20-8.
48. Nunes A, Castro SL, Limpo T. A review of mindfulness-based apps for children. *Mindfulness* 2020;11:2089-101.
49. Temkin AB, Schild J, Falk A et al. Mobile apps for youth anxiety disorders: a review of the evidence and forecast of future innovations. *Prof Psychol Res Pract* 2020;51:400-13.
50. Goreis A, Felnhofer A, Kafka JX et al. Efficacy of self-management smartphone-based apps for post-traumatic stress disorder symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci* 2020;14:3.
51. Weisel KK, Fuhrmann LM, Berking M et al. Standalone smartphone apps for mental health – a systematic review and meta-analysis. *NPJ Digit Med* 2019;2:118.
52. Nahum-Shani I, Smith SN, Spring BJ et al. Just-in-time adaptive interventions (JITAI) in mobile health: key components and design principles for ongoing health behavior support. *Ann Behav Med* 2018;52:446-62.
53. Wang L, Miller LC. Just-in-the-moment adaptive interventions (JITAI): a meta-analytical review. *Health Commun* 2020;35:1531-44.

54. Baumel A, Torous J, Edan S et al. There is a non-evidence-based app for that: a systematic review and mixed methods analysis of depression- and anxiety-related apps that incorporate unrecognized techniques. *J Affect Disord* 2020;273:410-21.
55. Lau N, O'Daffer A, Colt S et al. Android and iPhone mobile apps for psychosocial wellness and stress management: systematic search in app stores and literature review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e17798.
56. Singer N. In screening for suicide risk, Facebook takes on tricky public health role. *New York Times*, December 31, 2018.
57. Aschbrenner KA, Naslund JA, Tomlinson EF et al. Adolescents' use of digital technologies and preferences for mobile health coaching in public mental health settings. *Front Publ Health* 2019;7:178.
58. Davidson BI, Shaw H, Ellis DA. Fuzzy constructs: the overlap between mental health and technology "use". *PsyArXiv* 2020;10.31234.
59. Jensen M, George MJ, Russell MR et al. Young adolescents' digital technology use and mental health symptoms: little evidence of longitudinal or daily linkages. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1416-33.
60. Vogel L. Quality of kids' screen time matters as much as quantity. *CMAJ* 2019;191:E721.
61. Firth J, Torous J, Stubbs B et al. The "online brain": how the Internet may be changing our cognition. *World Psychiatry* 2019;18:119-29.
62. Birnbaum ML, Ernala SK, Rizvi AF et al. Detecting relapse in youth with psychotic disorders utilizing patient-generated and patient-contributed digital data from Facebook. *NPJ Schizophr* 2019;5:17.
63. Saha K, Torous J, Caine ED et al. Psychosocial effects of the COVID-19 pandemic: large-scale quasi-experimental study on social media. *J Med Int Res* 2020;22:e22600.
64. Sarker A, Lakamana S, Hogg-Bremer W et al. Self-reported COVID-19 symptoms on Twitter: an analysis and a research resource. *J Am Med Inform Assoc* 2020;27:1310-5.
65. Low DM, Runker L, Talker T et al. Natural language processing reveals vulnerable mental health support groups and heightened health anxiety on reddit during COVID-19: observational study. *J Med Int Res* 2020;22:e22635.
66. Saha K, Sugar B, Torous J et al. A social media study on the effects of psychiatric medication use. Presented at the International AAAI Conference on Web and Social Media, Munich, July 2019.
67. Baker JT, Pennant L, Baltrušaitis T et al. Toward expert systems in mental health assessment: a computational approach to the face and voice in dyadic patient-doctor interactions. *Iproceedings* 2016;2:e6136.
68. Reece AG, Danforth CM. Instagram photos reveal predictive markers of depression. *EPJ Data Sci* 2017;6:1-2.
69. Odgers CL, Jensen MR. Annual research review: Adolescent mental health in the digital age: facts, fears, and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:336-48.
70. Abi-Jaoude E, Naylor KT, Pignatiello A. Smartphones, social media use and youth mental health. *CMAJ* 2020;192:E136-41.
71. Alvarez-Jimenez M, Rice S, D'Alfonso S et al. A novel multimodal digital service (Moderated Online Social Therapy+) for help-seeking young people experiencing mental ill-health: pilot evaluation within a national youth e-mental health service. *J Med Int Res* 2020;22:e17155.
72. Schlosser DA, Campellone TR, Truong B et al. Efficacy of PRIME, a mobile app intervention designed to improve motivation in young people with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:1010-20.
73. D'Alfonso S, Phillips J, Valentine L et al. Moderated online social therapy: viewpoint on the ethics and design principles of a web-based therapy system. *JMIR Ment Health* 2019;6:e14866.
74. Hao K. Nearly half of Twitter accounts pushing to reopen America may be bots. *MIT Technol Rev* 2020:6-25.
75. Robinson P, Turk D, Jilka S et al. Measuring attitudes towards mental health using social media: investigating stigma and trivialisation. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2019;54:51-8.
76. Parrott S, Billings AC, Hakim SD et al. From #endthestigma to #realman: stigma-challenging social media responses to NBA players' mental health disclosures. *Commun Rep* 2020;33:148-60.
77. Chancellor S, Birnbaum ML, Caine ED et al. A taxonomy of ethical tensions in inferring mental health states from social media. Presented at the Conference on Fairness, Accountability, and Transparency, Atlanta, January 2019.
78. Fiske A, Henningsen P, Buyx A. Your robot therapist will see you now: ethical implications of embodied artificial intelligence in psychiatry, psychology, and psychotherapy. *J Med Int Res* 2019;21:e13216.
79. Abd-Alrazaq AA, Alajlani M, Ali N et al. Perceptions and opinions of patients about mental health chatbots: scoping review. *J Med Int Res* 2021;23:e17828.
80. Henson P, Wisniewski H, Hollis C et al. Digital mental health apps and the therapeutic alliance: initial review. *BJPsych Open* 2019;5:e15.
81. Tremain H, McEnery C, Fletcher K et al. The therapeutic alliance in digital mental health interventions for serious mental illnesses: narrative review. *JMIR Ment Health* 2020;7:e17204.
82. Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. Relationship to course and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:228-36.
83. Lucas GM, Gratch J, King A et al. It's only a computer: virtual humans increase willingness to disclose. *Comp Hum Behav* 2014;37:94-100.
84. Martínez-Miranda J, Martínez A, Ramos R et al. Assessment of users' acceptability of a mobile-based embodied conversational agent for the prevention and detection of suicidal behaviour. *J Med Syst* 2019;43:1-8.
85. Laranjo L, Dunn AG, Tong HL et al. Conversational agents in healthcare: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:1248-58.
86. Vaidyam AN, Linggongoro D, Torous J. Changes to the psychiatric chatbot landscape: a systematic review of conversational agents in serious mental illness. *Can J Psychiatry* 2021;66:339-48.
87. Miner AS, Milstein A, Schueller S et al. Smartphone-based conversational agents and responses to questions about mental health, interpersonal violence, and physical health. *JAMA Intern Med* 2016;176:619-25.
88. Vaidyam AN, Wisniewski H, Halamka JD et al. Chatbots and conversational agents in mental health: a review of the psychiatric landscape. *Can J Psychiatry* 2019;64:456-64.
89. Bell IH, Nicholas J, Alvarez-Jimenez M et al. Virtual reality as a clinical tool in mental health research and practice. *Dialog Clin Neurosci* 2020;22:169-77.
90. Freeman D, Reeve S, Robinson A et al. Virtual reality in the assessment, understanding, and treatment of mental health disorders. *Psychol Med* 2017;47:2393-400.
91. Valmaggia LR, Latif L, Kempton MJ et al. Virtual reality in the psychological treatment for mental health problems: a systematic review of recent evidence. *Psychiatry Res* 2016;236:189-95.
92. Kessler R, Wittchen H, Abelson J et al. Methodological issues in assessing psychiatric disorders with self-reports. In: Stone AA, Turkkan JS, Bachrach CA et al (eds). *The science of self-report: implications for research and practice*. Mahwah: Erlbaum, 2020:229-55.
93. Parsons TD. Virtual reality for enhanced ecological validity and experimental control in the clinical, affective and social neurosciences. *Front Hum Neurosci* 2015;9:660.
94. Maples-Keller JL, Bunnell BE, Kim SJ et al. The use of virtual reality technology in the treatment of anxiety and other psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2017;25:103-13.
95. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. Virtual reality in the treatment of persecutory delusions: randomised controlled experimental study testing how to reduce delusional conviction. *Br J Psychiatry* 2016;209:62-7.
96. Pot-Kolder RM, Geraets CN, Veling W et al. Virtual-reality-based cognitive behavioural therapy versus waiting list control for paranoid ideation and social avoidance in patients with psychotic disorders: a single-blind randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018;5:217-26.
97. Dellazizzo L, Potvin S, Luigi M et al. A. Evidence on virtual reality-based therapies for psychiatric disorders: meta-review of meta-analyses. *J Med Int Res* 2020;22:e20889.
98. De Carvalho MR, Dias TR, Duchesne M et al. Virtual reality as a promising strategy in the assessment and treatment of bulimia nervosa and binge eating disorder: a systematic review. *Behav Sci* 2017;7:43.
99. Howard MC, Gutworth MB. A meta-analysis of virtual reality training programs for social skill development. *Comp Educ* 2020;144:103707.
100. Chandrasiri A, Collett J, Fassbender E et al. A virtual reality approach to mindfulness skills training. *Virtual Real* 2020;24:143-9.
101. Navarro-Haro MV, Modrego-Alarcón M, Hoffman HG et al. Evaluation of a mindfulness-based intervention with and without virtual reality dialectical behavior therapy® mindfulness skills training for the treatment of generalized anxiety disorder in primary care: a pilot study. *Front Psychol* 2019;10:55.
102. Seabrook E, Kelly R, Foley F et al. Understanding how virtual reality can support mindfulness practice: mixed methods study. *J Med Int Res* 2020;22:e16106.
103. Veling W, Lestestuiver B, Jongma M et al. Virtual reality relaxation for patients with a psychiatric disorder: crossover randomized controlled trial. *J Med Int Res* 2021;23:e17233.
104. Brown P, Waite F, Rovira A et al. Virtual reality clinical-experimental tests of compassion treatment techniques to reduce paranoia. *Sci Rep* 2020;10:8547.
105. Falconer CJ, Rovira A, King JA et al. Embodying self-compassion within virtual reality and its effects on patients with depression. *BJPsych Open* 2016;2:74-80.

106. Realpe A, Elahi F, Bucci S et al. Co-designing a virtual world with young people to deliver social cognition therapy in early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2020;14:37-43.
107. Thompson A, Elahi F, Realpe A et al. A feasibility and acceptability trial of social cognitive therapy in early psychosis delivered through a virtual world: the VEEP study. *Front Psychiatry* 2020;25:11:219.
108. Fortune Business Insights. Virtual reality market size, share & industry analysis. <https://www.fortunebusinessinsights.com>.
109. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016;3:171-8.
110. Drissi N, Ouhbi S, Janati Idrissi MA et al. An analysis on self-management and treatment-related functionality and characteristics of highly rated anxiety apps. *Int J Med Inform* 2020;141:104243.
111. Marshall J, Dunstan D, Bartik W. Apps with maps – anxiety and depression mobile apps with evidence-based frameworks: systematic search of major app stores. *JMIR Mental Health* 2020;7:e16525.
112. Linardon J, Cuijpers P, Carlbring P et al. The efficacy of app-supported smartphone interventions for mental health problems: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Psychiatry* 2019;18:325-36.
113. Bakker D, Kazantzis N, Rickwood D et al. Mental health smartphone apps: review and evidence-based recommendations for future developments. *JMIR Mental Health* 2016;3:e4984.
114. Wasil AR, Gillespie S, Shingleton R et al. Examining the reach of smartphone apps for depression and anxiety. *Am J Psychiatry* 2020;177:464-5.
115. Jaworski BK, Taylor K, Ramsey KM et al. Exploring usage of COVID Coach, a public mental health app designed for the COVID-19 pandemic: evaluation of analytics data. *J Med Internet Res* 2021;23:e26559.
116. Firth J, Torous J, Nicholas J et al. Can smartphone mental health interventions reduce symptoms of anxiety? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2017;218:15-22.
117. Wasil AR, Venturo-Conerly KE, Shingleton RM et al. A review of popular smartphone apps for depression and anxiety: assessing the inclusion of evidence-based content. *Behav Res Ther* 2019;123:103498.
118. Liu JY, Xu KK, Zhu GL et al. Effects of smartphone-based interventions and monitoring on bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Psychiatry* 2020;10:272-285.
119. Depp CA, Ceglowski J, Wang VC et al. Augmenting psychoeducation with a mobile intervention for bipolar disorder: a randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2015;174:23-30.
120. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Ritz C et al. Daily electronic self-monitoring in bipolar disorder using smartphones – the MONARCA I trial: a randomized, placebo-controlled, single-blind, parallel group trial. *Psychol Med* 2015;45:2691-704.
121. Faurholt-Jepsen M, Frost M, Christensen EM et al. The effect of smartphone-based monitoring on illness activity in bipolar disorder: the MONARCA II randomized controlled single-blinded trial. *Psychol Med* 2020;50:838-48.
122. Ly KH, Trüschel A, Jarl L et al. Behavioural activation versus mindfulness-based guided self-help treatment administered through a smartphone application: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2014;4:e003440.
123. Ly KH, Topooco N, Cederlund H et al. Smartphone-supported versus full behavioural activation for depression: a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0126559.
124. Watts S, Mackenzie A, Thomas C et al. CBT for depression: a pilot RCT comparing mobile phone vs. computer. *BMC Psychiatry* 2013;13:1-9.
125. Roberts AE, Davenport TA, Wong T et al. Evaluating the quality and safety of health-related apps and e-tools: adapting the Mobile App Rating Scale and developing a quality assurance protocol. *Internet Interv* 2021;24:100379.
126. Wisniewski H, Gorrindo T, Rauseo-Ricupero N et al. The role of digital navigators in promoting clinical care and technology integration into practice. *Digit Biomark* 2020;4(Suppl. 1):119-35.
127. Wisniewski H, Torous J. Digital navigators to implement smartphone and digital tools in care. *Acta Psychiatr Scand* 2020;141:350-5.
128. Rauseo-Ricupero N, Henson P, Agate-Mays M et al. Case studies from the digital clinic: integrating digital phenotyping and clinical practice into today's world. *Int Rev Psychiatry* (in press).
129. Colombo D, Palacios AG, Alvarez JF et al. Current state and future directions of technology-based ecological momentary assessments and interventions for major depressive disorder: protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2018;7:233.
130. Dogan E, Sander C, Wagner X et al. Smartphone-based monitoring of objective and subjective data in affective disorders: where are we and where are we going? Systematic review. *J Med Internet Res* 2017;19:e262.
131. Beiwinkel T, Kindermann S, Maier A et al. Using smartphones to monitor bipolar disorder symptoms: a pilot study. *JMIR Mental Health* 2016;3:e2.
132. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M et al. Behavioral activities collected through smartphones and the association with illness activity in bipolar disorder. *Int J Methods Psychiatr Res* 2016;25:309-23.
133. Faurholt-Jepsen M, Vinberg M, Frost M et al. Smartphone data as an electronic biomarker of illness activity in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2015;17:715-28.
134. Faurholt-Jepsen M, Busk J, Frost M et al. Voice analysis as an objective state marker in bipolar disorder. *Transl Psychiatry* 2016;6:e856.
135. Antosik-Wójcinska AZ, Dominiak M, Chojnacka M et al. Smartphone as a monitoring tool for bipolar disorder: a systematic review including data analysis, machine learning algorithms and predictive modelling. *Int J Med Inform* 2020;138:104131.
136. Stanislaus S, Faurholt-Jepsen M, Vinberg M et al. Mood instability in patients with newly diagnosed bipolar disorder, unaffected relatives, and healthy control individuals measured daily using smartphones. *J Affect Disord* 2020;271:336-44.
137. Yim SJ, Lui LM, Lee Y et al. The utility of smartphone-based, ecological-momentary assessment for depressive symptoms. *J Affect Disord* 2020;274:602-9.
138. Burns MN, Begale M, Duffecy J et al. Harnessing context sensing to develop a mobile intervention for depression. *J Med Internet Res* 2011;13:e55.
139. Faurholt-Jepsen M, Tønning ML, Frost M et al. Reducing the rate of psychiatric Re-ADMISSions in bipolar disorder using smartphones – The RADMISS trial. *Acta Psychiatr Scand* 2021;143:453-65.
140. Tønning ML, Faurholt-Jepsen M, Frost M et al. The effect of smartphone-based monitoring and treatment on the rate and duration of psychiatric readmission in patients with unipolar depressive disorder: the RADMISS randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2021;282:354-63.
141. Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M et al. Self-monitoring and psychoeducation in bipolar patients with a smartphone application (SIMPLE) project: design, development and studies protocols. *BMC Psychiatry* 2015;15:1-9.
142. Ritter PS, Bermpohl F, Gruber O et al. Aims and structure of the German Research Consortium BipoLife for the study of bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2016;4:26.
143. Saunders KE, Cipriani A, Rendell J et al. Oxford Lithium Trial (OxLith) of the early affective, cognitive, neural and biochemical effects of lithium carbonate in bipolar disorder: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016;17:1-5.
144. Kessing LV, Munkholm K, Faurholt-Jepsen J et al. The Bipolar Illness Onset study: research protocol for the BIO cohort study. *BMJ Open* 2017;7:e015462.
145. Bucci S, Schwannauer M, Berry N. The digital revolution and its impact on mental health care. *Psychol Psychother* 2019;92:277-97.
146. Chivilgina O, Wangmo T, Elger BS et al. mHealth for schizophrenia spectrum disorders management: a systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 2020;66:642-65.
147. Barnett I, Torous J, Staples P et al. Relapse prediction in schizophrenia through digital phenotyping: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1660-6.
148. Adler DA, Ben-Zeev D, Tseng VW et al. Predicting early warning signs of psychotic relapse from passive sensing data: an approach using encoder-decoder neural networks. *JMIR Mhealth and Uhealth* 2020;8:e19962.
149. Ben-Zeev D, Brian R, Wang R et al. CrossCheck: integrating self-report, behavioral sensing, and smartphone use to identify digital indicators of psychotic relapse. *Psychiatr Rehabil J* 2017;40:266-75.
150. Wisniewski H, Henson P, Torous J. Using a smartphone app to identify clinically relevant behavior trends via symptom report, cognition scores, and exercise levels: a case series. *Front Psychiatry* 2019;10:652.
151. Cella M, He Z, Killikelly C et al. Blending active and passive digital technology methods to improve symptom monitoring in early psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2019;13:1271-5.
152. Clarke S, Hanna D, Mulholland C et al. A systematic review and meta-analysis of digital health technologies effects on psychotic symptoms in adults with psychosis. *Psychosis* 2019;11:362-73.
153. Bucci S, Barrowclough C, Ainsworth J et al. Actissist: proof-of-concept trial of a theory-driven digital intervention for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:1070-80.
154. Garety P, Ward T, Emsley R et al. Effects of SlowMo, a blended digital therapy targeting reasoning, on paranoia among people with psychosis: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* (in press).
155. Berry N, Machin M, Ainsworth J et al. Developing a theory-informed smartphone app for early psychosis: learning points from a multidisciplinary collaboration. *Front Psychiatry* 2020;11:602861.
156. Gumley A, Bradstreet S, Ainsworth J et al. Early signs monitoring to prevent relapse in psychosis and promote well-being, engagement, and recovery:

- protocol for a feasibility cluster randomized controlled trial harnessing mobile phone technology blended with peer support. *JMIR Res Protoc* 2020;9:e15058.
157. Mohr DC, Lyon AR, Lattie EG et al. Accelerating digital mental health research from early design and creation to successful implementation and sustainment. *J Med Internet Res* 2017;19:e153.
 158. Greenhalgh T, Wherton J, Papoutis C et al. Analysing the role of complexity in explaining the fortunes of technology programmes: empirical application of the NASSS framework. *BMC Med* 2018;16:66.
 159. Camacho E, Levin L, Torous J. Smartphone apps to support coordinated specialty care for prodromal and early course schizophrenia disorders: systematic review. *J Med Internet Res* 2019;21:e16393.
 160. Bardone-Cone AM, Thompson KA, Miller AJ. The self and eating disorders. *J Pers* 2020;88:59-75.
 161. Halmi KA. Perplexities of treatment resistance in eating disorders. *BMC Psychiatry* 2013;13:292.
 162. Weissman RS, Rosselli F. Reducing the burden of suffering from eating disorders: unmet treatment needs, cost of illness, and the quest for cost-effectiveness. *Behav Res Ther* 2017;88:49-64.
 163. Linardon J, Shatte A, Tepper H et al. A survey study of attitudes toward, and preferences for, e-therapy interventions for eating disorder psychopathology. *Int J Eat Disord* 2020;53:907-16.
 164. Linardon J, Messer M, Lee S et al. Perspectives of e-health interventions for treating and preventing eating disorders: descriptive study of perceived advantages and barriers, help-seeking intentions, and preferred functionality. *Eat Weight Disord* 2021;26:1097-109.
 165. Juarascio AS, Manasse SM, Goldstein SP et al. Review of smartphone applications for the treatment of eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2015;23:1-11.
 166. Fairburn CG, Rothwell ER. Apps and eating disorders: a systematic clinical appraisal. *Int J Eat Disord* 2015;48:1038-46.
 167. Wasil AR, Patel R, Cho JY et al. Smartphone apps for eating disorders: a systematic review of evidence-based content and application of user-adjusted analyses. *Int J Eat Disord* 2021;54:690-700.
 168. Linardon J, Shatte A, Messer M et al. E-mental health interventions for the treatment and prevention of eating disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *J Consult Clin Psychol* 2020;88:994-1007.
 169. Linardon J, Shatte A, Rosato J et al. Efficacy of a transdiagnostic cognitive-behavioral intervention for eating disorder psychopathology delivered through a smartphone app: a randomized controlled trial. *Psychol Med* (in press).
 170. Wilson GT, Fairburn CC, Agras WS et al. Cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa: time course and mechanisms of change. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:267-74.
 171. Sivyer K, Allen E, Cooper Z et al. Mediators of change in cognitive behavior therapy and interpersonal psychotherapy for eating disorders: a secondary analysis of a transdiagnostic randomized controlled trial. *Int J Eat Disord* 2020;53:1928-40.
 172. Juarascio AS, Parker MN, Lagacey MA et al. Just-in-time adaptive interventions: a novel approach for enhancing skill utilization and acquisition in cognitive behavioral therapy for eating disorders. *Int J Eat Disord* 2018;51:826-30.
 173. Hildebrandt T, Michaelides A, Mayhew M et al. Randomized controlled trial comparing health coach-delivered smartphone-guided self-help with standard care for adults with binge eating. *Am J Psychiatry* 2020;177:134-42.
 174. Hildebrandt T, Michaelides A, Mackinnon D et al. Randomized controlled trial comparing smartphone assisted versus traditional guided self-help for adults with binge eating. *Int J Eat Disord* 2017;50:1313-22.
 175. Hendershot CS, Witkiewitz K, George WH et al. Relapse prevention for addictive behaviors. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2011;6:17.
 176. Tofighi B, Chemi C, Ruiz-Valcarcel J et al. Smartphone apps targeting alcohol and illicit substance use: systematic search in commercial app stores and critical content analysis. *JMIR mHealth and uHealth* 2019;7:e11831.
 177. Institute for Clinical and Economic Review. Digital therapeutics as an adjunct to medication assisted therapy for opioid use disorder. <https://icer.org>.
 178. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C et al. Mobile phone text messaging and app-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD006611.
 179. Staiger PK, O'Donnell R, Likhaitzky P et al. Mobile apps to reduce tobacco, alcohol, and illicit drug use: systematic review of the first decade. *J Med Internet Res* 2020;22:e17156.
 180. Nuamah J, Mehta R, Sasangohar F. Technologies for opioid use disorder management: mobile app search and scoping review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e15752.
 181. Carreiro S, Newcomb M, Leach R et al. Current reporting of usability and impact of mHealth interventions for substance use disorder: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2020;215:108201.
 182. Liao Y, Tang J. Protocol: Efficacy of cognitive behavioural therapy-based smartphone app for smoking cessation in China: a study protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2021;11:e041985.
 183. Coughlin LN, Nahum-Shani I, Philyaw-Kotov ML et al. Developing an adaptive mobile intervention to address risky substance use among adolescents and emerging adults: usability study. *JMIR mHealth and uHealth* 2021;9:e24424.
 184. Bricker JB, Watson NL, Mull KE et al. Efficacy of smartphone applications for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1472-80.
 185. Manning V, Piercy H, Garfield JB et al. Personalized approach bias modification smartphone app ("SWIPE") to reduce alcohol use among people drinking at hazardous or harmful levels: protocol for an open-label feasibility study. *JMIR Res Protoc* 2020;9:e21278.
 186. World Health Organization. Caring for children and adolescents with mental disorders: setting WHO directions. Geneva: World Health Organization, 2003.
 187. Punukollu M, Marques M. Use of mobile apps and technologies in child and adolescent mental health: a systematic review. *Evid Based Ment Health* 2019;22:161-6.
 188. Hollis C, Falconer CJ, Martin JL et al. Annual research review: Digital health interventions for children and young people with mental health problems—a systematic and meta-review. *J Child Psychol Psychiatry* 2017;58:474-503.
 189. Grist R, Croker A, Denne M et al. Technology delivered interventions for depression and anxiety in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2019;22:147-71.
 190. Hill C, Creswell C, Vigerland S et al. Navigating the development and dissemination of internet cognitive behavioral therapy (iCBT) for anxiety disorders in children and young people: a consensus statement with recommendations from the #iCBTLorentz Workshop Group. *Internet Interv* 2018;12:1-10.
 191. Peiris D, Miranda JJ, Mohr DC. Going beyond killer apps: building a better mHealth evidence base. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000676.
 192. Mohr DC, Riper H, Schueller SM. A solution-focused research approach to achieve an implementable revolution in digital mental health. *JAMA Psychiatry* 2018;75:113-4.
 193. Kitson AL, Rycroft-Malone J, Harvey G et al. Evaluating the successful implementation of evidence into practice using the PARiHS framework: theoretical and practical challenges. *Implement Sci* 2008;3:1-2.
 194. Roberts ET, Mehrotra A. Assessment of disparities in digital access among Medicare beneficiaries and implications for telemedicine. *JAMA Intern Med* 2020;180:1386-9.
 195. Fischer SH, Ray KN, Mehrotra A et al. Prevalence and characteristics of telehealth utilization in the United States. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022302.
 196. Nouri S, Khoong EC, Lyles CR et al. Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the COVID-19 pandemic. *NEJM Catalytic Innovations in Care Delivery*, May 2020.
 197. Szinay D, Jones A, Chadborn T et al. Influences on the uptake of and engagement with health and well-being smartphone apps: systematic review. *J Med Internet Res* 2020;22:e17572.
 198. Hoffman L, Wisniewski H, Hays R et al. Digital Opportunities for Outcomes in Recovery Services (DOORS): pragmatic handson group approach toward increasing digital health and smartphone competencies, autonomy, relatedness, and alliance for those with serious mental illness. *J Psychiatr Pract* 2020;26:80-8.
 199. Torous J, Lipschitz J, Ng M et al. Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;263:413-9.
 200. Baumel A, Muench F, Edan S et al. Objective user engagement with mental health apps: systematic search and panel-based usage analysis. *J Med Internet Res* 2020;22:e17572.
 201. Bradley M, Gabarron E, Johansen M et al. Methods and measures used to evaluate patient-operated mobile health interventions: scoping literature review. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e16814.
 202. Ng MM, Firth J, Minen M et al. User engagement in mental health apps: a review of measurement, reporting, and validity. *Psychiatr Serv* 2019;70:538-44.
 203. Pratap A, Neto EC, Snyder P et al. Indicators of retention in remote digital health studies: a cross-study evaluation of 100,000 participants. *NPJ Digit Med* 2020;3:21.
 204. Morton E, Barnes SJ, Michalak EE. Participatory digital health research: a new paradigm for mHealth tool development. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:67-9.

205. Hetrick SE, Robinson J, Burge E et al. Youth codesign of a mobile phone app to facilitate self-monitoring and management of mood symptoms in young people with major depression, suicidal ideation, and self-harm. *JMIR Ment Health* 2018;5:e9.
206. Rudd BN, Beidas RS. Digital mental health: the answer to the global mental health crisis? *JMIR Ment Health* 2020;7:e18472.
207. Carter H, Araya R, Anjur K et al. The emergence of digital mental health in low-income and middle-income countries: a review of recent advances and implications for the treatment and prevention of mental disorders. *J Psychiatr Res* 2021;133:223-46.
208. Merchant R, Torous J, Rodriguez-Villa E et al. Digital technology for management of severe mental disorders in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Psychiatry* 2020;33:501-7.
209. Naslund JA, Gonsalves PP, Gruebner O et al. Digital innovations for global mental health: opportunities for data science, task sharing, and early intervention. *Curr Treat Options Psychiatry* 2019;6:337-51.
210. Connolly SL, Hogan TP, Shimada SL et al. Leveraging implementation science to understand factors influencing sustained use of mental health apps: a narrative review. *J Technol Behav Sci* 2020;10:1007.
211. Bird KA, Castleman BL, Denning JT et al. Nudging at scale: experimental evidence from FAFSA completion campaigns. *J Econ Behav Organ* 2019;183: 105-28.
212. Lattie EG, Nicholas J, Knapp AA et al. Opportunities for and tensions surrounding the use of technology-enabled mental health services in community mental health care. *Adm Policy Ment Health* 2020;47:138-49.
213. Lederman R, D'Alfonso S. The digital therapeutic alliance: insights on the effectiveness of online therapy. Presented at the First Annual Symposium on the Digital Therapeutic Alliance, Melbourne, August 2019.
214. Chikersal P, Belgrave D, Doherty G et al. Understanding client support strategies to improve clinical outcomes in an online mental health intervention. Presented at the CHI Conference on Human Factors in Computing Systems, Honolulu, April 2020.
215. Graham AK, Lattie EG, Powell BJ et al. Implementation strategies for digital mental health interventions in health care settings. *Am Psychol* 2020;75: 1080-92.
216. Schueller SM, Torous J. Scaling evidence-based treatments through digital mental health. *Am Psychol* 2020;75:1093-104.
217. Rodríguez-Villa E, Rauseo-Ricupero N, Camacho E et al. The digital clinic: implementing technology and augmenting care for mental health. *Gen Hosp Psychiatry* 2020;66:59-66.
218. Mordecai D, Histon T, Neuwirth E et al. How Kaiser Permanente created a mental health and wellness digital ecosystem. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*, January 2021.
219. Owen JE, Kuhn E, Jaworski BK et al. VA mobile apps for PTSD and related problems: public health resources for veterans and those who care for them. *Mhealth* 2018;4:28.
220. Nielsen JC, Kautzner J, Casado-Arroyo R et al. Remote monitoring of cardiac implanted electronic devices: legal requirements and ethical principles – ESC Regulatory Affairs Committee/EHRA joint task force report. *Europace* 2020;22:1742-58.
221. Ghafur S, Van Dael J, Leis M et al. Public perceptions on data sharing: key insights from the UK and the USA. *Lancet Digit Health* 2020;2:e444-6.
222. Parker L, Halter V, Karliychuk T et al. How private is your mental health app data? An empirical study of mental health app privacy policies and practices. *Int J Law Psychiatry* 2019;64:198-204.
223. Stern AD, Gordon WJ, Landman AB et al. Cybersecurity features of digital medical devices: an analysis of FDA product summaries. *BMJ Open* 2019;9: e025374.
224. Germain T. Mental health apps aren't all as private as you may think. *Consumer Reports*, March 2, 2021.
225. Larsen ME, Huckvale K, Nicholas J et al. Using science to sell apps: evaluation of mental health app store quality claims. *NPJ Digit Med* 2019;2: 18.
226. Nebeker C, López-Arenas A. Building Research Integrity and Capacity (BRIC): an educational initiative to increase research literacy among community health workers and promoters. *J Microbiol Biol Educ* 2016;17: 41-5.
227. Alon N, Stern AD, Torous J. Assessing Food and Drug Administration's risk-based framework for software precertification with top US health apps: quality improvement study. *JMIR mHealth and uHealth* 2020;8:e20482.
228. Carl JR, Jones DJ, Lindhiem OJ et al. Regulating digital therapeutics for mental health: opportunities, challenges, and the essential role of psychologists. *Br J Clin Psychol* (in press).
229. Rodríguez-Villa E, Torous J. Regulating digital health technologies with transparency: the case for dynamic and multi-stakeholder evaluation. *BMC Med* 2019;17:226.
230. Eyre HA, Singh AB, Reynolds III C. Tech giants enter mental health. *World Psychiatry* 2016;15:21-2.
231. Powell A, Torous J. A patient-centered framework for measuring the economic value of the clinical benefits of digital health apps: theoretical modeling. *JMIR Ment Health* 2020;7:e18812.
232. Mitchell LM, Joshi U, Patel V et al. Economic evaluations of Internet-based psychological interventions for anxiety disorders and depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2021;284:157-82.
233. Gordon WJ, Patel V, Thornhill W et al. Characteristics of patients using patient-facing application programming interface technology at a US health care system. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2022408.
234. Lagan S, Emerson MR, King D et al. Mental health app evaluation: updating the American Psychiatric Association's framework through a stakeholder-engaged workshop. *Psychiatr Serv* (in press).
235. Torous J, Choudhury T, Barnett I et al. Smartphone relapse prediction in serious mental illness: a pathway towards personalized preventive care. *World Psychiatry* 2020;19:308-9.

DOI:10.1002/wps.20883

La caracterización clínica del paciente adulto con trastorno de ansiedad o relacionado con el objetivo de personalizar el tratamiento

Dan J. Stein¹, Michelle G. Craske², Barbara O. Rothbaum³, Samuel R. Chamberlain⁴, Naomi A. Fineberg^{5,6}, Karmel W. Choi⁷, Peter de Jonge⁸, David S. Baldwin⁴, Mario Maj⁹

¹South African Medical Research Council Unit on Risk & Resilience in Mental Disorders, Department of Psychiatry and Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ²Department of Psychology and Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, CA, USA; ³Department of Psychiatry, Emory University, Atlanta, GA, USA; ⁴Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, and Southern Health NHS Foundation Trust, Southampton, UK; ⁵School of Life and Medical Sciences, University of Hertfordshire, and Hertfordshire Partnership University NHS Foundation Trust, Hatfield, UK; ⁶University of Cambridge Clinical Medical School, Cambridge, UK; ⁷Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ⁸Developmental Psychology, Department of Psychology, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy

El constructo clínico de la "neurosis de ansiedad" era amplio y estaba mal definido, por lo que la delimitación de los trastornos de ansiedad específicos en el DSM-III fue un avance importante. Sin embargo, la ansiedad y trastornos relacionados no solo suelen presentarse de forma concomitante, sino que también son bastante heterogéneos; en consecuencia, los manuales de diagnóstico son solo un primer paso hacia la formulación de un plan de tratamiento, y es necesario el desarrollo de herramientas adicionales que apoyen la toma de decisiones en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Este artículo tiene como objetivo describir sistemáticamente los dominios importantes que son relevantes para la personalización del tratamiento de los trastornos de ansiedad y relacionados en adultos. Para cada dominio, resumimos la evidencia de investigación disponible y revisamos los instrumentos de evaluación relevantes, prestando especial atención a su idoneidad para su uso en la práctica clínica habitual. Resaltamos áreas en las que la evidencia disponible permite al profesional clínico personalizar el tratamiento de los trastornos de ansiedad, e identificamos necesidades clave no cubiertas. En general, la evidencia sugiere que estamos siendo capaces de pasar de simplemente recomendar que la ansiedad y los trastornos relacionados se traten con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia cognitivo-conductual, o su combinación, a un enfoque más complejo que resalta que el profesional clínico cuenta con una amplia variedad de modalidades de manejo, y que el tratamiento de la ansiedad y los trastornos relacionados ya puede personalizarse en diversos aspectos importantes.

Palabras clave: ansiedad, ansiedad y trastornos relacionados, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, personalización del tratamiento, perfil de síntomas, subtipos clínicos, gravedad, neurocognición, funcionamiento, calidad de vida, rasgos de personalidad, antecedentes psiquiátricos, comorbilidades psiquiátricas, comorbilidades físicas, antecedentes familiares, exposiciones tempranas a factores ambientales, exposiciones recientes a factores ambientales, factores protectores, esquemas cognitivos disfuncionales.

(Stein DJ, Craske MG, Rothbaum BO, Chamberlain SR, Fineberg NA, Choi KW, et al. The clinical characterization of the adult patient with an anxiety or related disorder aimed at personalization of management. *World Psychiatry* 2021;20:336–356)

Los trastornos de ansiedad son los trastornos mentales más prevalentes y se estima que en la actualidad tienen una prevalencia global de 7,3%¹. Una de las primeras construcciones fue la "neurosis de ansiedad", pero no estaba bien operativa. Por consiguiente, la diferenciación de los trastornos de ansiedad específicos en el DSM-III fue un importante paso adelante en el campo, impulsando el desarrollo de un enfoque más personalizado para el tratamiento del paciente individual con ansiedad². Una de las primeras hipótesis, por ejemplo, planteaba que los pacientes con trastorno de ansiedad social responderían preferentemente a inhibidores de la monoamino oxidasa³.

Al mismo tiempo, los trastornos de ansiedad se caracterizan por una importante comorbilidad, y cada trastorno es heterogéneo en lo que respecta a fenomenología y psicobiología. Así, por ejemplo, el trastorno de ansiedad social suele acompañarse de trastorno de ansiedad generalizada (TAG), y varía desde el trastorno de ansiedad social definido hasta el trastorno de ansiedad social generalizado⁴. Aunque se dispone de gran cantidad de evidencia sobre la utilidad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la terapia cognitivo-conductual (TCC) para los trastornos de ansiedad, esta heterogeneidad puede explicar por qué una proporción importante de los individuos no responde al tratamiento de primera línea⁵.

Aunque los sistemas diagnósticos actuales indudablemente son útiles para formular un plan de tratamiento inicial, corresponde al sector desarrollar herramientas de apoyo adicionales a la toma de

decisiones. Estas pueden permitirnos alejarnos de las pautas que se centran únicamente en los trastornos y que dan importancia a los ISRS y TCC como pasos de primera línea hacia evaluaciones más detalladas que proporcionan al profesional clínico una orientación más específica y facilitan un enfoque más personalizado. Una correspondencia más detallada y rigurosa entre el cuadro clínico y el tratamiento, en última instancia, mejorará los resultados del tratamiento⁶.

Este artículo tiene como objetivo describir sistemáticamente dominios importantes que son relevantes para la personalización del tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Tabla 1). Para cada dominio, resumimos la evidencia de investigación disponible y revisamos los instrumentos de evaluación relevantes, prestando especial atención a su idoneidad para su uso en la práctica clínica habitual. Resaltamos áreas en las que la evidencia disponible permite al profesional clínico personalizar el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados, y señalamos las necesidades clave no cubiertas. La literatura de investigación sobre ansiedad y depresión tiene muchas superposiciones importantes, por lo que no es sorprendente que esta lista de dominios se base bastante en trabajos previos sobre la depresión⁶.

De acuerdo con los objetivos de la medicina de precisión, se ha realizado un considerable esfuerzo para desarrollar biomarcadores para los trastornos de ansiedad y relacionados. Es de destacar que

Tabla 1 Dominios sobresalientes a considerar en la caracterización clínica de un paciente con trastorno de ansiedad o relacionado

1. Perfil sintomático
2. Subtipos clínicos
3. Gravedad
4. Neurocognición
5. Funcionamiento y calidad de vida
6. Rasgos de personalidad
7. Trastornos psiquiátricos antecedentes y concomitantes
8. Comorbilidades físicas
9. Antecedentes familiares
10. Exposiciones tempranas a factores ambientales
11. Exposiciones recientes a factores ambientales
12. Factores protectores / Resiliencia
13. Esquemas cognitivos disfuncionales

el condicionamiento y la extinción del miedo representen un paradigma importante para explicar los síntomas de estos trastornos, y para conceptualizar los enfoques del tratamiento⁷. Constructos específicos adicionales, como la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio, pueden ser más relevantes para determinados trastornos, como el TOC⁸. Estos conceptos se resaltan en el modelo de neurociencia traslacional de los Criterios de Dominios de Investigación (RDoC, *Research Domain Criteria*) del Instituto Nacional de Salud de EE UU⁹ y contribuyeron en parte a la separación de los trastornos de ansiedad en el DSM-5 y la CIE-11 en trastornos de ansiedad o relacionados con el miedo, trastornos obsesivo-compulsivos y relacionados, y trastornos específicamente asociados con el estrés (estos son los términos utilizados en la CIE-11)¹⁰.

Pese al alcance y rigor de la investigación sobre la neurobiología de la ansiedad y trastornos relacionados, hasta el momento ningún biomarcador de estos trastornos ha resultado ser suficientemente sensible y específico para su adopción generalizada en la práctica clínica^{11,12}. Por lo tanto, no abordamos en detalle los biomarcadores en el presente artículo. Sin embargo, planteamos la hipótesis de que una evaluación más personalizada del tipo propuesto en este documento puede ser útil para avanzar en la investigación de biomarcadores, así como para trabajar más en la neurociencia traslacional de la ansiedad de forma más general, dada la utilidad potencial de evaluaciones clínicas más detalladas para definir la heterogeneidad del trastorno de manera que sean neurobiológicamente informativas y que puedan predecir la respuesta al tratamiento^{6,13}.

El artículo se centra en la ansiedad y trastornos relacionados en el paciente adulto. Estos trastornos suelen tener un inicio temprano, y la ansiedad pediátrica es importante tanto desde el punto de vista clínico como desde la perspectiva de salud pública; por consiguiente, se necesita más investigación para abordar al niño y adolescente con ansiedad. Tampoco abordamos con detalle la ansiedad secundaria a otros trastornos mentales como la depresión mayor o un trastorno psicótico, o la ansiedad debida a otra patología médica, o la ansiedad inducida por una sustancia o un medicamento, pese a su importancia clínica. Ni tampoco abordamos detalladamente aspectos relevantes a la ansiedad y trastornos relacionados subumbral, pese a su importancia para la salud pública¹⁴. Los aspectos relacionados con el género y la cultura se consideran cuando son relevantes.

PERFIL SINTOMÁTICO

Los trastornos de ansiedad comparten características de ansiedad, miedo y/o ataques de pánico, a menudo acompañados de evitación fóbica o conductas excesivamente cautelosas, en reacción a amenazas percibidas. Tanto en el DSM-5 como en la CIE-11, los trastornos de ansiedad incluyen agorafobia, TAG, trastornos de pánico, mutismo selectivo, trastorno de ansiedad por separación, fobia específica y trastorno de ansiedad social. TOC y TEPT se incluyen en grupos separados pero estrechamente relacionados. En ambas nosologías, el diagnóstico de trastornos de ansiedad implica niveles notables o considerables de temor o ansiedad, que difieren del temor o la ansiedad transitorios inducidos por el estrés en que son persistentes (es decir, duran varios meses o más) y angustiantes o perturbadores.

Tanto el DSM-5 como la CIE-11 distinguen entre los trastornos de ansiedad principalmente por el foco de aprehensión (es decir, amenaza percibida) y los tipos de objetos o situaciones que inducen ansiedad, miedo o ataques de pánico. La amenaza percibida y los estímulos asociados van desde estar estrechamente circunscritos (como en el caso de fobias específicas), a ser de dominio específico (como en la agorafobia, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad de separación y trastorno de ansiedad social), hasta ser generalizados (como en el TAG). En consecuencia, aunque elevadamente comórbidos, la ansiedad y trastornos relacionados pueden diferenciarse mediante un examen detallado de la gama y tipos de situaciones que se temen o se evitan y el contenido de los pensamientos o creencias asociados. Por ejemplo, el trastorno de pánico se caracteriza por el miedo a las señales interoceptivas que se valoran erróneamente como perjudiciales, mientras que la ansiedad social se caracteriza por miedo a situaciones sociales o de desempeño en las que se prevé que ocurrirá una evaluación negativa y un rechazo. La diferenciación entre la ansiedad y trastornos relacionados es de alta relevancia para el manejo clínico y la selección del tratamiento, pues la mayor parte de los tratamientos farmacológicos y psicológicos basados en la evidencia están evaluados para la ansiedad y trastornos relacionados específicos.

La diferencia más significativa entre las conceptualizaciones de la ansiedad y trastornos relacionados en el DSM-5 y la CIE-11 radica en los requisitos diagnósticos para el TEPT¹⁵. En el DSM-5, los criterios fueron ampliados considerablemente, para incluir veinte síntomas en cuatro grupos, en un intento de capturar el alcance completo de las expresiones postraumáticas crónicas. Por el contrario, la CIE-11 simplificó los requisitos diagnósticos del TEPT a tres síntomas centrales que en gran medida distinguen claramente éste de otros trastornos; es decir, la reexperimentación del evento o eventos traumáticos en el presente, la evitación deliberada de recuerdos y una sensación de amenaza constante. La evidencia sugiere que los datos encajan mejor en la estructura factorial más simple de los criterios de la CIE-11 que del DSM-5¹⁶. La CIE-11 define el "TEPT complejo" como un trastorno que consta de los tres síntomas de TEPT centrales descritos anteriormente, acompañados de problemas en la regulación del afecto, creencias negativas en uno mismo y dificultades en las relaciones¹⁷. El análisis de clases latentes y el análisis de perfiles latentes han respaldado la diferenciación entre TEPT y TEPT complejo, así como la asociación entre TEPT complejo y trauma en la infancia en algunos estudios¹⁶.

Los trastornos de ansiedad se caracterizan por el miedo o la ansiedad. El miedo se conceptualiza como la respuesta emocional a una amenaza predecible o inminente percibida cuando hay poco o ningún tiempo para elaborar conscientemente una estrategia

de escape, mientras que la ansiedad es un estado de anticipación orientado al futuro para amenazas inciertas, prolongadas o distantes cuando hay tiempo para comprender la naturaleza premonitoria de la situación. Ambos estados están diseñados para activar procesos cognitivos, afectivos, fisiológicos y de comportamiento que mejoren la seguridad. En el caso del miedo, las reacciones fisiológicas rápidas e involuntarias facilitan la selección y producción de una respuesta apropiada de lucha o huida; mientras que la ansiedad activa la preparación fisiológica y cognitiva estratégicas para la lucha o la huida en caso de necesidad¹⁸⁻²⁰. Esta visión del miedo y la ansiedad está respaldada por los modelos continuos de inminencia en animales depredadores que postulan distintos modos (desde el potencial de amenaza previa al encuentro, pasando por la detección de amenaza después del encuentro, hasta el ataque de depredadores cercanos), cada uno de los cuales da lugar a distintos comportamientos y circuitos defensivos bien definidos²¹.

Estos modos canónicos de amenaza son universales (aunque las respuestas son específicas de la especie) y aplicables no solo a los no primates sino también a los humanos^{22,23}. Estudios optogenéticos en no primates muestran que los estímulos análogos a las amenazas anteriores y posteriores al encuentro evocan la corteza prefrontal ventromedial, el hipocampo y la amígdala basolateral; regiones involucradas en la memoria, prospección y evitación de amenazas^{24,25}. En el modo de ataque furtivo, la actividad se evoca en circuitos que incluyen la corteza cingulada media, la amígdala central, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal; regiones que intervienen en las reacciones rápidas a la amenaza (p. ej., huida)^{24,25}. Existen circuitos defensivos similares en humanos: estudios de imágenes de resonancia magnética funcional (MRI) muestran que la amenaza distante está asociada con mayor actividad en la corteza prefrontal ventromedial y, a medida que se acerca más la amenaza, se observa más activación en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo^{26,27}. Los RDoC, que adopta un enfoque dimensional de la psicopatología, recurre a estos modelos sugiriendo que “las respuestas a amenazas de baja inminencia son cualitativamente diferentes de los comportamientos de amenaza de alta inminencia que caracterizan al miedo”²⁹.

Mientras que los prototipos del miedo y la ansiedad se encuentran en diferentes “lugares” en un continuo de respuestas, las presentaciones clínicas son más fluidas. Por ejemplo, las percepciones de amenaza rápidamente pueden cambiar de ser distantes a inminentes a través de evaluaciones e imágenes únicamente, sin cambios en las circunstancias externas. Un ejemplo es la persona con TEPT que experimenta un flashback aterrador al trauma (es decir, amenaza inminente) en medio de la ansiedad en un entorno desconocido (es decir, amenaza distante).

La ansiedad y el miedo se expresan a través de múltiples modalidades de respuesta: comportamiento, fisiología e informe subjetivo²⁸. Los estados de ansiedad suelen vincularse con comportamientos de vigilancia, cautela y evitación, preparación fisiológica para amenazas agudas (p. ej., amplificación de la respuesta de sobresalto, aumento de la tensión muscular), declaraciones de preocupación o inquietud y evaluaciones de amenaza inminente o incierta (p. ej., “¿qué pasa si pronuncio mal una palabra en la cena de la fiesta de la próxima semana? - Me sentiré muy avergonzado” o “¿qué pasa si me desmayo en el cine?”). Los estados de miedo están relacionados con conductas de huida (o pelea), excitación autonómica, afirmaciones de miedo o espanto y valoraciones de amenazas agudas (p. ej., “me estoy muriendo” o “necesito salir de aquí”)²⁹.

Notablemente, estas modalidades de respuesta no siempre son concordantes³⁰. Por ejemplo, los individuos pueden referir ansiedad

o temor en ausencia de cambios fisiológicos o manifestaciones de la conducta, o pueden evitar situaciones en ausencia de ansiedad o miedo declarados. Incluso durante los ataques de pánico, las personas a veces refieren temor sin indicios de cambios fisiológicos³¹. Tal discordancia puede ser informativa para la selección del tratamiento. Por ejemplo, el malestar subjetivo ante la falta de cambios fisiológicos puede indicar la utilidad de un enfoque terapéutico orientado a la cognición en vez de uno orientado a aspectos biológicos (como la regulación respiratoria o la farmacoterapia), y la evitación conductual en ausencia de cambios fisiológicos puede indicar el valor particular de la terapia de exposición. Sin embargo, la evidencia de tal combinación de tratamientos sigue siendo incipiente, ya que los ensayos clínicos se han centrado principalmente en diagnósticos de ansiedad y subtipos clínicos particulares, más que en la evaluación detallada de comportamientos específicos, parámetros fisiológicos o evaluaciones cognitivas.

En la práctica clínica, el primer paso clave en la evaluación de los síntomas de ansiedad es establecer un diagnóstico de trastorno de ansiedad o relacionado sobre la base del perfil de síntomas. El diagnóstico de ansiedad y trastornos relacionados en adultos puede verificarse utilizando entrevistas clínicas validadas. Son ejemplos de estas entrevistas, la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 (SCID-5)³², la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI)³³ y la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (CIDI)³⁴. El Programa de Entrevistas para Trastornos de Ansiedad y Relacionados para el DSM-5 (ADIS-5) se enfoca en particular en el diagnóstico diferencial entre los trastornos de ansiedad³⁵. Una entrevista diagnóstica estructurada para los trastornos obsesivo-compulsivo y relacionados puede ser útil para evaluar este rango de trastornos que a menudo se pasan por alto³⁶.

Es importante determinar si los síntomas de ansiedad (p. ej., ataques de pánico) se están presentando como manifestación de otro trastorno mental (p. ej., depresión mayor o trastorno bipolar). El consumo de sustancias o la intoxicación (p. ej., consumo de café, estimulantes) y la abstinencia (p. ej., del consumo de alcohol) pueden dar lugar a síntomas de ansiedad prominentes. Ciertas patologías médicas también producen síntomas de ansiedad, como trastornos cardiopulmonares (p. ej., asma), endocrinos (p. ej., enfermedad tiroidea) y neurológicos (p. ej., convulsiones parciales complejas), entre otros.

Identificar la ansiedad relacionada con patologías médicas se logra a través de una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa y, cuando esté justificado, análisis de sangre específico (p. ej., niveles de hormona estimulante de la tiroides) u otras pruebas (p. ej., electrocardiografía o electroencefalografía). Aunque se ha utilizado la RM estructural (p. ej., morfométrica basada en vóxel) y funcional para saber más sobre la fisiopatología de la ansiedad y trastornos relacionados, en la actualidad no son útiles para fines diagnósticos^{11,12}.

Los datos sobre el infradiagnóstico y el infratratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados subrayan la importancia de la detección sistemática de los síntomas de ansiedad³⁷. El cuestionario del Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (TAG-7)³⁸ es un cuestionario de autonotificación de 7 ítems que se ha desarrollado específicamente para TAG, pero se ha visto que es útil para identificar cualquier trastorno de ansiedad con sensibilidad y especificidad adecuadas³⁹. Otras herramientas para la detección sistemática son la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital⁴⁰ y la Escala General de Gravedad y Deterioro de la Ansiedad (OASIS)⁴¹, que incluye medición de la conducta de evitación (una característica importante, pues los niveles de ansiedad pueden estar enmasca-

rados sin esa medición). La Escala de Evaluación de Ansiedad Perinatal es adecuada como instrumento inespecífico para mujeres en periodo perinatal⁴².

Si existe un trastorno de ansiedad o relacionado, se pueden utilizar varias mediciones para evaluar el perfil de síntomas de ansiedad. La Entrevista para Síntomas del Estado de Ánimo y Ansiedad evalúa todos los síntomas de los trastornos emocionales del DSM y la CIE, así como otras manifestaciones de internalización de la psicopatología⁴³. Cada ítem tiene una calificación que va desde claramente ausente pasa, parcialmente presente (subclínico, subumbral), hasta claramente presente y, por tanto, pueden evaluarse las puntuaciones del perfil de síntomas. Además de las entrevistas, existen cuestionarios de autoinforme para cada uno de los trastornos de ansiedad y relacionados, que proporcionan perfiles de síntomas más detallados. Estos incluyen las escalas del DSM-5 desarrolladas para agorafobia, TAG, TOC, TEPT, trastorno de ansiedad social y fobias específicas, cada una de las cuales incluye apartados para los estados afectivos de miedo y ansiedad, síntomas fisiológicos, cognitivos y conductuales⁴⁴. Con excepción de la fobia específica, estas escalas han demostrado tener propiedades psicométricas de adecuadas a fuertes⁴⁵⁻⁵².

Existe otra serie de cuestionarios de síntomas estandarizados bien validados. Incluyen el Cuestionario de Preocupación de Penn State⁵³ para TAG; la Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS)⁵⁴ para TOC; el Cuestionario de Pánico y Fobia de Albany-Agorafobia⁵⁵, el Inventario de Movilidad para Agorafobia⁵⁶, la Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico⁵⁷ y la Escala de Pánico y Agorafobia⁵⁸ para el trastorno de pánico y agorafobia; la Lista de Verificación-5 del TEPT para el DSM-5 (PCL-5)⁵⁹ y la Escala de TEPT Administrada por el Clínico para el DSM-5 (CAPS-5)⁶⁰ para el TEPT; y el Inventario de Fobia Social y Ansiedad⁶¹ y la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz⁶² para la fobia social. No se dispone de escalas para cada tipo de fobia específica, pero una medida genérica es el Esquema de Encuesta del Miedo⁶³, un cuestionario de 51 ítems que pide a los encuestados que indiquen su malestar, o ansiedad sentida, ante cada uno de los 51 estímulos.

Distinguir la ansiedad y trastornos relacionados puede orientar a los profesionales clínicos respecto al tratamiento basado en el trastorno. Se han desarrollado versiones específicas de TCC para abordar el foco específico de aprehensión de cada trastorno de ansiedad o relacionado. Se dispone de evidencia sustancial sobre la eficacia de tales tratamientos dirigidos⁶⁴⁻⁶⁶, y se recomiendan como tratamientos psicológicos de primera línea para la ansiedad y trastornos relacionados en varias guías, incluida las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido⁶⁷. Por ejemplo, la TCC para el trastorno de pánico incluye la exposición interoceptiva a las sensaciones corporales temidas, la TCC para el trastorno de ansiedad social incluye la reestructuración cognitiva en torno a la rumiación posterior al evento; la TCC para TAG aborda las meta-creencias sobre la preocupación; la TCC para TOC incluye la exposición a señales específicas que desencadenan angustia y la urgencia de realizar rituales compulsivos, así como prevención de la respuesta dirigida a eliminar las compulsiones; y la TCC para el TEPT incluye la exposición a imágenes o el procesamiento cognitivo respecto a los recuerdos del trauma. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial facilita la elección de la forma más apropiada de TCC. Aun cuando se utilice TCC transdiagnóstica, una alternativa prometedora a las estrategias específicas de trastornos⁶⁸, el profesional clínico todavía necesitará implementar las estrategias terapéuticas de manera que se ajusten al foco de aprehensión de cada persona.

En lo que respecta a la farmacoterapia, los ISRS han demostrado eficacia frente a los principales trastornos de ansiedad y relacionados. No obstante, es importante distinguir entre los diversos trastornos, por varios motivos. En primer lugar, las pautas de farmacoterapia con ISRS difieren en los diversos trastornos de ansiedad y relacionados⁶⁹. Así, por ejemplo, es muy importante comenzar con dosis más bajas de ISRS en el trastorno de pánico (pues las dosis estándar pueden no tolerarse), mientras que una dosis más alta y una duración más prolongada del tratamiento es particularmente importante en el TOC. En segundo lugar, agentes diferentes a los ISRS tienen diferente eficacia para distintos trastornos de ansiedad y relacionados⁶⁹. Así, por ejemplo el antidepresivo tricíclico imipramina es eficaz en algunos trastornos de ansiedad y relacionados (p. ej., TAG, trastorno de pánico, TEPT) pero no en otros (TOC, trastorno de ansiedad social); la benzodiacepina alprazolam es eficaz en una gama diferente de trastornos de ansiedad (TAG, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social) pero no en trastornos relacionados con la ansiedad (TOC y TEPT); la buspirona es eficaz en TAG pero no en otros trastornos de ansiedad y relacionados, mientras que el TOC parece ser el único entre estos trastornos por ser más sensible a los inhibidores de la recaptación serotoninérgicos que a los noradrenérgicos⁶⁹.

Una mayor precisión y máxima eficacia pueden derivarse de hacer coincidir el tratamiento con los grupos de síntomas, dada la heterogeneidad que existe dentro de las etiquetas diagnósticas. De hecho, existe evidencia de que los profesionales clínicos ya consideran los grupos de síntomas como más informativos que las categorías diagnósticas para la selección de la farmacoterapia^{70,71}. Por ejemplo, en una muestra de 318 pacientes, el diagnóstico de TEPT no se asoció con la prescripción de ninguna clase de medicamento específica, aunque los grupos de síntomas fueron: la prescripción de anticonvulsivos se vinculó con síntomas de evitación, la prescripción de antidepresivo con síntomas de adormecimiento, la prescripción de ansiolíticos con intrusiones, y la prescripción de estabilizador del estado de ánimo con la hiperactividad⁷¹. Asimismo, en el trastorno de pánico, los ansiolíticos se prescribieron con mayor frecuencia para los síntomas físicos de respuesta al miedo, mientras que los antidepresivos y anticonvulsivos, así como los ansiolíticos, fueron recetados para los síntomas psicológicos. Una equiparación similar de la clase de medicamento con el perfil de síntomas se observó para la agorafobia (pública frente a encierro), el TOC (limpieza, revisión), trastorno de ansiedad social (interactivo frente a rendimiento) y fobia específica (animal, situacional, sangre). Claramente, el perfil de síntomas está guiando las opciones de farmacoterapia reales de los prescriptores, y el campo de la medicina personalizada avanzaría mediante ensayos controlados aleatorizados para validar (o no) tal correspondencia del perfil de síntomas con la medicación.

El mismo argumento aplica a la psicoterapia, que se ha visto confundida por la utilización de paquetes de TCC que combinan múltiples estrategias terapéuticas (p. ej., reentrenamiento de la respiración, reestructuración cognitiva, terapia de exposición, prevención de la respuesta). Ha habido peticiones para hacer coincidir los ingredientes activos centrales de estos paquetes de terapia con perfiles de síntomas específicos (p. ej., el reentrenamiento respiratorio para la regulación de la excitación, la reestructuración cognitiva para las distorsiones cognitivas, la terapia de exposición para la evitación)^{72,73}. Esta sigue siendo un área importante de investigación futura. No obstante, es muy posible que el clínico en ejercicio ya adapte los ingredientes centrales de la TCC a las presentaciones de síntomas, de la misma manera que se observa para las farmacoterapias.

SUBTIPOS CLÍNICOS

Cada uno de los trastornos de ansiedad y relacionados se caracteriza por una heterogeneidad importante, y se han definido varios subtipos clínicos. El contenido del miedo o la ansiedad (componente cognitivo), las reacciones fisiológicas (como un ataque de pánico) y la respuesta conductual (que a menudo incluye evitación y puede incluir comportamientos de seguridad) pueden ser útiles para determinar si hay o no un subtipo clínico distintivo. Además, se ha adoptado una serie de otros enfoques para la subtipificación, incluidos los basados en edad de aparición y en síntomas comórbidos. Aquí consideramos los principales subtipos clínicos que se han planteado para los principales trastornos de ansiedad y relacionados.

En TAG es útil evaluar tanto la naturaleza de las preocupaciones como el rango de síntomas psíquicos (psicológicos) frente a somáticos (físicos). Las preocupaciones pueden enfocarse en la muerte (p. ej., alguien que no llama cuando dijo que eso significaría que estaba muerto), en la enfermedad (p. ej., “dolor de cabeza significa que tengo un tumor cerebral”), en la destrucción (p. ej., “la gotera en el techo significa que necesito un techo nuevo y, si no lo consigo a tiempo, mi casa se arruinará”), y, en ocasiones, en la indigencia (p. ej., “si le presto dinero a mi hermana, nunca dejará de pedir más y terminará arruinado”). Herramientas como el Cuestionario de Preocupación de Penn State⁵³ evalúa el alcance y el enfoque de las preocupaciones del TAG, mientras que las subescalas psíquica y somática de la Escala de Hamilton para Evaluación de la Ansiedad (HAM-A)⁷⁴ son útiles para evaluar la variedad de síntomas.

Es importante conocer la naturaleza precisa de las preocupaciones para la TCC, que puede centrarse en la reestructuración cognitiva de determinadas preocupaciones o en la exposición a ciertos tipos de miedos. En lo que respecta a la farmacoterapia, una sugerencia inicial fue que los antidepresivos tricíclicos son más útiles para los síntomas psíquicos, mientras que las benzodiazepinas son más útiles para los síntomas somáticos⁷⁵. Sin embargo, ha habido relativamente poca evidencia posterior que respalde la respuesta selectiva de los síntomas psíquicos y somáticos a diferentes farmacoterapias. Una variedad de medicamentos que son eficaces para TAG mejoran tanto los síntomas psíquicos como los somáticos⁷⁶⁻⁷⁹.

En relación con el TOC, gran cantidad de estudios publicados ha resaltado que las obsesiones y compulsiones tienden a recaer en unas pocas dimensiones sintomáticas, entre las que se incluyen el lavado, la comprobación, la simetría y el acaparamiento⁸⁰. Aunque muchos pacientes tienen síntomas que corresponden a diferentes dimensiones o experimentan una gama de síntomas de diferentes dimensiones en el curso del tiempo, hay cierta evidencia de que las dimensiones de los síntomas se asocian con características psicológicas y resultados del tratamiento específicos. En particular, es menos probable que los síntomas de acumulación respondan a los ISRS. Se necesita más trabajo para determinar si los pacientes con síntomas de acaparamiento que no responden a los ISRS pueden responder a la intensificación del tratamiento con antagonistas de la dopamina⁸¹.

La comprensión del TOC puede verificarse interrogando al paciente sobre las consecuencias de no participar en las compulsiones y la probabilidad de que las temidas consecuencias realmente ocurran. Puede ser útil preguntar al paciente si las consecuencias temidas ocurrirían a alguien más, con el fin de evaluar su proceso de pensamiento sin la influencia de su propia ansiedad por no realizar las compulsiones. La comprensión del TOC puede evaluarse formalmente con medidas como la Escala de Brown para la Evaluación de las Creencias⁸². Los pacientes con TOC con poca

percepción pueden tener menos probabilidades de acceder o responder a la farmacoterapia y psicoterapia⁸³. Tales pacientes pueden requerir intervenciones adicionales como tratamientos basados en la familia⁸⁴ y antagonistas adyuvantes de la dopamina⁸⁵.

Si los pacientes con TOC tienen tics actuales o los tuvieron, es importante determinar si las compulsiones son más parecidas a un tic (p. ej., carraspeo) o tienen como objetivo reducir la ansiedad (p. ej., lavarse las manos después de sentirse contaminado). El TOC relacionado con tics está marcado por diversas características, como aparición temprana, predominio en hombres, antecedente familiar de tics y, con más frecuencia, tener síntomas que implican responder a un impulso (o síntomas sensoriales premonitorios) o tener que sentirse “simplemente bien”. La gravedad del tic puede evaluarse formalmente con diversas métricas⁸⁶. Las compulsiones similares a tics no responden bien a la exposición y prevención de la respuesta, y pueden responder mejor a la intensificación del tratamiento con antagonistas de la dopamina⁸³.

Se ha propuesto una variedad de otros subtipos de TOC, entre ellos el TOC de inicio temprano⁸³. Aunque ese trabajo ha sido valioso para comprender mejor la heterogeneidad del TOC, no hay suficiente evidencia de tratamiento para que tal subtipificación tenga utilidad clínica.

En relación con el trastorno de pánico, se ha visto que se agrupan diferentes conjuntos de síntomas de pánico, incluyendo síntomas respiratorios, nocturnos, no temerosos, cognitivos y vestibulares³¹. La investigación de la fisiología respiratoria en el trastorno de pánico ha sido particularmente útil para avanzar el conocimiento de la neurobiología del trastorno⁸⁷. No obstante, no se dispone de evidencia sólida que indique que alguno de estos subtipos tenga una psicobiología distintiva, ni tampoco hay buena evidencia de que alguno tenga una respuesta selectiva al tratamiento⁸⁸. Sin embargo, es posible que el estudio más amplio conduzca a recomendaciones de tratamiento más específicas para los subtipos del trastorno de pánico.

El TEPT se diagnostica en el DSM-5 utilizando veinte síntomas que corresponden a cuatro subgrupos de síntomas, es decir, intrusiones (cinco síntomas), evitación (dos síntomas), alteraciones negativas en la cognición y el estado de ánimo (siete síntomas) y excitación (seis síntomas). Aunque desde hace tiempo se ha sugerido que las diferentes dimensiones de síntomas de TEPT están respaldadas por diferentes mecanismos neurobiológicos^{89,90}, al parecer hay fuertes correlaciones genéticas entre las dimensiones de síntomas de TEPT y la farmacoterapia eficaz para el TEPT reduce los síntomas en todas las dimensiones⁹¹. Como se señaló anteriormente, la prescripción de anticonvulsivos se ha vinculado con la evitación, la de antidepresivos con síntomas de adormecimiento, la de ansiolíticos con intrusiones, y la de los estabilizadores del estado de ánimo con hiperactivación⁷¹, pero es necesaria más investigación para proporcionar la base de evidencia para la toma de decisiones.

Se ha planteado la hipótesis de que existe un subtipo disociativo de TEPT, con una neurobiología distintiva⁹². Este subtipo puede caracterizarse por una sobremodulación del afecto, más que una submodulación del afecto con síntomas de reexperimentación e hiperactividad. La mayoría de los profesionales clínicos evalúan la disociación a través de los antecedentes psiquiátricos, pero puede ser útil emplear una herramienta formal como la Escala de Experiencias Disociativas (DES)⁹³. DES-II es una medida de autoinforme de 28 ítems que evalúa la frecuencia de experiencias disociativas en la vida diaria, con puntuaciones por encima de 30 consideradas elevadas⁹⁴.

Grabar las sesiones de tratamiento para revisarlas después puede ser útil en el caso de pacientes con síntomas de disociación, así

como frecuentes puestas a tierra, descansos y una progresión más lenta del contenido traumático a fin de no abrumar al paciente. Además, teniendo en cuenta la hipótesis de que la disociación se vincula con la evitación, hay evidencia de que la terapia de procesamiento cognitivo debería incluir un componente de exposición cuando hay disociación⁹⁵. El constructo de “TEPT complejo” de la CIE-11 se caracteriza por mayores niveles de trauma en la primera infancia y síntomas disociativos, pero se necesita más investigación para determinar qué intervenciones específicas mejorarían los resultados en este trastorno⁹⁶.

El DSM-IV incluyó un especificador “generalizado” para el trastorno de ansiedad social, refiriéndose a pacientes con una gama más amplia de miedos sociales. En el DSM-5, esto se ha reemplazado por un especificador de “solo actuación”, que se utiliza cuando el miedo está limitado a hablar o actuar en público. Existe la opinión de que el trastorno de ansiedad social varía de miedos únicos hasta miedos múltiples, y que los pacientes con más miedos tienen mayor gravedad y deterioro⁹⁷. Existe alguna evidencia de que los pacientes con trastorno de ansiedad social “solo de actuación” pueden responder a bloqueadores beta-adrenérgicos (como propranolol o atenolol)⁹⁸. Los ISRS, por otro lado, pueden ser útiles para pacientes con trastorno de ansiedad social más limitado o más generalizado⁹⁹. La TCC parece ser eficaz para todos los tipos de ansiedad social.

Las fobias específicas incluyen de tipo de animal (p. ej., arañas, insectos, perros), de tipo sangre-inyección-lesión (p. ej., agujas, procedimientos médicos invasivos), de tipo de entorno natural (p. ej., alturas, tormentas, agua), de tipo situacional (p. ej., aviones, ascensores, lugares cerrados) y de “otros” tipos (p. ej., evitación fóbica de situaciones que pueden provocar asfixia, vómitos o contraer una enfermedad). Las técnicas de exposición adaptadas a fobias específicas son útiles para esta gama de tipos específicos de fobias.

Las de tipo sangre-inyección-lesión, en contraste con otras fobias que dan lugar a taquicardia persistente en respuesta a señales temidas, puede caracterizarse en algunos pacientes por una respuesta difásica con un incremento inicial de la frecuencia cardíaca seguida de bradicardia vasovagal y, en algunos casos, síncope^{100,101}. Si los pacientes se desmayan con la exposición a señales, puede realizarse terapia de exposición con el paciente acostado. Puede ser útil enseñar a los pacientes una técnica de tensión muscular isométrica que puede ayudar a aumentar la presión arterial durante la exposición a las señales temidas¹⁰².

El tipo situacional de fobia específica a menudo se superpone con la agorafobia y/o el trastorno de pánico y, por tanto, generalmente requiere técnicas cognitivas además de la exposición.

GRAVEDAD

Evaluar la gravedad de los síntomas de ansiedad es un componente importante de la evaluación del paciente con trastorno de ansiedad o relacionado.

El DSM-5 incluye medidas de gravedad de los síntomas para cada uno de los trastornos de ansiedad y relacionados, y se utilizan ampliamente varias métricas de síntomas estandarizadas en la práctica clínica y la investigación. Incluyen el TAG-7³⁸ y el Cuestionario de Preocupación de Penn State⁵³ para el TAG; la Y-BOCS⁵⁴ para el TOC; la Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico⁵⁷ y la Escala de Pánico y Agorafobia⁵⁸ para el trastorno de pánico; el Inventario de Movilidad para la Agorafobia⁵⁶, y el Cuestionario de Pánico y Fobia de Albany-Agorafobia⁵⁵ para la agorafobia; la

Tabla 2 Instrumentos para evaluar la gravedad de la ansiedad y trastornos relacionados

Agorafobia	
Cuestionario de Pánico y Fobia de Albany-Agorafobia ⁵⁵	Número de ítems: 27 Escala: 0-8 Subescalas: 9
Inventario de Movilidad para la Agorafobia ⁵⁶	Número de ítems: 26 Escala: 0-5
Medición de la gravedad según el DSM-5 ^{44,47}	Número de ítems: 10 Escala: 0-4
Trastorno de ansiedad generalizada	
Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (TAG-7) ³⁸	Número de ítems: 7 Escala: 0-3
Cuestionario de Preocupación de Penn State ⁵³	Número de ítems: 16 Escala: 1-5
Medida de gravedad del DSM-5 ^{44,46}	Número de ítems: 10 Escala: 0-4
Trastorno obsesivo-compulsivo	
Escala Obsesivo-Compulsiva de Yale-Brown (Y-BOCS) ⁵⁴	Número de ítems: 10 Escala: 0-4 Subescalas: 2
Medida de gravedad según el DSM-5 ^{44,48}	Número de ítems: 10 Escala: 0-4
Trastorno de pánico	
Escala de Gravedad del Trastorno de Pánico ⁵⁷	Número de ítems: 7 Escala: 0-4
Escala de Pánico y Agorafobia ⁵⁸	Número de ítems: 13 Escala: 0-4
Medida de gravedad del DSM-5 ^{44,47}	Número de ítems: 10 Escala: 0-4
Trastorno de estrés postraumático (TEPT)	
Lista de Verificación del TEPT para el DSM-5 (PCL-5) ⁵⁹	Número de ítems: 20 Escala: 1-5 Subescalas: 4
Escala de TEPT Administrada por el Profesional Clínico para el DSM-5 (CAPS-5) ⁶⁰	Número de ítems: 30 Escala: 1-5 (frecuencia) Escala 1-5 (intensidad) Subescalas: 4
Medida de gravedad del DSM-5 ^{44,50}	Número de ítems: 10 Escala: 0-4
Fobias específicas	
Esquema de Evaluación del Miedo ⁶³	Número de ítems: 51 Escala: 0-6
Medida de gravedad del DSM-5 ⁴⁴	Número de ítems: 10 Escala: 0-4
Trastorno de ansiedad social	
Fobia Social e Inventario de Ansiedad ⁶¹	Número de ítems: 45 Escala: 0-6
Escala de Ansiedad Social de Liebowitz ⁶²	Número de ítems: 24 Escala: 0-3
Medida de gravedad del DSM-5 ^{44,52}	Número de ítems: 10 Escala: 0-4

PCL-5⁵⁹ y la CAPS-5⁶⁰ para el TEPT; el Programa de Encuestas del Miedo⁶³ para las fobias específicas; y el Inventario de Fobia Social y Ansiedad⁶¹ y la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz⁶² para la fobia social (Tabla 2).

La medición de la gravedad de los síntomas en la ansiedad es útil por diversos motivos. En primer lugar, considerar el espectro completo de la gravedad de los síntomas es relevante para los modelos de atención escalonada de la prestación del tratamiento. La atención gradual estratificada ofrece tratamientos menos intensivos (p. ej., terapias digitales) para aquellos con síntomas de menor gravedad, mientras que a aquellos con síntomas de mayor gravedad se les ofrecen tratamientos más intensivos¹⁰³⁻¹⁰⁵. Pueden necesitarse enfoques intensivos, como las visitas a domicilio o el ingreso hospitalario, para la agorafobia cuando los pacientes no pueden salir de sus casas, para los pacientes con TOC cuando los rituales hacen que sus casas sean inseguras o dificultan las citas en la clínica, o cuando sufren auto-negligencia grave como resultado de sus síntomas, o para el paciente con TEPT que tiene síntomas tan graves que no puede acudir a las sesiones de tratamiento ambulatorio.

En segundo lugar, la incorporación de medidas de gravedad de los síntomas en las visitas de tratamiento ayuda a guiar tanto al clínico como al paciente, permitiéndoles responder al empeoramiento de los síntomas y reforzar positivamente los beneficios del tratamiento^{106,107}. Se han implementado enfoques prácticos para la atención basada en la medición de la ansiedad tanto en adultos como en niños, y esto promete contribuir a mejorar la atención personalizada y la optimización de los resultados clínicos^{108,109}.

En tercer lugar, las pautas para el tratamiento clínico de la ansiedad y trastornos relacionados pueden recomendar la elección del tratamiento en función de la gravedad de los síntomas. Esto es consistente con el punto señalado anteriormente de que los síntomas leves pueden responder a tratamientos menos intensivos, mientras que los síntomas más graves pueden requerir tratamientos más intensivos, incluido el uso de más de una modalidad de tratamiento.

En el TAG, la gravedad de los síntomas puede evaluarse de manera fiable mediante el TAG-7 (evaluado por el paciente) y la HAM-A (evaluada por el observador). En el caso del TAG-7, los puntos de corte de 5, 10 y 15 se pueden interpretar como niveles leves, moderados y graves de ansiedad: puntuaciones crecientes en la escala están fuertemente relacionadas con el empeoramiento del deterioro funcional y un mayor número de días de incapacidad³⁹. Con la HAM-A, las puntuaciones de 9, 15 y 24 pueden interpretarse como los límites inferiores de borderline, leve y moderado, respectivamente¹¹⁰. La gravedad creciente de los síntomas en la HAM-A está linealmente relacionada con el aumento del deterioro funcional en los tres dominios de la Escala de Discapacidad de Sheehan (véase adelante)¹¹¹.

La guía NICE sobre el manejo de pacientes con TAG sugiere que, si los síntomas son leves, inicialmente se debe realizar un período de vigilancia activa, ya que los síntomas a menudo se resolverán sin necesidad de intervención. Si los síntomas no se han resuelto después de un período de vigilancia activa, se debe ofrecer una intervención psicológica de baja intensidad (esencialmente enfoques de autoayuda o psicoeducativos). En presencia de un deterioro funcional marcado, o cuando los síntomas no se hayan resuelto con intervenciones psicológicas de baja intensidad, se debe ofrecer una intervención psicológica de alta intensidad (TCC o relajación aplicada) o medicación (habitualmente un ISRS), según los deseos de la persona¹¹².

En el TOC, la gravedad de los síntomas se puede evaluar con Y-BOCS: en adultos, puntuaciones de 14, 26 y 35 pueden indicar los límites inferiores de intensidad moderada, moderada-grave y grave de los síntomas, respectivamente¹¹³. La gravedad creciente de los síntomas por lo general se asocia con niveles crecientes de discapacidad. La gravedad de los síntomas es uno de varios factores clínicos importantes que se deben tener en cuenta al analizar las

opciones de tratamiento y la secuenciación con los pacientes con TOC⁶⁹. Algunas pautas indican que la gravedad es relevante para seleccionar entre farmacoterapia y psicoterapia (p. ej., en el caso de la psicoterapia se utiliza una primera línea de intervención en el TOC leve, y se utiliza farmacoterapia cuando los pacientes no pueden someterse a TCC)¹¹⁴, pero otras pautas indican que la farmacoterapia y la psicoterapia se pueden utilizar independientemente del nivel de gravedad de los síntomas en el TOC⁶⁹.

En el TEPT, la evaluación de la gravedad de los síntomas puede ser difícil, pues una evaluación integral requiere indagaciones sistemáticas sobre múltiples síntomas en diferentes dominios. La medida de gravedad de los síntomas más utilizada es CAPS-5⁶⁰, que abarca 30 ítems que evalúan la gravedad de los síntomas durante la semana anterior. Los pacientes con TEPT con síntomas graves pueden tener más dificultad para tolerar la TCC. Sin embargo, los programas ambulatorios intensivos en los que se atiende diariamente a pacientes con TEPT pueden aumentar las tasas de retención a más del 90%^{115,116}, con disminuciones asociadas tanto en los síntomas de TEPT como en los pensamientos suicidas¹¹⁷.

NEUROCOGNICIÓN

La neurocognición representa uno de los mecanismos clave por los que los cambios en la estructura y función del cerebro finalmente dan lugar a signos y síntomas clínicos. Al estar más cerca del sustrato biológico putativo y ser medibles con pruebas objetivas, los marcadores neurocognitivos pueden ser más fiables, consistentes y duraderos que los síntomas expresados de manera variable de un trastorno¹¹⁸⁻¹²⁰. Las pruebas neurocognitivas en pacientes con TOC y trastornos relacionados, por ejemplo, se han utilizado para caracterizar anomalías de los circuitos fronto-estriales en comparación con controles¹²¹, así como para identificar subtipos putativos con diferente estructura, función y conectividad cerebral¹²².

La evaluación clínica de la neurocognición en la ansiedad y trastornos relacionados se ha visto impulsada por el desarrollo de tareas neurocognitivas más fiables con la especificidad y sensibilidad adecuadas para los dominios de relevancia para estos trastornos, así como por los avances tecnológicos, como la entrega mediante el uso de baterías informáticas que son relativamente económicas y fáciles de aplicar con escasa carga para los pacientes o el personal. Estas pruebas pueden respaldar la evaluación y el diagnóstico, y también pueden utilizarse para controlar el impacto del tratamiento (aunque algunas disfunciones neurocognitivas no parecen modificarse cuando los síntomas responden a la intervención, lo que representa potenciales marcadores de vulnerabilidad que también ocurren en familiares de primer grado asintomáticos de estos pacientes)^{8,123}.

Las evaluaciones cognitivas se utilizan más comúnmente en el TOC que en otros trastornos de ansiedad y relacionados. En una revisión sistemática y metaanálisis de posibles biomarcadores de TOC, solo las medidas cognitivas mostraron evidencia de apoyo convincente o altamente sugestiva (evidencia de clase 1 o 2)¹²⁴. Por otra parte, la evaluación utilizando herramientas estandarizadas de autoinforme como el Instrumento de Evaluación Cognitiva de Obsesiones y Compulsiones (CAIOC-13)¹²⁵, una escala de 13 ítems, muestra una amplia gama de déficits funcionales en el TOC que derivan de dificultades cognitivas que interfieren con muchos aspectos de la vida diaria. Como estos déficits se pasan por alto fácilmente, una encuesta reciente de expertos recomendó una evaluación cognitivo-funcional sistemática utilizando escalas como CAIOC-13 en la evaluación clínica de pacientes con TOC¹²⁶.

En el futuro, se espera que se puedan utilizar pruebas neurocognitivas para detectar casos de ansiedad y trastornos relacionados incluso antes de la aparición de los síntomas¹²⁶, y para predecir la respuesta al tratamiento *a priori*, con el fin de mejorar los resultados generales¹²⁴. La evaluación de la inflexibilidad cognitiva probablemente tiene particular utilidad para predecir los resultados del tratamiento en el TOC. Sin embargo, la evidencia confirmatoria sigue siendo muy preliminar, con solo unos pocos estudios pequeños de TOC que muestran una respuesta general o diferencial a la farmacoterapia o la TCC dependiendo del grado de flexibilidad cognitiva en las tareas de cambio de serie¹²⁷.

FUNCIONAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA

La evaluación del funcionamiento y de la calidad de vida en pacientes con ansiedad y trastornos relacionados es importante por varios de los motivos descritos en la sección anterior sobre la gravedad de los síntomas. En primer lugar, el impacto del trastorno sobre estos dominios ayuda a determinar si se va a aplicar el tratamiento ambulatorio estándar, o se requieren enfoques más intensivos. En segundo lugar, la evaluación del funcionamiento y la calidad de vida es parte de la atención basada en la medición; hay evidencia sólida de que el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados mejora estos dominios¹²⁸. En tercer lugar, las pautas para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados pueden basarse en parte en el grado de deterioro funcional. Aunque la gravedad de los síntomas, la alteración funcional y la calidad de vida demuestran correlaciones significativas, es importante señalar que en cualquier paciente en particular pueden no estar completamente alineadas y, por consiguiente, cada constructo debe evaluarse de forma independiente^{129,130}.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la calidad de vida es la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida en el contexto cultural y del sistema de valores en que vive y en relación con sus metas, expectativas e inquietudes. En consecuencia, la evaluación de la calidad de vida puede distinguirse de la medición de la alteración funcional y la discapacidad relacionada con los síntomas por su enfoque en la experiencia subjetiva de satisfacción con el funcionamiento actual y el sentido que comporta de bienestar general.

La evaluación de la calidad de vida en condiciones ideales debería abarcar medidas tanto genéricas como específicas, para maximizar la sensibilidad y la generalización. Sin embargo, los estudios sobre trastornos de ansiedad, TEPT y TOC han utilizado en gran medida instrumentos genéricos. Los utilizados con mayor frecuencia han sido la Escala de Discapacidad de Sheehan¹³¹, el Cuestionario de Disfrute y Satisfacción con la Calidad de Vida (Q-LES-Q)¹³² y el Formulario Breve de 36 ítems (SF-36) de Evaluación de la Salud del Estudio de Resultados Médicos¹³³, junto con el EuroQoL (EQ-5D)¹³⁴ y el Inventario de Calidad de Vida (QOLI)¹³⁵. Las escalas para trastornos específicos incluyen la CAIOC-13¹²⁵ para TOC y la Evaluación de Salud de 12 ítems de Veterans Rand (VR-12) para TEPT¹³⁶.

Algunas guías clínicas para el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados se han enfocado en la alteración funcional. En las guías NICE para TOC, por ejemplo, se recomienda el tratamiento psicológico de baja intensidad para pacientes con alteración funcional leve (o cuando el paciente prefiere este tipo de tratamiento), mientras que los ISRS o la TCC más intensiva se recomiendan en caso de alteración funcional moderada¹³⁷.

RASGOS DE LA PERSONALIDAD

Entre los rasgos “clásicos” del modelo de cinco factores (Cinco Grandes, *Big Five*) de la personalidad, se ha demostrado que el neuroticismo –que se refiere a la emocionalidad negativa, o tendencia persistente a experimentar fácilmente emociones negativas fuertes– es el factor con una asociación más sólida a la ansiedad¹³⁸. El neuroticismo se ha vinculado con síntomas crecientes de ansiedad general, así como síntomas de TOC, trastorno de pánico, fobias, TEPT y trastorno de ansiedad social. De acuerdo con el modelo tripartito de Clark y Watson¹³⁹, el neuroticismo es un factor de riesgo central compartido por los trastornos de ansiedad y depresivos, con el componente añadido de que la excitabilidad ansiosa es más específica de los trastornos de ansiedad, y la anhedonia es más característica de la depresión¹⁴⁰.

En un contexto clínico, entender el grado y antecedentes del paciente de emocionalidad negativa como factor de vulnerabilidad podría ayudar a contextualizar la aparición inicial y mantenimiento de los síntomas de ansiedad. Si el neuroticismo está afectando el afrontamiento y el funcionamiento actuales, por ejemplo exacerbando la ansiedad y la angustia relacionada, sus niveles pueden reducirse mediante terapias psicológicas basadas en enfoques de aceptación y cognitivo-conductuales que se dirigen específicamente a las respuestas a emociones negativas¹⁴¹.

Otro rasgo de personalidad de los Cinco Grandes, la extraversión –que designa la sociabilidad y tendencia a obtener energía de la interacción con otros– tiene relevancia clínica para comprender determinados trastornos de ansiedad, como la agorafobia, fobia específica y trastornos de ansiedad social¹³⁸. Se ha visto que la ansiedad social se correlaciona genéticamente con una extraversión reducida, pero no con el neuroticismo¹⁴². El conocimiento del nivel de extraversión de un paciente podría ser particularmente beneficioso para informar sobre el tratamiento de la ansiedad social, por ejemplo al seleccionar una jerarquía de exposiciones sociales.

Los pacientes con ansiedad generalizada tienden a presentar niveles de conciencia más altos que la media¹⁴³, otro rasgo de personalidad de los Cinco Grandes. Un alto grado de conciencia puede aumentar tanto las oportunidades como las dificultades de adherencia al tratamiento en el curso de la psicoterapia por un trastorno de ansiedad o relacionado: puede dar lugar a niveles más altos de terminación de las tareas terapéuticas, pero también más preocupación en torno a las prácticas o tareas asignadas. En el último caso, el razonamiento clínico sugiere que puede ser útil la discusión explícita sobre expectativas realistas y la normalización del progreso incremental. Niveles elevados de escrupulosidad también pueden indicar la posibilidad de un trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo subyacente, y el valor potencial de los tratamientos desarrollados para este trastorno¹⁴⁴.

Algunos estudios han indicado que los Cinco Grandes rasgos de la personalidad se consideran mejor combinados cuando se trata de entender la ansiedad, ya que los niveles más altos de extraversión y conciencia están relacionados con menor riesgo de trastornos de ansiedad en individuos con elevado neuroticismo¹⁴⁵. En consonancia con esto, mayores niveles de conciencia se han vinculado con una recuperación más rápida de la información emocional negativa en adultos¹⁴⁶, tal vez amortiguando los efectos del neuroticismo.

En consecuencia, un profesional clínico puede considerar cuándo un paciente con ansiedad no encaja en los múltiples dominios de la personalidad. Si un paciente muestra elevado neuroticismo pero baja conciencia, puede estar en riesgo particular de dificultades para regular las emociones y, por tanto, se beneficiará

de estrategias complementarias para mejorar la regulación emocional, como las derivadas de la terapia conductual dialéctica. En cambio, un paciente con elevado neuroticismo pero también elevada extraversión y conciencia puede beneficiarse de estrategias estandarizadas como la reestructuración o la exposición cognitiva. Sin embargo, se necesita más investigación para establecer si las recomendaciones de tratamiento pueden guiarse mediante la evaluación de los Cinco Grandes rasgos.

En lo que respecta a cómo un profesional clínico debe evaluar los rasgos de la personalidad en un paciente ansioso, la evaluación de los Cinco Grandes rasgos ha sido objeto de mayor atención, y se dispone de varias escalas validadas, como el Inventario de Personalidad NEO-3¹⁴⁷ y el Inventario de los Cinco Grandes-2¹⁴⁸. No obstante, dado que estas escalas son relativamente largas, a los profesionales clínicos puede resultarles útil seleccionar los subdominios más relevantes—como el neuroticismo— para la evaluación, o utilizar escalas breves de rasgos de la personalidad (p. ej., la Medida de Personalidad de Diez-Ítems¹⁴⁹) con compensaciones de precisión y fiabilidad. Al evaluar la personalidad, los clínicos deben tener presente las potenciales influencias bidireccionales entre los rasgos de personalidad declarados y los resultados de ansiedad, pues la presencia de un trastorno de ansiedad o relacionado puede repercutir en la experiencia y notificación del neuroticismo en el curso del tiempo¹⁵⁰.

Es importante que cada uno de los Cinco Grandes rasgos de la personalidad consta de “facetas” que podrían resultar útiles para entender el desarrollo y mantenimiento de los síntomas en pacientes con ansiedad. Por ejemplo, los esfuerzos recientes para sondear facetas de la personalidad en el neuroticismo han identificado cinco subdominios potenciales, que incluyen ansiedad, depresión, tendencia a la ira, manifestaciones somáticas y envidia¹⁵¹. La evaluación matizada de las facetas de la personalidad puede apuntar a objetivos de intervención específicos que podrían ser productivos en el curso de la psicoterapia, como abordar los problemas somáticos con estrategias psicósomáticas o la sensibilidad a la ansiedad con técnicas cognitivo-conductuales.

Finalmente, los rasgos de la personalidad pueden manifestarse en forma de trastornos de la personalidad como se describe en el DSM-5. En particular, los trastornos de la personalidad del Grupo C pueden estar sobrerrepresentados en pacientes con trastornos de ansiedad; estos incluyen trastorno evasivo de la personalidad (caracterizado por inhibición social y sensibilidad al rechazo); trastorno de personalidad dependiente (caracterizado por ansiedad de separación y conducta pasiva); y trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (caracterizado por una fuerte necesidad de orden y control). Los trastornos de personalidad del Grupo C que coexisten con la ansiedad y trastornos relacionados pueden complicar el tratamiento, por ejemplo, al interferir con el compromiso con el tratamiento en el caso de personalidad evasiva o por llevar a una dependencia excesiva en el caso de personalidad dependiente. Estos trastornos de la personalidad pueden evaluarse utilizando el Inventario de la Personalidad para el DSM-5 (PID-5)¹⁵².

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS PRECEDENTES Y CONCOMITANTES

Muchas personas que padecen trastorno de ansiedad o relacionado experimentarán un trastorno psiquiátrico concomitante durante su vida¹⁵³. Los trastornos de ansiedad son relativamente centrales en el dominio multidimensional de la psicopatología¹⁵⁴,

y se han notificado consistentemente altos niveles de comorbilidad entre estos trastornos y otros trastornos mentales, en especial con la depresión. Como se señaló anteriormente, algunos consideran los trastornos de ansiedad y depresivos como expresiones de una psicopatología internalizante común, que pueden dividirse además en trastornos por miedo (p. ej., pánico, fobia) y angustia (p. ej., TAG, TEPT, depresión)¹⁵⁵.

Algunos autores han expresado su preocupación sobre que la comorbilidad pueda ser un artefacto de nuestros actuales sistemas diagnósticos¹⁵⁶, considerándose mejor como un reflejo de la gravedad y/o magnitud del problema subyacente, más que la co-ocurrencia de entidades clínicas diferentes. Tal perspectiva puede resaltar la importancia de medir constructos transdiagnósticos como el neuroticismo, según se señaló anteriormente. Notablemente, en el DSM-5, la presencia de ataques de pánico ahora se identifica como un especificador genérico (p. ej., ansiedad social con o sin ataques de pánico), y puede ser útil para señalar la gravedad a través de diferentes trastornos.

La edad media de aparición de los trastornos de ansiedad es anterior a la de muchos otros trastornos psiquiátricos, lo que conduce a la cuestión de hasta qué punto los trastornos de ansiedad son antecedentes de trastornos concomitantes. En las Encuestas de Salud Mental Mundial, se observó una edad media de inicio muy precoz (7-14 años) para la ansiedad de separación y la fobia específica, mientras que el TAG, trastorno de pánico y TEPT tuvieron una edad de inicio muy posterior (24-50 años de edad). Aun así, en la mayoría de pares de comorbilidad, los trastornos de ansiedad son concomitantes o antecedentes de otro trastorno. El patrón más claro se observa en relación con las fobias específicas: en un 75% de pares de comorbilidad, la fobia específica es un antecedente¹⁵³. Desde esta perspectiva, el reconocimiento y el tratamiento precoz de los trastornos de ansiedad pueden ser claves para prevenir la morbilidad psiquiátrica subsiguiente¹⁵⁷. Se necesita más investigación para determinar si el tratamiento de fobias específicas, un marcador particularmente importante de la psicopatología internalizante, previene la aparición de trastornos psiquiátricos posteriores¹⁵⁸.

Se pueden utilizar varias entrevistas diagnósticas para evaluar la comorbilidad. La SCID-5 es útil, pero su administración requiere alrededor de 90 minutos y exige considerable preparación. La MINI es más rápida de realizar, pero tiene la desventaja de que está completamente estructurada. El DSM-5 incluye medidas de síntomas “transversales” que pueden ser útiles para detectar una variedad de trastornos comórbidos. El Cuestionario de Detección Diagnóstica Psiquiátrica (PDSQ)¹⁵⁹ cubre múltiples trastornos psiquiátricos, incluidos trastornos afectivos, de ansiedad, de abuso de sustancias, de la conducta alimentaria y somatomorfos.

En individuos con un trastorno de ansiedad o relacionado, es clave identificar otros trastornos psiquiátricos para personalizar el tratamiento. Si se considera que los dos trastornos son independientes, entonces probablemente ambos requieren tratamientos específicos. Si son interdependientes, entran en juego cinco modelos principales⁶.

En primer lugar, un modelo secuencial: por ejemplo, en un paciente con trastorno de ansiedad social y trastorno por consumo de sustancias, estabilizar el trastorno por consumo de sustancias puede ser la prioridad antes de abordar el trastorno de ansiedad. En segundo lugar, un modelo de ponderación jerárquica (un solo tratamiento puede abordar un factor subyacente como el neuroticismo, y de esta manera mejorar los trastornos comórbidos): por ejemplo, un ISRS y/o la TCC pueden ser beneficiosos para los

estados de ansiedad y depresión comórbidos. En tercer lugar, un modelo ponderado de gravedad (el tratamiento de un trastorno de ansiedad primario podría corregir cualquier trastorno secundario o sus consecuencias): por ejemplo, si los ataques de pánico derivan en agorafobia, entonces el abordaje de los ataques de pánico puede ser el primer paso para tratar la agorafobia. En cuarto lugar, un modelo “de derivación motivacional”: por ejemplo, un individuo con trastorno límite de la personalidad que deriva en ansiedad grave puede no estar motivado para someterse a psicoterapia, puede estar dispuesto a tomar medicación para la ansiedad, lo que también puede tener un efecto positivo sobre los rasgos de personalidad impulsiva. En quinto lugar, un modelo de gestión del riesgo: por ejemplo, si un individuo con TEPT ha desarrollado un trastorno por consumo de sustancias y está manifestando agresividad intensa, entonces la hospitalización y otras estrategias relevantes enfocadas a la seguridad del paciente y su familia pueden ser una prioridad inmediata.

Aunque existe una base sustancial de evidencia sobre el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados, y una base de evidencia creciente sobre el tratamiento de pacientes con comorbilidad, cualquier paciente específico requiere asesoramiento individualizado, ponderación de los posibles modelos causales, y criterio clínico para abordarlos de manera óptima.

COMORBILIDADES FÍSICAS

Los trastornos de ansiedad y relacionados pueden surgir como consecuencia de un trastorno físico, anteceder a un trastorno físico o ser un fenómeno concomitante.

Una amplia gama de trastornos físicos puede provocar o exacerbar síntomas de ansiedad, con cierta evidencia de especificidad entre los trastornos de ansiedad y relacionados. En consecuencia, por ejemplo, hay importantes asociaciones causales entre trastornos respiratorios y el trastorno de pánico⁸⁷, y se ha sugerido (aunque también discutido) que existen vínculos causales entre el trastorno de pánico y una gama de trastornos físicos, como el prolapso de la válvula mitral¹⁶⁰ y la hipermovilidad articular¹⁶¹. Además, se ha prestado especial atención al papel causal de la lesión cerebral traumática en el TEPT¹⁶², y al papel causal de algunas infecciones en el TOC¹⁶³.

La mayoría de los estudios sobre comorbilidad física de los trastornos de ansiedad se enfocan en las enfermedades cardiovasculares. Un metaanálisis mostró que personas con un diagnóstico de trastorno de ansiedad en el curso de la vida tienen un incremento del 60% en el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares¹⁶⁴. Notablemente, el riesgo de un trastorno de ansiedad aumenta sustancialmente después de una enfermedad aguda, por ejemplo, un infarto agudo de miocardio. La percepción del episodio de enfermedad puede desempeñar un papel importante, pues el infarto de miocardio “silente” (en el que la persona no es consciente del problema cardíaco¹⁶⁵) no va seguido de un aumento del riesgo de trastornos de ansiedad, al contrario que el infarto manifiesto. La ansiedad posterior al infarto de miocardio se relaciona a su vez con consecuencias cardiovasculares negativas¹⁶⁶.

Pese a la considerable atención centrada en la asociación entre trastornos de ansiedad y enfermedades cardiovasculares, aún no se ha demostrado la causalidad en esta asociación. Tal vez incluso más importante, la asociación no es específica, pues los trastornos de ansiedad se relacionan con toda una gama de trastornos físicos, con *hazard ratios* del orden de 1,17-1,73 para diez grupos de trastornos

y entre 1,13 y 2,40 para los trastornos individuales¹⁶⁷. La fuerza de la asociación de los trastornos de ansiedad con enfermedad cardiovascular se encuentra apenas en la mitad de este rango. En otras palabras, el enfoque sobre-específico sobre la comorbilidad de los trastornos de ansiedad con la enfermedad cardiovascular no está justificado, y debe ampliarse la atención a otros trastornos físicos.

Dada la falta de especificidad en las asociaciones de trastornos de ansiedad con enfermedades físicas, resaltamos la importancia de la detección sistemática y la evaluación de los trastornos físicos en todos los pacientes con trastornos de ansiedad y relacionados, y de prestar especial atención a la posibilidad de que los trastornos físicos juegan una función causal en la ansiedad y trastornos relacionados, en particular en pacientes con cuadros clínicos inusuales o rebeldes¹⁶⁸. Se han proporcionado recomendaciones más específicas respecto a la evaluación de trastornos físicos en caso de depresión, que a menudo se presenta simultáneamente con ansiedad y trastornos relacionados⁶. Estas recomendaciones son consistentes con un énfasis general en la integración de la salud mental con la atención de enfermedades no transmisibles, incluyendo la identificación y tratamiento de factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la dieta malsana, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol^{169,170}.

Los clínicos deben considerar cómo los síntomas de ansiedad específicos de un paciente pueden afectar las interfaces con los ámbitos de asistencia sanitaria física. Por ejemplo, la ansiedad podría ocasionar que los pacientes no busquen ayuda para sus síntomas de salud física, o dificultarles acudir a las consultas médicas. Por otra parte, determinadas preocupaciones de ansiedad (p. ej., ansiedad por la salud) puede conducir a que se acuda repetidamente a ámbitos médicos particulares en los que la sobre-investigación puede reforzar las preocupaciones relacionadas con la ansiedad subyacente. En estas circunstancias, pueden ser adecuadas medidas como el Inventario Breve de Ansiedad por la Salud¹⁷¹ y tratamientos que específicamente se enfocan a la ansiedad por la salud¹⁷².

Cuando se sospecha que el síndrome neuropsiquiátrico pediátrico de inicio agudo (PANS) es la causa de los síntomas de TOC, se requiere una evaluación psiquiátrica y física exhaustiva¹⁶³, y pueden considerarse inmunoterapias específicas además de los tratamientos de TOC estándar¹⁷³. Dadas las altas tasas de co-ocurrencia de TEPT y lesión traumática cerebral, puede recomendarse la detección sistemática de este trastorno en pacientes con TEPT: aumentan las publicaciones que demuestran que los tratamientos existentes para TEPT son eficaces en esta población¹⁷⁴, pero puede ser adecuado el abordaje adicional de los síntomas de traumatismo cerebral. Evaluar y tratar la apnea obstructiva del sueño puede mejorar el tratamiento del TEPT.

En general, la presencia de comorbilidades físicas requiere abordar el tratamiento específico. Este puede incluir intervenciones enfocadas en determinadas enfermedades, así como en estilos de vida saludables. Notablemente, aumenta la evidencia de que mantener una actividad física protege contra los síntomas y trastornos de ansiedad¹⁷⁵. No obstante, sigue siendo preliminar la evidencia sobre la eficacia del ejercicio aeróbico —así como la gama de enfoques de medicina complementaria y alternativa— en el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados^{176,177}.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Se sabe que la ansiedad y trastornos relacionados afectan a familias, y el agrupamiento de trastornos de ansiedad en individuos

emparentados, que van desde el TAG hasta el TOC, las fobias y el trastorno de pánico, está bien documentada en muestras clínicas y poblacionales¹⁷⁸.

El conocimiento de los antecedentes familiares -cuando sea posible incluir a los familiares específicos afectados, su relación con el paciente, la edad de inicio y la evolución del trastorno- puede aportar información al clínico para la comprensión del trastorno actual del paciente y ayudar al paciente a contextualizar sus dificultades actuales y pasadas con la ansiedad.

Datos metaanalíticos indican que tener un pariente de primer grado con algún trastorno de ansiedad puede incrementar de cuatro a seis veces las probabilidades de que una persona desarrolle un trastorno de ansiedad. Asimismo, este riesgo puede estar elevado de forma similar independientemente de si el familiar de primer grado es un padre, hermano o hijo, lo que sugiere que indagar sistemáticamente sobre diversos miembros de la familia puede ser más informativo. Esta agregación familiar de la ansiedad clínica se ha atribuido en gran medida a factores genéticos, y estudios en gemelos indican la heredabilidad de los trastornos de ansiedad en un orden del 30% al 40%¹⁷⁸.

Algunos estudios han sugerido patrones específicos del trastorno de transmisión familiar, en que un antecedente familiar de un trastorno de ansiedad o relacionado específico se vincula fuertemente con un mayor riesgo del mismo trastorno más que con otros trastornos de ansiedad o psicopatología más generales. Cuando sea relevante, la especificidad de este trastorno puede ser informativa para hacer un diagnóstico diferencial de los trastornos de ansiedad, dado que el antecedente comunicado de múltiples familiares con un determinado trastorno puede apuntar a considerar un diagnóstico similar. Se ha demostrado esta especificidad para el TOC, el trastorno de pánico, de ansiedad social y en algunos casos de TAG¹⁷⁹.

Obtener los antecedentes familiares de los propios pacientes adultos es el enfoque más directo, pero tal información también se puede obtener de miembros de la familia si están disponibles. La investigación que compara entrevistas directas con miembros de la familia ha indicado un acuerdo satisfactorio entre los informantes. Los datos sugieren que, cuando los individuos asumen positivamente un antecedente familiar de un trastorno de ansiedad o relacionado en uno o más de sus parientes, esta información puede considerarse fiable; sin embargo, los profesionales clínicos deben tener presente que es posible que los individuos no sean conscientes de trastornos de ansiedad y otros trastornos psiquiátricos en sus familiares, y la notificación puede estar sesgada por varias características del paciente¹⁸⁰.

Se ha recomendado contactar con múltiples informantes para una precisión óptima, pero esto puede ser difícil en los contextos clínicos estándar. Las herramientas de detección relativamente breves para los antecedentes psiquiátricos, como la Evaluación de Antecedentes Familiares¹⁸¹, se han diseñado para que se tarde de 5 a 20 minutos y pueden ser más factibles.

Es importante destacar que un antecedente familiar positivo no solo se ha asociado con el desarrollo de un trastorno de ansiedad o relacionado a lo largo de la vida, sino también con resultados clínicos significativos. Por ejemplo, en un estudio prospectivo de cohortes se mostró que los antecedentes familiares de un trastorno de ansiedad, definido como la proporción ponderada de familiares de primer y segundo grado con antecedente positivo de cualquier trastorno, se relacionó con una mayor recurrencia de ansiedad y peor funcionamiento, así como una mayor utilización de servicios en edad adulta¹⁸². En consecuencia, la evaluación de los antece-

denes familiares puede informar sobre el pronóstico y orientar la formulación de los planes de seguimiento del tratamiento.

Si se identifica un antecedente familiar de un trastorno de ansiedad o relacionado, parecería apropiado determinar si algún medicamento específico ha sido útil en el familiar afectado. Sin embargo, hasta el momento hay escasa evidencia de una alta concordancia de la respuesta a la medicación en miembros de la misma familia. Un antecedente familiar de tics puede indicar el valor potencial del aumento del tratamiento con antagonistas de la dopamina en el TOC, pero se necesita más investigación para validar esta recomendación clínica.

EXPOSICIONES TEMPRANAS A FACTORES AMBIENTALES

Se ha analizado una amplia gama de exposiciones tempranas a factores ambientales en relación con la ansiedad y trastornos relacionados. Estas consisten en complicaciones perinatales, época de nacimiento, posición socioeconómica, prácticas de crianza parentales, infecciones y lesión traumática cerebral. Los estudios se han caracterizado por limitaciones metodológicas y las conclusiones siguen siendo provisionales¹⁸³⁻¹⁸⁵. No obstante, se deben evaluar específicamente varias exposiciones ambientales tempranas, ya que pueden influir en la planificación del tratamiento.

En primer lugar, cada vez hay más evidencia que indica que el inicio agudo de síntomas obsesivo-compulsivos en la infancia a veces puede deberse a infecciones estreptocócicas (es decir, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes asociados con infecciones estreptocócicas, PANDAS) o con una amplia gama de otras agresiones (es decir, PANS). Como se señaló anteriormente, cuando se sospecha PANS, se requiere una evaluación psiquiátrica y física integral¹⁶³, y puede considerarse la posibilidad de aumentar los tratamientos estándar con inmunoterapias específicas¹⁷³.

En segundo lugar, una base de evidencia creciente respalda una asociación entre la adversidad en la primera infancia y la ansiedad y trastornos relacionados posteriores. Son ejemplos el abuso físico y sexual^{186,187}, la separación de los padres¹⁸⁸ y el maltrato emocional¹⁸⁹. Más adversidades importantes en la infancia y la adolescencia predijeron la aparición posterior de trastornos de ansiedad en los años siguientes en una muestra de adolescentes tardíos¹⁹⁰. Datos de las Encuestas de Salud Mental Mundial indican que la erradicación de las adversidades en la infancia conduciría a una reducción del 31% en los trastornos de ansiedad¹⁹¹. Se sigue explorando una serie de interrogantes en la literatura, incluidos las asociaciones de diferentes tipos de adversidad temprana con la ansiedad, el momento en que se produce la adversidad temprana, los mediadores causales entre tal adversidad y la ansiedad posterior, y asociaciones de adversidad temprana con diferentes características de la ansiedad.

Dada la importancia de esta asociación, evaluar los antecedentes de adversidad en la infancia debe ser parte de una evaluación integral de pacientes con un trastorno de ansiedad o relacionado. Como se comentó en relación con la depresión, es necesario tener en cuenta una serie de cuestiones clave al evaluar la adversidad temprana en un paciente con ansiedad⁶. En primer lugar, los informes de adversidad son en gran medida subjetivos, y existe la posibilidad de sesgo de recuerdo. En segundo lugar, es importante explorar no solo los eventos que ocurrieron, sino también aspectos clave de la experiencia subjetiva y el significado asignado. En tercer lugar, la personalidad y los antecedentes socioculturales pueden influir tanto en la experiencia como en los informes de adversidades tempranas.

Obtener un antecedente de adversidad en la infancia que también incluya un enfoque en el afrontamiento y la resiliencia puede ser útil para ayudar a abordar estos problemas.

La Experiencia de Cuidado y Abuso en la Infancia (CECA)¹⁹² es una medida de entrevista integral para la evaluación de la adversidad en la infancia. Permite la recogida detallada de información, lleva mucho tiempo administrarla, requiere entrenamiento del entrevistador, y la información sobre su utilidad clínica es limitada. Se han utilizado varios cuestionarios de autoinforme más breves en entornos de investigación y puede tenerse en cuenta en la práctica clínica. Estos incluyen un cuestionario de autoinforme más breve basado en la CECA (CECA.Q)¹⁹³ y el Cuestionario de Trauma en la Infancia (CTQ)¹⁹⁴. El formato breve del CTQ consta de 28 ítems, que evalúan cinco dominios de la adversidad en la infancia: negligencia emocional, negligencia física, abuso emocional, abuso físico y abuso sexual.

Hay una serie de medidas disponibles para evaluar los patrones de crianza de cuidadores tempranos. Se ha utilizado el Inventario de Parentalidad Joven (YPI) en la terapia de esquemas y proporciona una forma útil de evaluar los estilos de crianza temprana, y cómo estos podrían relacionarse con los esquemas de inadaptación temprana de un individuo¹⁹⁵. El inventario tiene 72 ítems que evalúan, de manera retrospectiva, experiencias de parentalidad percibidas con respecto a cada uno de los cuidadores clave. Esta medida está ideada para utilizarse junto con el Cuestionario de Esquema de Young (YSQ)¹⁹⁶, que evalúa 18 esquemas de inadaptación temprana.

Aunque gran parte de la base de evidencia potencialmente relevante se basa en trabajos sobre la depresión⁶, la presencia de adversidad temprana puede repercutir en la planificación del tratamiento para la ansiedad y trastornos relacionados de diversas formas. En primer lugar, la existencia de adversidad temprana puede asociarse con la terminación prematura del tratamiento, tal vez debido a una alianza terapéutica más débil. En tales casos, sería adecuado prestar especial atención a la toma de decisiones compartida. En segundo lugar, pueden considerarse psicoterapias basadas en la evidencia desarrolladas para pacientes con adversidad en la infancia, como el tratamiento enfocado en el trauma. En tercer lugar, es posible que la adversidad temprana se relacione con una menor respuesta al tratamiento, lo que apunta a la necesidad de un tratamiento sólido.

EXPOSICIONES AMBIENTALES RECIENTES

Una amplia gama de factores ambientales estresantes se relaciona con mayores tasas de ansiedad y trastornos relacionados¹⁹⁷. Estos incluyen el estatus de minoría (especialmente vinculado con el riesgo de TEPT, que se ha atribuido a experiencias de discriminación y exclusión), inseguridad de ingresos, desempleo, falta de vivienda, catástrofes naturales, conflicto armado, delitos y desplazamiento.

Las personas expuestas a la adversidad en la infancia son más vulnerables a la ansiedad y trastornos relacionados por factores estresantes proximales (es decir, sensibilización al estrés). Por ejemplo, datos de la Encuesta Epidemiológica Nacional sobre Alcohol y Trastornos Relacionados (NESARC), indicaron que la magnitud de la influencia de sucesos vitales estresantes en el año anterior sobre el riesgo de trastornos de ansiedad y TEPT estaba amplificada por antecedentes de adversidad en la infancia, especialmente en caso de tres o más adversidades en la infancia¹⁹⁸. Este patrón fue moderado por el género, ya que fueron necesarios

menos acontecimientos vitales estresantes para desencadenar la sensibilización al estrés en la susceptibilidad al TEPT en mujeres en comparación con los hombres.

Datos de estudios de gemelos indican que casi todos los tipos de estrés ambiental están influenciados genéticamente (p. ej., una propensión genética a la búsqueda de riesgos puede conducir a una mayor exposición a entornos peligrosos)¹⁹⁹. Hasta ahora la evidencia sobre los efectos de diátesis-estrés es débil, con datos de estudios de gemelos que indican que los efectos de interacción son nulos o moderados^{200,201}. Los métodos que abarcan todo el genoma han producido efectos iniciales prometedores: por ejemplo, se descubrió que una puntuación poligénica de respuesta emocional al entorno en todo el genoma interactúa con la paternidad negativa para producir tasas más altas de síntomas relacionados con la ansiedad²⁰².

Es importante considerar los factores estresantes de la vida próxima en la evaluación de la ansiedad y trastornos relacionados. Las medidas de la entrevista semiestructurada incluyen el Programa de Eventos y Dificultades de la Vida (LEDS)²⁰³, que evalúa aspectos objetivos de sucesos de la vida y factores estresantes crónicos, así como la experiencia subjetiva de la persona de cuán amenazadores o perturbadores fueron. Otra herramienta útil es la Entrevista sobre el Estrés en la Vida de la UCLA²⁰⁴, que evalúa el estrés crónico y episódico, y clasifica la gravedad en el contexto de otras circunstancias de la vida. Se requiere preparación para ambas entrevistas.

Una gama de medidas de listas de verificación autoevaluadas para valorar los sucesos vitales y los factores estresantes crónicos puede ser adecuada para su uso en la práctica clínica. Estas incluyen la Escala de Acontecimientos Vitales de la Entrevista para Investigación en Epidemiología Psiquiátrica (PERI-LES)²⁰⁵, la Lista de Experiencias Amenazadoras (LTE)²⁰⁶ y el Cuestionario de Eventos Vitales Estresantes (QSLE)²⁰⁷. Todos tienen de buenas a fuertes propiedades psicométricas. PERI-LES enumera 102 eventos y se ha utilizado ampliamente en investigación epidemiológica. LTE fue específicamente desarrollada para que fuera más breve; evalúa doce acontecimientos vitales recientes que están asociados con una amenaza a largo plazo. QSLE fue desarrollado para cubrir la vida útil; evalúa 18 sucesos vitales que ocurren durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta, señalando la edad en que ocurrieron y su impacto. La discriminación percibida se puede evaluar mediante cuestionarios de autoinforme como la Escala de Discriminación Cotidiana²⁰⁸.

Los acontecimientos vitales estresantes y los factores estresantes crónicos pueden repercutir en el tratamiento clínico de diversas maneras. En primer lugar, pueden dificultar el autocuidado y la adherencia/respuesta a la atención médica, en especial cuando se combina con altas exigencias personales (como responsabilidades escolares o laborales)²⁰⁹. La práctica de la TCC, por ejemplo, puede completarse con menos frecuencia en función de múltiples factores vitales estresantes y, aunque la práctica de habilidades cognitivas y conductuales es importante para las tasas de éxito global, la comprensión y la tolerancia de las impedancias personales para practicar son esenciales para la participación continuada en el tratamiento.

En segundo lugar, altos niveles de estrés crónico pueden dar lugar a una sensibilización persistente de la respuesta hipofisaria-suprarrenal y autonómica al estrés²¹⁰, contribuyendo de esta manera a las alteraciones fisiológicas y cognitivas ya presentes en personas con ansiedad y trastornos relacionados. La combinación de alta excitación y déficit de atención puede interferir con la atención y la codificación de la información relevante para el tratamiento, ya sea sobre medicamentos o habilidades cognitivas y conductuales.

Las estrategias de regulación de la excitabilidad (p. ej., reentrenamiento de la respiración, relajación muscular, entrenamiento de la atención plena) pueden ser de particular valor para la persona que enfrenta importantes factores estresantes en la vida.

En tercer lugar, para algunos individuos, las experiencias traumáticas pueden justificar terapias enfocadas en el trauma dirigidas a los recuerdos intrusivos y angustiantes y las consecuencias conductuales y fisiológicas. Por otro lado, la comprensión de factores contextuales como la violencia de barrio puede moderar el enfoque terapéutico de la traumatización; por ejemplo, las exposiciones *in vivo* a lugares que recuerdan el trauma estarán contraindicadas siempre que exista la posibilidad de repetición del trauma.

En cuarto lugar, comprender los factores estresantes de la vida reciente puede orientar la adaptación del tratamiento psicológico. Por ejemplo, los pacientes con trastorno de pánico a veces refieren antecedentes de traumas médicos en ellos mismos o en otros miembros de la familia que provocan su respuesta temerosa a las sensaciones corporales. Comprender esos traumas médicos puede ayudar al clínico a adaptar la reestructuración cognitiva sobre el riesgo personal o diseñar exposiciones de manera más eficaz²¹¹. Asimismo, pacientes con trastornos de ansiedad social que recientemente fueron despedidos del trabajo pueden experimentar percepciones acentuadas de rechazo, y esa información puede fundamentar la adaptación de la práctica de habilidades cognitivas.

FACTORES PROTECTORES / RESILIENCIA

Los factores protectores y la resiliencia pueden agruparse en general como características de rasgo individuales o apoyos ambientales, aunque los dos probablemente se interrelacionan por motivos de “generación de apoyo”, ya que los individuos con rasgos de resiliencia pueden autoseleccionarse en entornos de apoyo y conducir sus vidas de manera que aumenten el apoyo.

La extraversión es un rasgo individual que funciona como un factor protector para los trastornos de ansiedad (véase anteriormente). Un aspecto de la extraversión es el afecto positivo como la felicidad, la alegría, el interés, el entusiasmo, la confianza y el estado de alerta; se ha demostrado que esto promueve la flexibilidad de pensamiento y la resolución de problemas, reduce los efectos fisiológicos de las emociones negativas, crea recursos sociales duraderos, promueve estrategias de afrontamiento efectivas y crea espirales ascendentes de mejora del bienestar emocional²¹².

Los altos niveles de afecto positivo como rasgo funcionaron como un factor protector para predecir tasas más bajas de trastornos de ansiedad de manera prospectiva, y como un factor protector para amortiguar los efectos de los sucesos vitales estresantes sobre el riesgo de trastorno de ansiedad social²¹³. Los rasgos relacionados que han demostrado reducir el riesgo de trastornos de ansiedad en adolescentes son el optimismo, la competencia percibida y la autoestima²¹⁴.

En una revisión de los factores protectores para los trastornos de ansiedad entre adultos de la población general, también se resaltaron las características individuales de actividad física y estilos de afrontamiento (formas de responder a los factores estresantes percibidos)²¹⁵.

Los entornos interpersonales de apoyo pueden actuar como un factor protector para la ansiedad. Se presupone que las relaciones interpersonales favorecen el bienestar al incrementar los contactos e interacciones sociales, así como el acceso a los recursos. Se ha demostrado la función protectora del apoyo social para la ansiedad

en diferentes contextos de riesgo, incluida la adversidad en la infancia²¹⁶. El apoyo social también se relaciona con una disminución del riesgo de trastornos de ansiedad de forma prospectiva^{214,217}, y puede mitigar el desarrollo de TEPT después de la exposición al trauma. Dado el papel de la tensión financiera en la ansiedad¹⁹⁷, no es sorprendente que el empleo se asocie fuertemente con menos síntomas de depresión y ansiedad y disminución del riesgo de suicidio, en especial en hombres²¹⁸⁻²²⁰.

Una entrevista clínica exhaustiva en pacientes con ansiedad y trastornos relacionados debe abarcar los factores protectores y la resiliencia. Como se describió en el caso de la depresión⁶, el acrónimo SOCIAL puede orientar el interrogatorio en torno a factores protectores clave; recursos Sociales, incluidos amigos, grupos e influencia social; Ocupación (remunerada o no); niños y familia (C de *Children* en inglés); Ingresos y fuentes de recursos materiales; habilidades (A de *Abilities* en inglés), apariencia, salud, tiempo y otros recursos personales; y amor (L de *Love* en inglés) y sexo en las relaciones íntimas²²¹. Un interrogatorio más profundo sobre estos temas permite evaluar las fortalezas personales y ambientales que se deben reforzar y potencialmente aprovechar a lo largo del proceso de tratamiento (p. ej., lograr la participación de un compañero de apoyo en aspectos de la práctica de las habilidades cognitivo-conductuales), así como las áreas de debilidad que deben mejorar.

Se cuenta con diversas escalas estandarizadas para medir diversos aspectos de los recursos y la protección. El afecto positivo como rasgo puede medirse utilizando la Escala de Afecto Positivo del Programa Afectivo Positivo y Negativo (PANAS)²²², una herramienta de 20 ítems ampliamente utilizada. La autoestima se puede evaluar mediante la Escala de Autoestima de Rosenberg²²³, una escala de 10 ítems de la autoestima o autoaceptación general. Una alternativa a éstas serían las escalas del Sistema de Información de Medición de Resultados Informados por el Paciente (PROMIS)²²⁴ de significado y propósito (el sentido de que la vida tiene un propósito y hay buenas razones para vivir, como la esperanza, el optimismo, la orientación a objetivos y los sentimientos de que la propia vida es valiosa), de afecto positivo (sentimientos que reflejan un nivel de compromiso placentero con el entorno, como felicidad, alegría, excitación, entusiasmo y satisfacción), y de autoeficacia (confianza en la capacidad para lidiar eficazmente con diversas situaciones estresantes), todas las cuales cuentan con formatos breves.

Se han desarrollado diversas escalas de autoinforme para la resiliencia percibida, interpretadas de manera amplia²²⁵, y son paralelas a las recomendadas para su uso en el tratamiento clínico de la depresión. Estas incluyen la Escala de Resiliencia de Connor-Davidson²²⁶, un instrumento de 25 ítems sobre competencia personal, tenacidad, confianza en los propios instintos, tolerancia al afecto negativo, aceptación del cambio, relaciones seguras e influencias espirituales, que es sensible al cambio de tratamiento. Una versión abreviada de 10 ítems de esta escala puede ser más práctica²²⁷. La Escala Breve de Resiliencia consta de solo seis ítems y mide la capacidad para recuperarse de los factores estresantes de la vida²²⁸.

Un gran número de escalas miden el apoyo social. Son ejemplos la Escala Multidimensional de Apoyo Social Percibida²²⁹, una medida de 12 ítems de apoyo percibido de la familia, amigos y otros significativos. Otra opción es la Encuesta de Apoyo Social del Estudio de Resultados Médicos²³⁰, que mide el apoyo emocional/informativo, el apoyo tangible, el apoyo afectivo y la interacción social. Además, las escalas PROMIS²²⁴ incluyen medidas de compañerismo, apoyo emocional, apoyo informativo y apoyo instrumental, todas con formatos breves disponibles.

Las habilidades de afrontamiento pueden medirse utilizando la Lista de Verificación de Formas de Afrontamiento²³¹. Aunque es larga (66 ítems), esta escala mide los pensamientos y actos que las personas utilizan para lidiar con las demandas internas o externas de encuentros estresantes específicos. Una alternativa más breve es el Inventario Breve de Orientación para Afrontar los Problemas Experimentados²³² (28 ítems), que evalúa el afrontamiento enfocado en el problema (p. ej., afrontamiento activo, planificación, supresión de actividades competitivas, afrontamiento de las restricciones y búsqueda de apoyo social instrumental), y el afrontamiento enfocado en las emociones (p. ej., búsqueda de apoyo social emocional, reinterpretación positiva, aceptación, negación y recurrir a la religión). Estas escalas proporcionan información sobre el tipo de habilidades de afrontamiento, algunas de las cuales son adaptativas y pueden reforzarse, mientras que otras son desadaptativas (p. ej., ilusiones, negación) y pueden ser el objetivo de la intervención.

La comprensión de los factores protectores, o la falta de los mismos, puede orientar el manejo clínico de diversas maneras. En primer lugar, los factores protectores presentes pueden reforzarse, fomentarse y aprovecharse en el tratamiento. Por ejemplo, las personas significativas de apoyo pueden incorporarse al proceso de tratamiento, como cuando otras personas significativas co-aprenden habilidades cognitivo-conductuales y facilitan las prácticas de exposición *in vivo* para pacientes con agorafobia²³³. Asimismo, los familiares que brindan apoyo pueden ser socios igualmente útiles para los pacientes con TOC o TEPT, ya que se involucran en la prevención de la exposición y la respuesta a la evitación o los rituales, con cuidado de corregir la sobre-acomodación por parte de familiares (p. ej., cumpliendo con las peticiones del paciente de lavarse excesivamente debido al miedo a la contaminación), pues tal adaptación refuerza inadvertidamente la conducta de evitación²³⁴. El afecto positivo puede facilitar la terapia de exposición para las fobias²³⁵.

Cuando faltan factores protectores, pueden convertirse en el objetivo de la intervención. En esencia, la TCC genera una mayor protección a través de habilidades de afrontamiento para manejar los factores estresantes internos (es decir, los síntomas de ansiedad) y externos. La creación de redes de apoyo social más sólidas puede convertirse en un objetivo particular de la intervención, en especial cuando la conducta de evitación ansiosa ha reducido la conexión y el apoyo social. Bajos niveles de afecto positivo pueden abordarse directamente a través de nuevas intervenciones psicológicas diseñadas específicamente para mejorar la sensibilidad a la recompensa^{236,237}, con resultados iniciales que muestran eficacia tanto en pacientes ansiosos como deprimidos, aunque en necesidad de replicación. Las prácticas basadas en la atención plena también pueden mejorar el afecto positivo²³⁸.

ESQUEMAS COGNITIVOS DISFUNCIONALES

Las personas ansiosas muestran hipersensibilidad al reconocer, procesar y responder a la información relacionada con amenazas, incluso en ausencia de una amenaza real. Los sesgos hacia la amenaza ocurren dentro de los procesos de atención y valoración.

Los sesgos de atención significan que los individuos ansiosos tienen tendencia a distraerse fácilmente con amenazas potenciales a expensas de prestar atención a otras características, tal vez más importantes, del medio ambiente²³⁹. En grupos clínicamente ansiosos, el sesgo de atención suele ser específico de su foco de aprehensión (p. ej., individuos con ansiedad social muestran un

sesgo de atención para detectar peligros sociales, mientras que los individuos con TAG muestran un sesgo de atención más amplio a amenazas físicas y sociales). Los sesgos de atención implican diversos componentes, que van desde los procesos sensorio-perceptuales (procesamiento y detección precoz de estímulos), al control de la atención (capacidad para atender algunos estímulos e ignorar otros), hasta la memoria (mantenimiento y recuperación de información) y la función ejecutiva (procesos complejos de integración y de toma de decisiones).

Además, los individuos ansiosos tienden a mostrar un desapego más lento de los estímulos relevantes para la amenaza. Un tipo particular de sesgo en la captación de atención ocurre en relación con las señales interoceptivas. La conciencia interoceptiva (o conciencia de los estados corporales internos) se ha estudiado principalmente en el contexto del trastorno de pánico, pero también está elevada en otros trastornos de ansiedad^{240,241}. En particular, una mayor conciencia de los estados corporales no es sinónimo de mayor precisión, lo que puede contribuir a errores en la notificación de síntomas y evaluaciones erróneas de la amenaza.

Es probable que las personas ansiosas se posicionen en varios puntos a lo largo del continuo del sesgo de atención, de manera que algunos muestran más sesgo en la detección inicial, otros muestran más sesgo en la etapa de separación, y otros aún muestran una evitación más estratégica^{242,243}. Estos sesgos de atención probablemente subyacen a las quejas comunes de distracción y falta de concentración en personas con TAG y en individuos fóbicos cuando hacen frente a sus situaciones temidas.

Junto con los sesgos de atención hacia la amenaza, los individuos ansiosos interpretan estímulos ambiguos de una manera cargada de amenazas^{244,245}. Los sesgos en la atención probablemente influyen en la interpretación de la amenaza, lo que a su vez se presume que influye en la atención a la amenaza. Los sesgos de interpretación se observan más directamente en respuesta a estímulos ambiguos, como las interpretaciones del significado de frases ambiguas.

Al igual que con los sesgos de atención, los sesgos de interpretación tienden a ser específicos de los focos de aprehensión. En consecuencia, personas con trastorno de pánico tienen más probabilidades de resolver estímulos ambiguos relacionados con sensaciones físicas de forma consistente con la amenaza; mientras que las personas con trastorno de ansiedad social tienden a interpretar los eventos sociales ambiguos como más negativos, y los eventos sociales ligeramente negativos como más desastrosos que otros pacientes ansiosos o controles. Los individuos con elevada ansiedad o TAG como rasgo tienden a interpretar los eventos ambiguos en general como amenazantes²⁰.

Además de los sesgos de interpretación específicos del trastorno, la sensibilidad a la ansiedad es relevante para la mayoría de los trastornos de ansiedad, aunque especialmente en el trastorno de pánico, y se refiere a una tendencia a interpretar la ansiedad *per se* como física, social o mentalmente nociva²⁴⁶. Se ha demostrado que la sensibilidad a la ansiedad es un predictor de síntomas posteriores de ansiedad y un correlato que contribuye a la persistencia de los trastornos de ansiedad. Responde a intervenciones cognitivas, conductuales y farmacológicas²⁴⁶.

Muchos de los instrumentos de investigación para evaluar el sesgo de atención no son adecuados para la práctica clínica. Los programas online o basados en la red para la modificación del sesgo de atención (descritos más adelante) típicamente incluyen pruebas de sesgo de atención antes del entrenamiento y, por tanto, pueden estar disponibles. Son más prácticas las escalas de autoinforme

estandarizadas que miden aspectos de la participación y desconexión de los estímulos relevantes para la amenaza. Un ejemplo es la Escala de Control de la Atención de 20 ítems²⁴⁷, que evalúa el enfoque y el cambio de atención.

El Cuestionario de Interpretación²⁴⁸ evalúa la interpretación de los individuos de escenarios sociales ambiguos. Este cuestionario comprende 22 escenarios ambiguos (p. ej., “Ves a un grupo de amigos almorzando, y dejan de hablar cuando te acercas”) y tres interpretaciones de cada escenario (es decir, positiva: “Están a punto de pedirte que les acompañes”; negativo: “Estaban diciendo cosas negativas sobre ti”; y neutral: “Acaban de terminar su conversación”). Se pide a los participantes que califiquen cuán probable es que cada interpretación llegue a su mente si estuvieran en una situación similar.

En el caso del TOC, el Cuestionario de Creencias Obsesivas²⁴⁹ es un instrumento de 44 ítems de sesgos cognitivos que conducen a una mala interpretación de pensamientos intrusivos que ocurren normalmente como si fueran amenazantes. La Evaluación Multidimensional de la Conciencia Interoceptiva-2 (MAIA-2)²⁵⁰ es un cuestionario de rasgos de estado con 37 ítems para medir múltiples dimensiones de la interocepción mediante autoinforme. El Índice de Sensibilidad a la Ansiedad-3²⁵¹ es una escala de 18 ítems con tres subescalas que representan preocupaciones físicas (p. ej., muerte, desmayo), preocupaciones cognitivas (p. ej., pérdida de control), y preocupaciones sociales (p. ej., vergüenza) sobre la ansiedad y síntomas relacionados.

Los sesgos cognitivos hacia la amenaza se abordan directamente a través de TCC para los trastornos de ansiedad. La psicoeducación, la estrategia terapéutica inicial, típicamente consiste en información diseñada para corregir creencias erróneas, particularmente sobre los síntomas de ansiedad. La reestructuración cognitiva enseña habilidades para identificar sobreestimaciones de peligro y formas de equilibrar las estimaciones con interpretaciones más basadas en la evidencia. La terapia de exposición tiene como objetivo la corrección de errores de predicción (es decir, violación de expectativas negativas) a través de la experiencia directa. Altos niveles de interpretación incorrecta de las amenazas pueden sugerir la necesidad de TCC, aunque hay evidencia insuficiente para hacer coincidir el enfoque del tratamiento (medicación frente a TCC frente a otras psicoterapias) con tales sesgos cognitivos. De hecho, un estudio ha demostrado que las puntuaciones más altas en la sensibilidad a la ansiedad predecían una respuesta más pobre tanto a la TCC como a los medicamentos para el trastorno de pánico²⁵².

Los programas de modificación de sesgos han surgido como un tratamiento más específicamente dirigido a los sesgos cognitivos. La técnica de entrenamiento de la atención²⁵³ consiste en ejercicios de atención auditiva que requieren que los individuos participen en habilidades de control ejecutivo, que incluyen atención selectiva, atención dividida y cambio de atención; a fin de disminuir la atención autoenfocada inflexible, los sesgos de atención orientados a las amenazas, y la preocupación y la rumiación. Esta técnica ha demostrado su eficacia en los trastornos de ansiedad²⁵⁴. El entrenamiento del sesgo de atención (es decir, entrenamiento del sesgo de atención lejos de los estímulos relevantes para la amenaza y dirigido a estímulos neutros o positivos reforzando la selección de la sonda de puntos) y el entrenamiento del sesgo de interpretación (es decir, entrenamiento para interpretar escenarios ambiguos de una manera neutra o positiva, reforzando la selección de palabras) también han acumulado evidencia. Sin embargo, aunque dicho entrenamiento tiene fuertes efectos sobre el sesgo de atención o de interpretación *per se*, los estudios tienden a mostrar magnitudes

de efecto pequeñas sobre los síntomas de ansiedad en muestras clínicas^{255,256}.

Comprender los sesgos cognitivos es relevante también para los enfoques de la farmacoterapia, en particular cuando los pacientes juzgan que sus sensaciones corporales son indicativas de lesión o peligro, lo que puede dar lugar a miedo excesivo a los medicamentos y sus efectos secundarios. En estos escenarios, pueden recomendarse enfoques graduales de la medicación.

Los sesgos cognitivos cargados de amenazas pueden influir sutilmente en las formas en que se recibe y codifica la información, de modo que los comentarios benignos del clínico pueden malinterpretarse fácilmente como una amenaza para el paciente. El cuidado al presentar la información, teniendo en cuenta los sesgos del paciente, puede ser beneficioso.

Hay cierta evidencia que indica que el cambio en los sesgos cognitivos influye en los resultados terapéuticos, especialmente para el trastorno de ansiedad social²⁵⁷⁻²⁵⁹ y el trastorno de pánico⁶⁴. Por consiguiente, la falta de cambio en los procesos cognitivos puede ser indicador de una mala respuesta al tratamiento y de la necesidad de reevaluar el enfoque terapéutico. Sigue siendo incipiente la evidencia con respecto a la mediación cognitiva de la farmacoterapia para los trastornos de ansiedad.

DISCUSIÓN

Este artículo ha tenido como objetivo describir de forma sistemática dominios importantes que son relevantes para la personalización del tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados. Es fundamental la evaluación cuidadosa de los síntomas de ansiedad para asegurar un diagnóstico clínico apropiado, dado que la mayor parte de la evidencia en este campo se basa en estudios de trastornos específicos. Sin embargo, cada vez hay más trabajos que respaldan la opinión de que la evaluación de otros dominios también es útil en la toma de decisiones clínicas.

Considerada en conjunto, la evidencia sugiere que estamos comenzando a poder pasar de simplemente recomendar que se trate la ansiedad y trastornos relacionados con ISRS, TCC o su combinación, a un enfoque más complejo que resalta que el médico cuenta cada vez más con una amplia gama de modalidades de tratamiento disponibles, y que el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados puede comenzar a personalizarse en varios aspectos importantes.

Esta revisión de lo que se conoce actualmente, así como de áreas clave para futuras investigaciones, parece oportuna y valiosa por varias razones. En primer lugar, está en consonancia con un resurgimiento creciente del interés por el establecimiento de una psiquiatría personalizada, y con revisiones similares en otras áreas importantes de la psiquiatría^{6,260}. En segundo lugar, resuena con el trabajo sistemático sobre la identificación de los resultados del tratamiento, y puede ayudar a identificar variables para su posible inclusión en modelos predictivos complejos, incluidos los enfoques de aprendizaje automático^{261,262}. En tercer lugar, la literatura sugiere una serie de medidas clínicamente factibles, incluidas las escalas de autoinforme, que pueden potencialmente incluirse en futuras investigaciones observacionales o de intervención. En cuarto lugar, la revisión identifica varias escalas que los clínicos pueden comenzar a utilizar en la práctica, a medida que intentan personalizar el tratamiento de la ansiedad y trastornos relacionados, reconociendo que se necesita más investigación para validar su uso.

Varias críticas potenciales a nuestro enfoque que merecen comentario. Primero, se puede argumentar que los clínicos ya son

conscientes de la heterogeneidad de la ansiedad y los trastornos relacionados. Aunque sin duda esto es verdad, hay una falta de esfuerzos sistemáticos para proporcionar al clínico formas prácticas de evaluar tal heterogeneidad. En segundo lugar, se puede argumentar que el uso de evaluaciones formales no es práctico ni eficaz en la práctica clínica estándar. Sin embargo, aun cuando los profesionales no siempre se basan formalmente en los criterios diagnósticos, la introducción de un sistema nosológico fiable ha repercutido útilmente en el enfoque de los clínicos para la evaluación, y se cuenta con una base de evidencia creciente que sugiere el valor de la monitorización sistemática de los resultados^{106,107}. En tercer lugar, puede argumentarse que, en última instancia, se necesita un enfoque de neurociencia traslacional para personalizar de manera óptima el manejo de la ansiedad y los trastornos relacionados. Ciertamente, nuestro objetivo no es restar importancia a tales trabajos, sino más bien plantear que el refinamiento de la evaluación clínica puede contribuir de manera útil al trabajo neurobiológico e intervencionista en el futuro.

Un tema clave que surge de esta revisión y de otras similares es la abundancia y complejidad de las medidas pertinentes disponibles. Esta abundancia plantea varios problemas importantes en el campo²⁶³. En primer lugar, aun cuando los profesionales clínicos estén de acuerdo en la importancia de evaluar un constructo específico, el uso de diferentes instrumentos puede dar lugar a desacuerdos en torno a los resultados. En segundo lugar, las mediciones pueden generar información que es difícil de interpretar por los clínicos y, por lo tanto, puede reforzar nuestro punto de vista de que el criterio clínico es más útil que las medidas clínicas. En tercer lugar, el uso de una variedad de métricas puede dificultar la comunicación entre profesionales clínicos y usuarios, dificultando más la toma de decisiones compartida. La revisión aquí es consistente con los llamados a desarrollar métricas comunes²⁶⁴, consensuar conjuntos de resultados centrales^{265,266} y armonizar los resultados de la medición²⁶³.

Puede ser instructivo comparar el trabajo existente sobre los enfoques personalizados en depresión y ansiedad⁶. A primera vista, parece que el campo de la depresión está mucho más avanzado, y se dispone de más evidencia en diversos dominios importantes y cómo éstos se pueden utilizar para personalizar el tratamiento. En cambio, la depresión mayor es un trastorno enormemente heterogéneo, mientras que la ansiedad y trastornos relacionados parecen más homogéneos. Aunque ningún trastorno de ansiedad o relacionado específico ha recibido tanta atención como la depresión, el reconocimiento de la ansiedad y trastornos relacionados específicos ha creado la oportunidad para una investigación más detallada sobre cada uno de estos trastornos, y la subtipificación de trastornos específicos ha contribuido a la personalización del tratamiento.

Sin duda, se necesita realizar más trabajo para lograr un enfoque detallado y basado en la evidencia para la personalización de las intervenciones para la ansiedad y trastornos relacionados. Los modelos jerárquicos de síntomas autonotificados como el modelo de Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología (HiTOP)¹⁵⁵, o el modelo de tres niveles de la depresión y ansiedad^{267,268}, representan marcos útiles para comprender los factores de riesgo genéticos, neurobiológicos y ambientales, y los patrones de covariación de los síntomas. En el futuro, sería útil que los ensayos clínicos incluyeran no solo diagnósticos de ansiedad y gravedad de los síntomas, sino también una evaluación más detallada de la sintomatología (p. ej., evaluación de conductas específicas, parámetros fisiológicos y evaluaciones cognitivas), así como de la gama de otros dominios revisados aquí. Cabe esperar que este trabajo fortalezca la personalización del tratamiento de los trastornos de ansiedad y afines.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baxter AJ, Scott KM, Vos T et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med* 2013;43:897-910.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association, 1980.
3. Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R et al. Phenelzine vs. atenolol in social phobia: a placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:290-300.
4. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25.
5. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:93-107.
6. 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.
7. Ressler KJ. Translating across circuits and genetics toward progress in fear- and anxiety-related disorders. *Am J Psychiatry* 2020;177:214-22.
8. Chamberlain SR, Solly JE, Hook RW et al. Cognitive inflexibility in OCD and related disorders. *Curr Top Behav Neurosci* (in press).
9. National Institute of Mental Health. Research Domain Criteria initiative. www.nimh.nih.gov.
10. Stein DJ, Craske MG, Friedman MJ et al. Meta-structure issues for the DSM-5: how do anxiety disorders, obsessive-compulsive and related disorders, post-traumatic disorders, and dissociative disorders fit together? *Curr Psychiatry Rep* 2011;13:248-50.
11. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: a consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry* 2017;18:162-214.
12. Strawn JR, Levine A. Treatment response biomarkers in anxiety disorders: from neuroimaging to neuronally-derived extracellular vesicles and beyond. *Biomark Neuropsychiatry* 2020;3:100024.
13. Lueken U, Zierhut KC, Hahn T et al. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: a systematic review and implications for clinical application. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;66:143-62.
14. Bosman RC, ten Have M, de Graaf R et al. Prevalence and course of sub-threshold anxiety disorder in the general population: a three-year follow-up study. *J Affect Disord* 2019;247:105-13.
15. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Med* 2020;18:21.
16. Brewin CR, Cloitre M, Hyland P et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. *Clin Psychol Rev* 2017;58:1-15.
17. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
18. Craske MG. Anxiety disorders: psychological approaches to theory and treatment. Boulder: Westview, 1999.
19. Grillon C. Models and mechanisms of anxiety: evidence from startle studies. *Psychopharmacology* 2008;199:421-37.
20. Craske MG, Rauch SL, Ursano R et al. What is an anxiety disorder? *Depress Anxiety* 2009;26:1066-85.
21. Fanselow MS, Lester LS. A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior: predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. In: Bolles RC, Beecher MD (eds). *Evolution and learning*. Mahwah: Erlbaum, 1988:185-211.
22. Mobbs D, Hagan CC, Dalgleish T et al. The ecology of human fear: survival optimization and the nervous system. *Front Neurosci* 2015;9:55.
23. Mobbs D. The ethological deconstruction of fear(s). *Curr Opin Behav Sci* 2018;24:32-7.
24. Adhikari A. Distributed circuits underlying anxiety. *Front Behav Neurosci* 2014;8:112.
25. Kim S-Y, Adhikari A, Lee SY et al. Diverging neural pathways assemble a behavioural state from separable features in anxiety. *Nature* 2013;496:219-23.
26. Mobbs D, Petrovic P, Marchant JL et al. When fear is near: threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* 2007;317:1079-83.
27. Mobbs D, Headley DB, Ding W et al. Space, time, and fear: survival computations along defensive circuits. *Trends Cogn Sci* 2020;24:228-41.
28. Lang PJ. A bio-informational theory of emotional imagery. *Psychophysiology* 1979;16:495-512.
29. Williams SL, Kinney PJ, Harap ST et al. Thoughts of agoraphobic people during scary tasks. *J Abnorm Psychol* 1997;106:511-20.

30. Lang PJ, Levin DN, Miller GA et al. Fear behavior, fear imagery, and the psychophysiology of emotion: the problem of affective response integration. *J Abnorm Psychol* 1983;92:276-306.
31. Kircanski K, Craske MG, Epstein AM et al. Subtypes of panic attacks: a critical review of the empirical literature. *Depress Anxiety* 2009;26:878-87.
32. First MB, Williams JBW, Karg RS et al. Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders: SCID-5-CV: Clinician Version. Washington: American Psychiatric Publishing, 2016.
33. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH 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(Suppl. 20):22-33.
34. Robins LN, Wing J, Wittchen HU et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1069-77.
35. Brown TA, Barlow DH. Anxiety and Related Disorders Interview Schedule for DSM-5 (ADIS-5), Adult and Lifetime Version: Clinician Manual. Oxford: Oxford University Press, 2014.
36. Lochner C, Stein DJ. Obsessive-compulsive spectrum disorders in obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Psychopathology* 2010;43:389-96.
37. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety* 2018;35:195-208.
38. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006;166:1092-7.
39. Plummer F, Manea L, Trepel D et al. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2016;39:24-31.
40. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
41. Campbell-Sills L, Norman SB, Craske MG et al. Validation of a brief measure of anxiety-related severity and impairment: the Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS). *J Affect Disord* 2009;112:92-101.
42. Somerville S, Byrne SL, Dedman K et al. Detecting the severity of perinatal anxiety with the Perinatal Anxiety Screening Scale (PASS). *J Affect Disord* 2015;186:18-25.
43. Kotov R, Perlman G, Gámez W et al. The structure and short-term stability of the emotional disorders: a dimensional approach. *Psychol Med* 2015;45:1687-98.
44. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
45. Lebeau RT, Glenn DE, Hanover LN et al. A dimensional approach to measuring anxiety for DSM-5: dimensional measurement of anxiety for DSM-5. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012;21:258-72.
46. Niles AN, Lebeau RT, Liao B et al. Dimensional indicators of generalized anxiety disorder severity for DSM-V. *J Anxiety Disord* 2012;26:279-86.
47. Knappe S, Klotsche J, Strobel A et al. Dimensional anxiety scales for DSM-5: sensitivity to clinical severity. *Eur Psychiatry* 2013;28:448-56.
48. LeBeau RT, Mischel ER, Simpson HB et al. Preliminary assessment of obsessive-compulsive spectrum disorder scales for DSM-5. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2013;2:114-8.
49. Knappe S, Klotsche J, Heyde F et al. Test-retest reliability and sensitivity to change of the dimensional anxiety scales for DSM-5. *CNS Spectr* 2014;19:256-67.
50. LeBeau R, Mischel E, Resnick H et al. Dimensional assessment of post-traumatic stress disorder in DSM-5. *Psychiatry Res* 2014;218:143-7.
51. LeBeau R, Bögels S, Möller E et al. Integrating dimensional assessment and categorical diagnosis in DSM-5: the benefits and challenges of the paradigm shift for the anxiety disorders. *Psychopathol Rev* 2015;2:83-99.
52. LeBeau RT, Mesri B, Craske MG. The DSM-5 social anxiety disorder severity scale: evidence of validity and reliability in a clinical sample. *Psychiatry Res* 2016;244:94-6.
53. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL et al. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 1990;28:487-95.
54. Storch EA, Rasmussen SA, Price LH et al. Development and psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, 2nd ed. *Psychol Assess* 2010;22:223-32.
55. Rapee RM, Craske MG, Barlow DH. Assessment instrument for panic disorder that includes fear of sensation-producing activities: the Albany Panic and Phobia Questionnaire. *Anxiety* 1994;1:114-22.
56. Chambless DL, Caputo GC, Jasin SE et al. The Mobility Inventory for Agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985;23:35-44.
57. Shear MK, Brown TA, Barlow DH et al. Multicenter Collaborative Panic Disorder Severity Scale. *Am J Psychiatry* 1997;154:1571-5.
58. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:73-82.
59. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT et al. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): development and initial psychometric evaluation. *J Trauma Stress* 2015;28:489-98.
60. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ et al. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychol Assess* 2018;30:383-95.
61. Turner SM, Stanley MA, Beidel DC et al. The social phobia and anxiety inventory: construct validity. *J Psychopathol Behav Assess* 1989;11:221-34.
62. Liebowitz MR. Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1987;22:141-73.
63. Geer JH. The development of a scale to measure fear. *Behav Res Ther* 1965;3:45-53.
64. Hofmann SG, Smits JAJ. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2008;69:621-32.
65. Cuijpers P, Cristea IA, Karyotaki E et al. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic up-date of the evidence. *World Psychiatry* 2016;15:245-58.
66. Reid JE, Laws KR, Drummond L et al. Cognitive behavioural therapy with exposure and response prevention in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Compr Psychiatry* 2021;106:152223.
67. National Institute for Care and Health Excellence. Anxiety disorders. Quality standard. London: National Institute for Care and Health Excellence, 2014.
68. Barlow DH, Harris BA, Eustis EH et al. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders. *World Psychiatry* 2020;19:245-6.
69. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28:403-39.
70. Mohamed S, Rosenheck RA. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: diagnostic- and symptom-guided drug selection. *J Clin Psychiatry* 2008;69:959-65.
71. Waszczuk MA, Zimmerman M, Ruggero C et al. What do clinicians treat: diagnoses or symptoms? The incremental validity of a symptom-based, dimensional characterization of emotional disorders in predicting medication prescription patterns. *Compr Psychiatry* 2017;79:80-8.
72. Craske MG. Honoring the past, envisioning the future: ABCT's 50th Anniversary Presidential Address. *Behav Ther* 2018;49:151-64.
73. Holmes EA, Ghaderi A, Harmer CJ et al. The Lancet Psychiatry Commission on psychological treatments research in tomorrow's science. *Lancet Psychiatry* 2018;5:237-86.
74. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-5.
75. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
76. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014;28:835-54.
77. Li X, Zhu L, Zhou C et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0194501.
78. Stein DJ, Khoo J-P, Picarel-Blanchot F et al. Efficacy of agomelatine 25-50 mg for the treatment of anxious symptoms and functional impairment in generalized anxiety disorder: a meta-analysis of three placebo-controlled studies. *Adv Ther* 2021;38:1567-83.
79. Stein D, Andersen HF, Goodman W. Escitalopram for the treatment of GAD: efficacy across different subgroups and outcomes. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:71-5.
80. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC et al. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:1532-42.
81. Kim D, Ryba NL, Kalabalik J et al. Critical review of the use of second-generation antipsychotics in obsessive-compulsive and related disorders. *Drugs R D* 2018;18:167-89.
82. Eisen JL, Phillips KA, Baer L et al. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry* 1998;155:102-8.
83. Leckman JF, Denys D, Simpson HB et al. Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depress Anxiety* 2010;27:507-27.
84. Lee EB, Goodman WK, Schneider SC et al. Parentled behavioral intervention for a treatment-refusing adult with obsessive-compulsive disorder with poor insight and extreme family accommodation. *J Psychiatr Pract* 2020;26:149-52.

85. de Avila RCS, do Nascimento LG, de Moura Porto RL et al. Level of insight in patients with obsessive-compulsive disorder: an exploratory comparative study between patients with “good insight” and “poor insight”. *Front Psychiatry* 2019;10:413.
86. Martino D, Pringsheim TM, Cavanna AE et al. Systematic review of severity scales and screening instruments for tics: critique and recommendations. *Mov Disord* 2017;32:467-73.
87. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306-17.
88. Okuro RT, Freire RC, Zin WA et al. Panic disorder respiratory subtype: psychopathology and challenge tests – an update. *Braz J Psychiatry* 2020;42:420-30.
89. Charney DS. Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:295-305.
90. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry* 2019;18:259-69.
91. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002795.
92. Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ et al. Emotion modulation in PTSD: clinical and neurobiological evidence for a dissociative subtype. *Am J Psychiatry* 2010;167:640-7.
93. Bernstein EM, Putnam FW. Development, reliability, and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 1986;174:727-35.
94. Carlson EB, Putnam FW. An update of the Dissociative Experience Scale. *Dissociation* 1993;6:16-27.
95. Resick PA, Suvak MK, Jhoides BD et al. Impact of dissociation on PTSD treatment with cognitive processing therapy. *Depress Anxiety* 2012;29:718-30.
96. Karatzias T, Murphy P, Cloitre M et al. Psychological interventions for ICD-11 complex PTSD symptoms: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2019;49:1761-75.
97. Heimberg RG, Hofmann SG, Liebowitz MR et al. Social anxiety disorder in DSM-5. *Depress Anxiety* 2014;31:472-9.
98. Steenen SA, van Wijk AJ, van der Heijden GJMG et al. Propranolol for the treatment of anxiety disorders: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2016;30:128-39.
99. Stein D, Stein M, Goodwin W et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in more generalized and in less generalized social anxiety disorder. *Psychopharmacology* 2001;158:267-72.
100. Marks I. Blood-injury phobia: a review. *Am J Psychiatry* 1988;145:1207-13.
101. Ritz T, Meuret AE, Ayala ES. The psychophysiology of blood-injection-injury phobia: looking beyond the biphasic response paradigm. *Int J Psychophysiol* 2010;78:50-67.
102. McMurtry CM, Noel M, Taddio A et al. Interventions for individuals with high levels of needle fear: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin J Pain* 2015;31:S109-23.
103. Shepherd N, Parker C. Depression in adults: recognition and management. *Pharm J* 2017;9:4.
104. Reeves P, Szewczyk Z, Proudfoot J et al. Economic evaluations of stepped models of care for depression and anxiety and associated implementation strategies: a review of empiric studies. *Int J Integr Care* 2019;19:1-10.
105. Cross SP, Hickie I. Transdiagnostic stepped care in mental health. *Public Health Res Pract* 2017;27:2721712.
106. Boswell JF, Kraus DR, Miller SD et al. Implementing routine outcome monitoring in clinical practice: benefits, challenges, and solutions. *Psychother Res* 2015;25:6-19.
107. Scott K, Lewis CC. Using measurement-based care to enhance any treatment. *Cogn Behav Pract* 2015;22:49-59.
108. Craske MG, Roy-Byrne PP, Stein MB et al. Treatment for anxiety disorders: efficacy to effectiveness to implementation. *Behav Res Ther* 2009;47:931-7.
109. Romba C, Lavigne J, Walkup J et al. Measurement-based care in the treatment of anxiety. *Child Adolesc Psychiatr Clin* 2020;29:645-61.
110. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT et al. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? *J Clin Psychiatry* 2006;67:1428-34.
111. Stein DJ, Bandelow B, Dolberg OT et al. Anxiety symptom severity and functional recovery or relapse. *Ann Clin Psychiatry* 2009;21:81-8.
112. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised anxiety disorder in adults: management in primary, secondary and community care. Leicester: British Psychological Society, 2011.
113. Storch EA, De Nadai AS, Conceição do Rosário M et al. Defining clinical severity in adults with obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* 2015;63:30-5.
114. Koran LM, Hanna GL, Hollander E et al. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:5-53.
115. Hendriks L, de Kleine RA, Broekman TG et al. Intensive prolonged exposure therapy for chronic PTSD patients following multiple trauma and multiple treatment attempts. *Eur J Psychotraumatol* 2018;9:1425574.
116. Rauch SAM, Yasinski CW, Post LM et al. An intensive outpatient program with prolonged exposure for veterans with posttraumatic stress disorder: retention, predictors, and patterns of change. *Psychol Serv* (in press).
117. Post LM, Held P, Smith DL et al. Impact of intensive treatment programs for posttraumatic stress disorder on suicidal ideation in veterans and service members. *Psychol Serv* (in press).
118. Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA et al. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:399-419.
119. Bora E. Meta-analysis of neurocognitive deficits in unaffected relatives of obsessive-compulsive disorder (OCD): comparison with healthy controls and patients with OCD. *Psychol Med* 2020;50:1257-66.
120. de Lima Muller J, Torquato KI, Manfro GG et al. Executive functions as a potential neurocognitive endophenotype in anxiety disorders: a systematic review considering DSM-IV and DSM-5 diagnostic criteria classification. *Dement Neuropsychol* 2015;9:285-94.
121. Eng GK, Sim K, Chen S-HA. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;52:233-57.
122. Mataix-Cols D, do Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:228-38.
123. Ferreri F, Lapp LK, Peretti C-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24:49-54.
124. Fullana MA, Abramovitch A, Via E et al. Diagnostic biomarkers for obsessive-compulsive disorder: a reasonable quest or ignis fatuus? *Neurosci Biobehav Rev* 2020;118:504-13.
125. Ditttrich WH, Johansen T, Fineberg NA. Cognitive Assessment Instrument of Obsessions and Compulsions (CAIOC-13) – A new 13-item scale for evaluating functional impairment associated with OCD. *Psychiatry Res* 2011;187:283-90.
126. Fineberg NA, Dell’Osso B, Albert U et al. Early intervention for obsessive compulsive disorder: an expert consensus statement. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:549-65.
127. D’Alcante CC, Diniz JB, Fossaluza V et al. Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:310-7.
128. Hofmann SG, Wu JQ, Boettcher H et al. Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. *Qual Life Res* 2014;23:1141-53.
129. Olatunji BO, Cisler JM, Tolin DF. Quality of life in the anxiety disorders: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 2007;27:572-81.
130. Coluccia A, Fagiolini A, Ferretti F et al. Adult obsessive-compulsive disorder and quality of life outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Psychiatry* 2016;22:41-52.
131. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:89-95.
132. Endicott J, Lee J, Harrison W et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacol Bull* 1993;29:321-6.
133. McHorney CA, John W, Anastasiac R. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247-63.
134. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol group: past, present and future. *Appl Health Econ Health Policy* 2017;15:127-37.
135. Frisch MB, Cornell J, Villanueva M et al. Clinical validation of the Quality of Life Inventory. A measure of life satisfaction for use in treatment planning and outcome assessment. *Psychol Assess* 1992;4:92-101.
136. Kazis LE, Selim A, Rogers W et al. Dissemination of methods and results from the Veterans Health Study: final comments and implications for future monitoring strategies within and outside the Veterans Healthcare System. *J Ambul Care Manag* 2006;29:310-9.
137. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Leicester: British Psychological Society, 2006.
138. Watson D, Naragon-Gainey K. Personality, emotions, and the emotional disorders. *Clin Psychol Sci* 2014;2:422-42.
139. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100:316-36.
140. Khoo S, Stanton K, Clark LA et al. Facet-level personality relations of the symptom dimensions of the tripartite model. *J Psychopathol Behav Assess* 2020;42:160-77.

141. Sauer-Zavala S, Wilner JG, Barlow DH. Addressing neuroticism in psychological treatment. *Personal Disord* 2017;8:191-8.
142. Stein MB, Chen C-Y, Jain S et al. Genetic risk variants for social anxiety. *Am J Med Genet* 2017;174:120-31.
143. Rosellini AJ, Brown TA. The NEO Five-Factor Inventory: latent structure and relationships with dimensions of anxiety and depressive disorders in a large clinical sample. *Assessment* 2011;18:27-38.
144. Diedrich A, Voderholzer U. Obsessive-compulsive personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:2.
145. Naragon-Gainey K, Simms LJ. Three-way interaction of neuroticism, extraversion, and conscientiousness in the internalizing disorders: evidence of disorder specificity in a psychiatric sample. *J Res Personal* 2017;70:16-26.
146. Javaras KN, Schaefer SM, van Reekum CM et al. Conscientiousness predicts greater recovery from negative emotion. *Emotion* 2012;12:875-81.
147. McCrae RR, Martin TA, Costa PT. Age trends and age norms for the NEO Personality Inventory-3 in adolescents and adults. *Assessment* 2005;12:363-73.
148. Soto CJ, John OP. Short and extra-short forms of the Big Five Inventory-2: the BFI-2-S and BFI-2-XS. *J Res Personal* 2017;68:69-81.
149. Gosling SD, Rentfrow PJ, Swann WB. A very brief measure of the Big-Five personality domains. *J Res Personal* 2003;37:504-28.
150. Karsten J, Penninx BWJH, Riese H et al. The state effect of depressive and anxiety disorders on big five personality traits. *J Psychiatr Res* 2012;46:644-50.
151. Watson D, Nus E, Wu KD. Development and validation of the Faceted Inventory of the Five-Factor Model (FI-FFM). *Assessment* 2019;26:17-44.
152. Quilty LC, Ayeaerst L, Chmielewski M et al. The psychometric properties of the Personality Inventory for DSM-5 in an APA DSM-5 field trial sample. *Assessment* 2013;20:362-9.
153. McGrath JJ, Lim CCW, Plana-Ripoll O et al. Comorbidity within mental disorders: a comprehensive analysis based on 145 990 survey respondents from 27 countries. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e153.
154. de Jonge P, Wardenaar KJ, Lim CCW et al. The cross-national structure of mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2018;48:2073-84.
155. Kotov R, Krueger RF, Watson D et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol* 2017;126:454-77.
156. Maj M. 'Psychiatric comorbidity': an artefact of current diagnostic systems? *Br J Psychiatry* 2005;186:182-4.
157. Goodwin RD, Gorman JM. Psychopharmacologic treatment of generalized anxiety disorder and the risk of major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:1935-7.
158. de Vries YA, Al-Hamzawi A, Alonso J et al. Childhood generalized specific phobia as an early marker of internalizing psychopathology across the life-span: results from the World Mental Health Surveys. *BMC Med* 2019;17:101.
159. Zimmerman M, Chelminski I. A scale to screen for DSM-IV Axis I disorders in psychiatric out-patients: performance of the Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire. *Psychol Med* 2006;36:1601-11.
160. Tural U, Iosifescu DV. The prevalence of mitral valve prolapse in panic disorder: a meta-analysis. *Psychosomatics* 2019;60:393-401.
161. Bianchi Sanches SH, de Lima Osório F, Udina M et al. Anxiety and joint hypermobility association: a systematic review. *Braz J Psychiatry* 2012;34:S53-60.
162. Iljazi A, Ashina H, Al-Khazali HM et al. Post-traumatic stress disorder after traumatic brain injury – A systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2020;41:2737-46.
163. Chang K. Clinical evaluation of youth with Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS): recommendations from the 2013 PANS Consensus Conference. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:3-13.
164. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:38-46.
165. Roest AM, Martens EJ, Denollet J et al. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2010;72:563-9.
166. Iozzia G, de Miranda Azevedo R, van der Harst P et al. Association of recognized and unrecognized myocardial infarction with depressive and anxiety disorders in 125,988 individuals: a report of the Lifelines Cohort Study. *Psychosom Med* 2020;82:736-43.
167. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E et al. Association between mental disorders and subsequent medical conditions. *N Engl J Med* 2020;382:1721-31.
168. Muller JE, Koen L, Stein DJ. Anxiety and medical disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:245-51.
169. Stein DJ, Benjet C, Gureje O et al. Integrating mental health with other non-communicable diseases. *BMJ* 2019;364:l295.
170. Frith 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.
171. Alberts NM, Hadjistavropoulos HD, Jones SL et al. The Short Health Anxiety Inventory: a systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2013;27:68-78.
172. Tyrer P. Recent advances in the understanding and treatment of health anxiety. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:49.
173. Frankovich J, Swedo S, Murphy T et al. Clinical management of pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome: Part II – Use of immunomodulatory therapies. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27:574-93.
174. Mikolic A, Polinder S, Retel Helmrich IRA et al. Treatment for posttraumatic stress disorder in patients with a history of traumatic brain injury: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2019;73:101776.
175. McDowell CP, Dishman RK, Gordon BR et al. Physical activity and anxiety: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Prevent Med* 2019;57:545-56.
176. Sarris J, Camfield D, Berk M. Complementary medicine, self-help, and life-style interventions for obsessive compulsive disorder (OCD) and the OCD spectrum: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;138:213-21.
177. Trkulja V, Baric H. Current research on complementary and alternative medicine (CAM) in the treatment of anxiety disorders: an evidence-based review. In: Kim Y-K (ed). *Anxiety disorders*. Singapore: Springer, 2020:415-49.
178. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001;158:1568-78.
179. Low NCP, Cui L, Merikangas KR. Specificity of familial transmission of anxiety and comorbid disorders. *J Psychiatr Res* 2008;42:596-604.
180. Rougemont-Buecking A, Rothen S, Jeanprêtre N et al. Inter-informant agreement on diagnoses and prevalence estimates of anxiety disorders: direct interview versus family history method. *Psychiatry Res* 2008;157:211-23.
181. Weissman MM. Brief screening for family psychiatric history: the Family History Screen. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:675-82.
182. Milne BJ, Caspi A, Harrington H et al. Predictive value of family history on severity of illness: the case for depression, anxiety, alcohol dependence, and drug dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:738-47.
183. Brander G, Pérez-Vigil A, Larsson H et al. Systematic review of environmental risk factors for obsessive-compulsive disorder: a proposed roadmap from association to causation. *Neurosci Biobehav Rev* 2016;65:36-62.
184. Brook CA, Schmidt LA. Social anxiety disorder: a review of environmental risk factors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:123-43.
185. Norton AR, Abbott MJ. The role of environmental factors in the aetiology of social anxiety disorder: a review of the theoretical and empirical literature. *Behav Change* 2017;34:76-97.
186. Sareen J, Henriksen CA, Bolton SL et al. Adverse childhood experiences in relation to mood and anxiety disorders in a population-based sample of active military personnel. *Psychol Med* 2013;43:73-84.
187. Afifi TO, Mota NP, Dasiewicz P et al. Physical punishment and mental disorders: results from a nationally representative US sample. *Pediatrics* 2012;130:184-92.
188. Otowa T, York TP, Gardner CO et al. The impact of childhood parental loss on risk for mood, anxiety and substance use disorders in a population-based sample of male twins. *Psychiatry Res* 2014;220:404-9.
189. Taillieu TL, Brownridge DA, Sareen J et al. Childhood emotional maltreatment and mental disorders: results from a nationally representative adult sample from the United States. *Child Abuse Neglect* 2016;59:1-12.
190. Vrshek-Schallhorn S, Wolitzky-Taylor K, Doane LD et al. Validating new summary indices for the Childhood Trauma Interview: associations with first onsets of major depressive disorder and anxiety disorders. *Psychol Assess* 2014;26:730-40.
191. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010;197:378-85.
192. Bifulco A, Brown GW, Harris TO. Childhood Experience of Care and Abuse (CECA): a retrospective interview measure. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:1419-35.
193. Bifulco A, Bernazzani O, Moran PM et al. The Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q): validation in a community series. *Br J Clin Psychol* 2005;44:563-81.
194. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Neglect* 2003;27:169-90.
195. Louis JP, Wood AM, Lockwood G. Psychometric validation of the Young Parenting Inventory - Revised (YPI-R2): replication and extension of a commonly used parenting scale in schema therapy (ST) research and practice. *PLoS One* 2018;13:e0205605.

196. Young JE, Brown G. Young schema questionnaire. In: Young JE (ed). Cognitive therapy for personality disorders: a schema-focused approach, 2nd ed. Sarasota: Professional Resource Press/Professional Resource Exchange, 1994:63-76.
197. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the sustainable development goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
198. McLaughlin KA, Conron KJ, Koenen KC et al. Childhood adversity, adult stressful life events, and risk of past-year psychiatric disorder: a test of the stress sensitization hypothesis in a population-based sample of adults. *Psychol Med* 2010;40:1647-58.
199. Kendler KS, Baker JH. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review. *Psychol Med* 2007;37:615-26.
200. Kendler KS, Myers J, Prescott CA. The etiology of phobias: an evaluation of the stress-diathesis model. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:242-8.
201. Lau JYF, Gregory AM, Goldwin MA et al. Assessing gene-environment interactions on anxiety symptom subtypes across childhood and adolescence. *Dev Psychopathol* 2007;19:1129-46.
202. Keers R, Coleman JRI, Lester KJ et al. A genome-wide test of the differential susceptibility hypothesis reveals a genetic predictor of differential response to psychological treatments for child anxiety disorders. *Psychother Psychosom* 2016;85:146-58.
203. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:525-34.
204. Hammen C, Ellicott A, Gitlin M et al. Sociotropy/autonomy and vulnerability to specific life events in patients with unipolar depression and bipolar disorders. *J Abnorm Psychol* 1989;98:154-60.
205. Dohrenwend BS, Askenasy AR, Krasnoff L et al. Exemplification of a method for scaling life events: the PERI Life Events Scale. *J Health Soc Behav* 1978;19:205-29.
206. Brugha TS, Cragg D. The List of Threatening Experiences: the reliability and validity of a brief life events questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:77-81.
207. Butjosa A, Gómez-Benito J, Myin-Germeys I et al. Development and validation of the Questionnaire of Stressful Life Events (QSLE). *J Psychiatr Res* 2017;95:213-23.
208. Williams DR, Gonzalez HM, Williams S et al. Perceived discrimination, race and health in South Africa. *Soc Sci Med* 2008;67:441-52.
209. Shippee ND, Shah ND, May CR et al. Cumulative complexity: a functional, patient-centered model of patient complexity can improve research and practice. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1041-51.
210. Faravelli C, Lo Sauro C, Lelli L et al. The role of life events and HPA axis in anxiety disorders: a review. *Curr Pharm Des* 2012;18:5663-74.
211. Ehlers A. Somatic symptoms and panic attacks: a retrospective study of learning experiences. *Behav Res Ther* 1993;31:269-78.
212. Fredrickson BL, Joiner T. Positive emotions trigger upward spirals toward emotional well-being. *Psychol Sci* 2002;13:172-5.
213. Sewart AR, Zbozinek TD, Hammen C et al. Positive affect as a buffer between chronic stress and symptom severity of emotional disorders. *Clin Psychol Sci* 2019;7:914-27.
214. Dooley B, Fitzgerald A, Giollabhui NM. The risk and protective factors associated with depression and anxiety in a national sample of Irish adolescents. *Irish J Psychol Med* 2015;32:93-105.
215. Zimmermann M, Chong AK, Vecchiu C et al. Modifiable risk and protective factors for anxiety disorders among adults: a systematic review. *Psychiatry Res* 2020;285:112705.
216. van Harmelen A-L, Gibson JL, St Clair MC et al. Friendships and family support reduce subsequent depressive symptoms in at-risk adolescents. *PLoS One* 2016;11:e0153715.
217. Metts A, Zinbarg R, Hammen C et al. Extraversion and interpersonal support as risk, resource, and protective factors in the prediction of unipolar mood and anxiety disorders. *J Abnorm Psychol* 2021;130:47-59.
218. Iemmi V, Bantjes J, Coast E et al. Suicide and poverty in low-income and middle-income countries: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016;3:774-83.
219. Milner A, Page A, LaMontagne AD. Cause and effect in studies on unemployment, mental health and suicide: a meta-analytic and conceptual review. *Psychol Med* 2014;44:909-17.
220. Mollison E, Chaplin E, Underwood L et al. A review of risk factors associated with suicide in adults with intellectual disability. *Adv Ment Health Intellect Disabil* 2014;8:302-8.
221. Austad S, Nesse RM. Good reasons for bad feelings: insights from the frontier of evolutionary psychiatry. *Evol Med Public Health* 2020;2020:28-9.
222. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Personal Soc Psychol* 1988;54:1063-70.
223. Rosenberg M. Society and the adolescent self-image. Princeton: Princeton University Press, 1965.
224. Cella D, Yount S, Rothrock N et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care* 2007;45(Suppl. 1):S3-11.
225. Windle G, Bennett KM, Noyes J. A methodological review of resilience measurement scales. *Health Qual Life Outcomes* 2011;9:8.
226. Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depress Anxiety* 2003;18:76-82.
227. Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC): validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* 2007;20:1019-28.
228. Smith BW, Dalen J, Wiggins K et al. The brief resilience scale: assessing the ability to bounce back. *Int J Behav Med* 2008;15:194-200.
229. Zimet GD, Powell SS, Farley GK et al. Psychometric characteristics of the Multi-dimensional Scale of Perceived Social Support. *J Personal Assess* 1990;55:610-7.
230. Sherbourne CD, Stewart A. The MOS Social Support Survey. Santa Monica: RAND Corporation, 1993.
231. Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. Berlin: Springer, 1984.
232. Carver CS. You want to measure coping but your protocol's too long: consider the brief COPE. *Int J Behav Med* 1997;4:92-100.
233. Craske MG, Burton T, Barlow DH. Relationships among measures of communication, marital satisfaction and exposure during couples treatment of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1989;27:131-40.
234. Thompson-Hollands J, Edson A, Tompson MC et al. Family involvement in the psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *J Fam Psychol* 2014;28:287-98.
235. Zbozinek TD, Craske MG. The role of positive affect in enhancing extinction learning and exposure therapy for anxiety disorders. *J Exp Psychopathol* 2017;8:13-39.
236. Craske MG, Meuret AE, Ritz T et al. Treatment for anhedonia: a neuroscience driven approach. *Depress Anxiety* 2016;33:927-38.
237. Craske MG, Treanor M, Dour H et al. Positive affect treatment for depression and anxiety: a randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. *J Consult Clin Psychol* 2019;87:457-71.
238. Lindsay EK, Chin B, Greco CM et al. How mindfulness training promotes positive emotions: dismantling acceptance skills training in two randomized controlled trials. *J Pers Soc Psychol* 2018;115:944-73.
239. Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L et al. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychol Bull* 2007;133:1-24.
240. Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG et al. Interoception and mental health: a roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018;3:501-13.
241. Paulus MP, Stein MB. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct* 2010;214:451-63.
242. Koster EHW, Crombez G, Verschuere B et al. Components of attentional bias to threat in high trait anxiety: facilitated engagement, impaired disengagement, and attentional avoidance. *Behav Res Ther* 2006;44:1757-71.
243. Fox E, Russo R, Bowles R et al. Do threatening stimuli draw or hold visual attention in subclinical anxiety? *J Experiment Psychol Gen* 2001;130:681-700.
244. Ouimet AJ, Gawronski B, Dozois DJA. Cognitive vulnerability to anxiety: a review and an integrative model. *Clin Psychol Rev* 2009;29:459-70.
245. Hirsch CR, Meeten F, Krahé C et al. Resolving ambiguity in emotional disorders: the nature and role of interpretation biases. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:281-305.
246. Bernstein A, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity: selective review of promising research and future directions. *Expert Rev Neurother* 2007;7:97-101.
247. Derryberry D, Reed MA. Anxiety-related attentional biases and their regulation by attentional control. *J Abnorm Psychol* 2002;111:225-36.
248. Amin N, Foa EB, Coles ME. Negative interpretation bias in social phobia. *Behav Res Ther* 1998;36:945-57.
249. Myers SG, Fisher PL, Wells A. Belief domains of the Obsessive Beliefs Questionnaire-44 (OBQ-44) and their specific relationship with obsessive-compulsive symptoms. *J Anxiety Disord* 2008;22:475-84.
250. Mehling WE, Acree M, Stewart A et al. The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, Version 2 (MAIA-2). *PLoS One* 2018;13:e0208034.
251. Taylor S, Zvolensky MJ, Cox BJ et al. Robust dimensions of anxiety sensitivity: development and initial validation of the Anxiety Sensitivity Index-3. *Psychol Assess* 2007;19:176-88.
252. Hicks TV, Leitenberg H, Barlow DH et al. Physical, mental, and social catastrophic cognitions as prognostic factors in cognitive-behavioral and pharmacological treatments for panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 2005;73:506-14.

253. Wells A. *Metacognitive therapy for anxiety and depression*. New York: Guilford, 2009.
254. Knowles MM, Foden P, El-Deredy W et al. A systematic review of efficacy of the attention training technique in clinical and nonclinical samples. *J Clin Psychol* 2016;72:999-1025.
255. Cristea IA, Kok RN, Cuijpers P. Efficacy of cognitive bias modification interventions in anxiety and depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2015;206:7-16.
256. Heeren A, Mogoase C, Philippot P et al. Attention bias modification for social anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2015;40:76-90.
257. Smits JAJ, Rosenfield D, McDonald R et al. Cognitive mechanisms of social anxiety reduction: an examination of specificity and temporality. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:1203-12.
258. Rapee RM, Gaston JE, Abbott MJ. Testing the efficacy of theoretically derived improvements in the treatment of social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2009;77:317-27.
259. Hedman E, Mörtberg E, Hesser H et al. Mediators in psychological treatment of social anxiety disorder: individual cognitive therapy compared to cognitive behavioral group therapy. *Behav Res Ther* 2013;51:696-705.
260. 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.
261. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
262. Lorimer B, Kellett S, Nye A et al. Predictors of relapse and recurrence following cognitive behavioural therapy for anxiety-related disorders: a systematic review. *Cogn Behav Ther* 2021;50:1-18.
263. de Beurs E, Fried E. From mandating common measures to mandating common metrics: a plea to harmonize measurement results. *PsyArXiv* 2021;10.31234.
264. Wolpert M. Funders agree first common metrics for mental health science. <https://www.linkedin.com>.
265. Hughes KL, Clarke M, Williamson PR. A systematic review finds Core Outcome Set uptake varies widely across different areas of health. *J Clin Epidemiol* 2021;129:114-23.
266. Obbarius A, van Maasackers L, Baer L et al. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res* 2017;26:3211-25.
267. Prenoveau JM, Zinbarg RE, Craske MG et al. Testing a hierarchical model of anxiety and depression in adolescents: a tri-level model. *J Anxiety Disord* 2010;24:334-44.
268. Naragon-Gainey K, Prenoveau JM, Brown TA et al. A comparison and integration of structural models of depression and anxiety in a clinical sample: support for and validation of the tri-level model. *J Abnorm Psychol* 2016;125:853-67.
- DOI:10.1002/wps.20919

Síntomas psiquiátricos y deterioro cognitivo en el “COVID prolongado”: la relevancia de la inmunopsiquiatría

Aunque todavía es difícil proporcionar estimaciones precisas del riesgo absoluto, está claro que la depresión y la ansiedad son síntomas predominantes en el COVID-19 postagudo, y que son más acentuadas en pacientes hospitalizados por COVID-19 que en aquellos hospitalizados por otras infecciones del tracto respiratorio¹. Asimismo, se ha informado de deterioro cognitivo en varias personas que han tenido COVID-19 sintomático, que puede manifestarse como dificultades en la concentración, memoria, lenguaje receptivo y/o función ejecutiva¹. Los síntomas psiquiátricos y el deterioro cognitivo pueden desarrollarse y persistir meses después de la infección y, por lo tanto, forman parte de lo que se llama el “COVID prolongado”, del cual la fatiga es otra manifestación primordial.

El desarrollo de síntomas de depresión y ansiedad y de deterioro cognitivo después del COVID-19 puede ser en parte el resultado de consecuencias somáticas, funcionales o psicosociales de la enfermedad. Los coronavirus también pueden inducir una desregulación cognitiva, emocional, neurovegetativa y conductual como consecuencia de una lesión neurológica directa a través del daño hipóxico y la neuroinvasión. Además de esto, la activación inmune sistémica observada en el COVID-19 puede contribuir significativamente al costo de la salud mental incluso meses después de la enfermedad inicial.

La COVID-19 es una enfermedad que se ha caracterizado como un síndrome de liberación de citoquinas². El aumento de las concentraciones séricas de interleucina-6 y otras citoquinas inflamatorias son características distintivas, y se correlacionan de una manera dosis-respuesta con insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria adversa y otros resultados clínicos. La desregulación inmunoinflamatoria puede contribuir de manera importante a los síntomas psiquiátricos y cognitivos agudos y postagudos en pacientes con COVID-19.

A modo de ilustración, varias líneas de investigación indican un vínculo entre la activación inmunitaria y la depresión. En primer lugar, la manipulación del sistema inmunológico a través de intervenciones de endotoxinas, interferón-alfa o vacunas contra la fiebre tifoidea induce un comportamiento patológico que involucra síntomas depresivos como fatiga, bajo estado de ánimo e hipersomnia. En segundo lugar, estudios a gran escala confirmaron que las personas con enfermedades autoinmunes, p. ej. artritis reumatoide, o con afecciones que inducen inflamación, p. ej. obesidad, tienen mayor riesgo de desarrollar posteriormente depresión. En tercer lugar, los metaanálisis de estudios de biomarcadores indican que los niveles de marcadores inflamatorios, incluidas las citoquinas, como el factor de necrosis tumoral, la interleucina-1 beta y la interleucina-6; y las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), están significativamente elevadas en pacientes deprimidos en comparación con controles sanos. También se ha demostrado que la inflamación sistémica de bajo grado induce importantes anomalías fisiopatológicas en los sistemas endocrinos de estrés y regulación de la excitabilidad que aumentan aún más la reactividad neuroinmune. Además, los estudios en humanos y animales indican que la activación inmunitaria periférica puede inducir inflamación cerebral y, de hecho, se ha informado de un aumento de las respuestas inflamatorias en muestras de cerebro post-mortem de individuos deprimidos.

Además, estudios de ADN y ARN del genoma completo a gran escala indican que las personas deprimidas tienen más variantes genéticas y vías de expresión génica enriquecidas que intervienen en la señalización inmunitaria. Tal pleiotropía genética entre la desregulación inmunoinflamatoria y la depresión puede indicar una vulnerabilidad genética que podría explicar en parte por qué las personas con antecedentes de trastornos del estado de ánimo tienen mayor riesgo de resultados desfavorables de la enfermedad COVID-19 en comparación con las personas sin antecedentes psiquiátricos³. Finalmente, los enfoques de medicación antiinflamatoria han demostrado eficacia para reducir los síntomas de depresión.

Cabe destacar que los hallazgos que sugieren un vínculo fisiopatológico con el sistema inmunológico también se han informado para otras dimensiones relevantes para la COVID-19, como el deterioro cognitivo y la fatiga. En un análisis transversal representativo de una población >40.000 adultos, un nivel más alto de PCR se asoció con un funcionamiento ejecutivo más deficiente, lo que ocurrió sobre todo en caso de depresión e incluso existía en la edad adulta temprana⁴. En estudios longitudinales, los altos niveles de marcadores inflamatorios se han vinculado con deterioro cognitivo a largo plazo, lo que afecta al deterioro de la memoria y la función ejecutiva⁵. Un estudio de asociación del proteoma completo de adultos mayores donantes de cerebro indicó un aumento de la inflamación cerebral en personas con deterioro cognitivo en comparación con las cognitivamente estables⁶.

En el caso de la fatiga, la ilustración de la participación del sistema inmunitario proviene más sólidamente de estudios del síndrome de fatiga crónica (SFC) o encefalomiелitis miálgica (EM), un trastorno caracterizado por una fatiga persistente e inexplicable que no se alivia con el reposo. Aunque durante mucho tiempo se ha señalado SFC/EM como una enfermedad misteriosa, estudios recientes sugieren que la inflamación es fundamental en su patogénesis en al menos una proporción considerable de pacientes, a juzgar por los mayores niveles de marcadores inflamatorios que muestran una relación dosis-respuesta con la gravedad de la enfermedad⁷.

Si incluso la actividad inmune sistémica de bajo grado aumenta el riesgo de depresión, deterioro cognitivo y fatiga, es obvio que debemos ser conscientes del papel que puede desempeñar la activación inmune en las consecuencias para la salud mental del COVID-19, que implica una tormenta masiva de citoquinas. De hecho, se ha documentado una relación dosis-respuesta entre la gravedad de la desregulación inmunoinflamatoria en pacientes con COVID-19 y los síntomas de depresión tres meses después⁸. El mismo estudio también informó que la alta carga de inflamación inicial en pacientes con COVID-19 predecía un deterioro neurocognitivo, que implicaba una reducción de la velocidad de procesamiento, memoria verbal y fluidez, después de tres meses.

Queda por aclarar cuánto tiempo persiste el impacto de la activación inmune en pacientes con COVID-19. Sin embargo, para las infecciones que implican contacto hospitalario, los efectos conductuales máximos pueden tardar más de un año después de la infección en desarrollarse por completo. Esto sugiere que, además del impacto inmediato, también puede haber una sensibilización mediante la cual la activación inmunitaria desencadenada por la infección (es

decir, primer impacto) puede aumentar progresivamente la sensibilidad a estímulos proinflamatorios comunes (es decir, segundo impacto), lo que incluye otras infecciones leves, conmociones cerebrales, exposición a alérgenos y contaminantes transportados por el aire, así como factores psicosociales estresantes.

Los objetivos de la investigación futura son examinar la mejor manera de controlar, prevenir y tratar las consecuencias psiquiátricas, conductuales y cognitivas del COVID-19. Para los profesionales que tratan la depresión en pacientes con infección por SARS-CoV-2, una historia clínica y una exploración física minuciosas son primordiales. Existe evidencia de que la desregulación inmunoinflamatoria limita la eficacia de los antidepresivos, ya que se ha observado que los niveles plasmáticos elevados de PCR e interleucinas son predictores de una mala respuesta al tratamiento⁹. En consecuencia, se debe confirmar específicamente si los antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la depresión relacionada con COVID-19.

Mientras tanto, podemos suponer que cualquier avance importante en las vacunas y tratamientos antivirales dirigidos al SARS-CoV-2, así como las terapias inmuno-dirigidas (como las antici-

toquinas y los bloqueadores de los receptores de citoquinas), no solo evitarán enfermedades graves, sino que también beneficiarán al cerebro y a la salud mental.

Brenda W.J.H. Penninx

Department of Psychiatry, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. *Nat Med* 2021;27:601-15.
2. Moore BJB, June CH. *Science* 2020;6490:473-4.
3. Wang Q, Xu R, Volkow ND. *World Psychiatry* 2021;20:124-30.
4. Giollabhui NW, Alloy LB, Schwenen LJS et al. *Brain Behavior Immun* (in press).
5. Milton DC, Ward J, Ward E et al. *Eur Psychiatry* 2021;64:e14.
6. Wingo AP, Dammer AP, Breen MS et al. *Nat Commun* 2019;10:1619.
7. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN et al. *PNAS* 2017;114:E7150-8.
8. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C et al. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.
9. Liu J, Wei YB, Strawbridge R et al. *Mol Psychiatry* 2020;25:339-50.

DOI:10.1002/wps.20913

(Penninx BWJH. *Psychiatric symptoms and cognitive impairment in "Long COVID": the relevance of immunopsychiatry. World Psychiatry* 2021;20:357-358)

Aprendiendo de la respuesta global al COVID-19 para acelerar la innovación en los ensayos en salud mental

En las dos últimas décadas se ha visto un reconocimiento creciente de la contribución de los trastornos mentales a la carga de morbilidad global. También se ha tomado conciencia de que la innovación terapéutica basada en una sólida comprensión de los mecanismos de la enfermedad ha eludido a las empresas individuales que trabajan dentro de un modelo competitivo convencional basado en el mercado. Los gobiernos, las organizaciones benéficas y los filántropos están cada vez más dispuestos a financiar programas de investigación, y en los últimos años han surgido varias iniciativas y redes de colaboración. Por ejemplo, pronto se espera el lanzamiento de la *Health Brains Global Initiative* (<https://www.hbgi.org>), cuyo objetivo es "abordar los fallos del mercado, impulsando una nueva ciencia y una nueva financiación para facilitar nuevas trayectorias vitales".

Los que nos dedicamos a la investigación de la salud cerebral tenemos la responsabilidad de aprovechar esta oportunidad, pero debemos identificar prioridades y objetivos claros para garantizar que consigamos avances reales. Se puede extraer inspiración y ejemplos de muchas áreas de la ciencia colaborativa. Un ejemplo es la respuesta mundial a la pandemia de COVID-19, en la que, junto con el terrible número de muertos y el enorme sufrimiento humano, hemos observado la extraordinaria aceleración en el éxito de la investigación que es posible cuando investigadores y patrocinadores colaboran con un propósito compartido, y priorizan y coordinan sus esfuerzos.

La extraordinaria respuesta al COVID-19 no ha surgido de la nada. La comunidad investigadora mundial ha aprendido de anteriores respuestas inadecuadas a los brotes de enfermedades infecciosas y ha creado asociaciones y plataformas para garantizar un estado de preparación para las epidemias emergentes. El Consorcio Internacional de Infecciones Respiratorias Agudas Graves y Emergentes (*International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium*, <https://isaric.tghn.org>) fue fundado en el 2011 para garantizar una respuesta rápida de investigación clínica a las epidemias. La Coalición para las Innovaciones en la Preparación ante Epidemias (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*, <https://cepi.net>) se puso en marcha en 2017 con la misión de "esti-

mular y acelerar el desarrollo de vacunas contra las enfermedades infecciosas emergentes y permitir el acceso a estas vacunas para las personas durante los brotes epidémicos".

¿Cuáles son las áreas clave en el diseño y la realización de los ensayos que han permitido la obtención de las vacunas? Un área clave ha sido la estandarización de los ensayos clínicos de la fase inicial. El desarrollo de vacunas no es lo único; se ha reconocido durante casi dos décadas la contribución decisiva de los ensayos de fase II a la hora de proporcionar pruebas cruciales de pros y contras en las fases más tempranas del desarrollo (en vez de esperar a descubrir la falta de eficacia en los muy costosos ensayos de fase III)¹. Esto es más eficaz cuando se comprende el mecanismo de la enfermedad y los biomarcadores/resultados provisionales pueden relacionarse de forma fiable con los resultados clínicos. Por ello, los ensayos de vacunas de fase II evalúan la respuesta inmunitaria en lugar de los resultados clínicos².

La comprensión patogénica de los trastornos mentales todavía es limitada, pero la táctica de la traducción inversa, que investiga los efectos de los tratamientos de eficacia comprobada sobre los biomarcadores, ha sido productiva. Por ejemplo, los fármacos antidepresivos tienen efectos rápidos sobre el sesgo emocional, y esta es una medida experimental útil de un efecto terapéutico potencial a más largo plazo³. El sesgo emocional ahora se utiliza con frecuencia en los estudios de fase inicial como un indicador del beneficio clínico a largo plazo de los supuestos antidepresivos.

Una característica sorprendente adicional del desarrollo de la vacuna COVID-19 ha sido la ruptura del enfoque secuencial lineal estándar. Se han planeado y establecido ensayos de fase II/III utilizando diseños de combinación eficientes, mientras los estudios preliminares apenas se estaban poniendo en marcha. Hemos señalado previamente que un enfoque iterativo, no lineal, también podría ser útil en el desarrollo de fármacos en psiquiatría⁴.

La pandemia de COVID-19 también proporciona un ejemplo excelente del poder de integrar una plataforma de ensayos aleatorizados altamente simplificada para comparar los medicamentos disponibles y autorizados en entornos del mundo real. El estudio

RECOVERY fue diseñado y puesto en marcha rápidamente en marzo de 2020⁵. En él se aleatorizaron más de 35.000 pacientes en febrero de 2021. Para entonces, se habían demostrado los beneficios de dexametasona y tocilizumab y, lo que es igualmente importante, la falta de beneficios de hidroxiclороquina, lopinavir-ritonavir y azitromicina en pacientes hospitalizados con COVID-19. La velocidad y la potencia de los resultados obtenidos a partir de un estudio de extrema simplicidad, con una dedicación resuelta a maximizar el reclutamiento en un sistema de salud, son impresionantes.

Al simplificar radicalmente los procedimientos para minimizar la carga para el paciente y para el profesional clínico, RECOVERY ha proporcionado un ejemplo de una plataforma sostenible de ensayos continuos que permite la evaluación secuencial de múltiples agentes. La simplicidad y la rapidez del RECOVERY no se obtuvieron a costa de sacrificar la calidad o de evitar la supervisión ética o reglamentaria. Por el contrario, los investigadores de RECOVERY colaboraron estrechamente con los comités de ética y el comité regulador del Reino Unido en paralelo con el establecimiento del ensayo, logrando una velocidad hasta ahora inimaginable de establecimiento del ensayo.

Considero que necesitamos urgentemente aplicar las lecciones aprendidas de RECOVERY en los estudios de salud mental. Previamente hemos identificado el potencial de grandes estudios simplificados en salud mental⁶, aunque este enfoque sigue siendo inusual. Una excepción es el estudio BALANCE que compara tratamientos a largo plazo en el trastorno bipolar⁷. En este estudio, simplificamos radicalmente procedimientos y logramos una muestra de tamaño razonable con un resultado primario claro. Aprovechando el ejemplo de RECOVERY, ahora necesitamos ampliar estudios como BALANCE en un orden de magnitud para permitir múltiples brazos y obtener evidencia sólida de los efectos del tratamiento modestos (pero valiosos).

No hay escasez de preguntas clínicas importantes que necesitan respuesta a través de estudios a gran escala, simplificados y directamente aleatorizados. Al igual que con RECOVERY, inicialmente deberíamos centrarnos en la eficacia comparativa de las intervenciones autorizadas existentes, agregando tratamientos más innovadores una vez que la plataforma esté en funcionamiento. Un excelente ejemplo ilustrativo es la eficacia comparativa de los fármacos antidepresivos. En un metaanálisis en red se informó de que existen diferencias potencialmente importantes desde el punto de vista clínico entre 21 antidepresivos disponibles, pero que casi todos los datos comparativos son indirectos y están basados en estudios previos a la aprobación regulatoria⁸. Está es una laguna importante en la base de la evidencia y una barrera sustancial para saber qué antidepresivo podría ser más eficaz para un paciente específico, el objetivo de la psiquiatría de precisión⁹.

Deben diseñarse estudios a gran escala y optimizados en colaboración con una amplia gama de partes interesadas, incluyendo pacientes, entidades reguladoras e industria, y que recluten a una amplia gama de pacientes de entornos clínicos habituales. El reclutamiento a gran escala puede facilitarse si se utilizan registros médicos electrónicos. Avanzar sobre esta idea aprovechando el impulso

y el aprendizaje de RECOVERY parece ser una oportunidad excepcional para los profesionales clínicos, investigadores y pacientes de salud mental, y debe contar con el apoyo de los patrocinadores.

Por último, la pandemia de COVID ayuda a esclarecer las fortalezas relativas de los estudios aleatorizados y observacionales. En las primeras etapas, se dio considerable publicidad a pequeños estudios no controlados sobre los beneficios potenciales de la hidroxiclороquina. Un estudio de datos observacionales recogidos de forma sistemática pareció confirmar esto, solo para retractarse rápidamente. RECOVERY no demostró beneficio alguno de la hidroxiclороquina en pacientes muy graves, aunque sigue habiendo la posibilidad de que pudiera ser eficaz en casos muy tempranos o leves. Esto demuestra el peligro de los análisis retrospectivos de datos de procedencia incierta, así como el poder de los grandes ensayos aleatorizados controlados sencillos.

Por otra parte, los datos observacionales de las tasas de infección después de la vacunación fueron enormemente tranquilizadores, dadas las incertidumbres restantes en torno a la eficacia de la vacuna en subgrupos de pacientes específicos. Los datos observacionales pueden ampliar y confirmar los resultados de estudios aleatorizados, que siempre serán más pequeños y menos representativos. Estos datos están cada vez más disponibles a través de los registros médicos electrónicos y, aunque susceptibles a factores de confusión residuales incluso después de la coincidencia de puntuaciones de propensión multivariante, pueden ser muy valiosos para la vigilancia de la seguridad posterior a la comercialización y la confirmación de los efectos del tratamiento en conjuntos de datos más grandes y representativos.

En conclusión, pese a la tragedia y el sufrimiento humanos, la pandemia de COVID-19 ha inspirado algunas respuestas extraordinariamente creativas de la comunidad investigadora internacional. Necesitamos captar esto y aplicarlo al gran desafío global de las enfermedades mentales, aprovechando los esfuerzos de colaboración internacional que se están desarrollando. Deberíamos inspirarnos en lo mucho que se puede conseguir con tanta rapidez cuando se tiene un objetivo claramente definido y un sentido común de propósito y urgencia.

John R. Geddes

National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Health Biomedical Research Centre, University of Oxford and Oxford Health NHS Foundation Trust, Oxford, UK

1. Kola I, Landis J. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:1-5.
2. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK et al. *Lancet* 2020;396:467-78.
3. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. *Br J Psychiatry* 2009;195:102-8.
4. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. *Trends Neurosci* 2018;41:18-30.
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
6. Stroup TS, Geddes JR. *Schizophr Bull* 2008;34:266-74.
7. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J et al. *Lancet* 2010;375:385-95.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. *Lancet* 2018;391:1357-66.
9. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.

DOI:10.1002/wps.20918

(Geddes JR. *Learning from the global response to COVID-19 to accelerate innovation in mental health trials. World Psychiatry* 2021;20:358-359)

Metacognición en la psicosis: un camino renovado hacia la comprensión de los trastornos centrales y el tratamiento orientado a la recuperación

De acuerdo con las primeras definiciones de esquizofrenia como trastorno caracterizado por una fragmentación del pensamiento, la

emoción y el deseo¹, la psicosis en la actualidad se entiende como un trastorno que implica alteraciones profundas en el sentido que

las personas tienen de sí mismas y de su conexión con el mundo². Aunque es endémico en la psicosis³, no está claro cómo operacionalizar y medir los procesos que subyacen y mantienen estas alteraciones en la propia experiencia.

Un reto para la investigación empírica es que el sentido que una persona tiene de sí misma, dada su intimidad, inmediatez y elusividad, no es fácil de medir. Las evaluaciones validadas, por ejemplo, de la singularidad de pensamiento, el trastorno del pensamiento, los sesgos de razonamiento o la inexactitud de los juicios no captan cómo las personas inmersas en la psicosis experimentan sus propósitos, posibilidades y trayectorias vitales de manera diferente⁴.

No obstante, es posible evaluar procesos que subyacen a las alteraciones subjetivas que caracterizan a la psicosis. El sentido que una persona tiene de sí misma, es posible gracias a la integración de la experiencia. El sentido de uno mismo en el mundo es posible gracias a la síntesis activa de experiencias definidas en un sentido más amplio en el que la relación de esas experiencias definidas da sentido a las demás².

Una línea de investigación ha propuesto que la metacognición es un proceso cuya alteración podría dar lugar a alteraciones de la autoexperiencia en la psicosis². La metacognición, en diferentes disciplinas, designa la percepción de los propios pensamientos y conductas y, por tanto, la capacidad para controlar y modificar la conducta⁵. Aplicado a la experiencia subjetiva en la psicosis, un modelo integrador ha conceptualizado la metacognición como un espectro de actividades que fluctúan desde la percepción de experiencias cognitivas, emocionales y corporales definidas hasta la síntesis de esas experiencias en una conciencia más amplia de uno mismo, de los demás y del lugar que uno ocupa en la comunidad⁴.

La metacognición, en este modelo integrado, se extiende más allá de los juicios aislados, e implica procesos que permiten la conciencia y la reflexión sobre la experiencia en contextos sociales e intersubjetivos⁶. Permite a los individuos tener disponible, en un determinado momento, el tipo de sentido de sí mismos, de los demás y de los desafíos emergentes necesarios para la adaptación y la cooperación con los demás².

Aplicado a la psicosis, este modelo ha ofrecido varios avances significativos. En primer lugar, se ha acompañado del desarrollo de una herramienta para medir la capacidad metacognitiva como variable continua: la Escala de Evaluación Metacognitiva Abreviada (*Metacognitive Assessment Scale Abbreviated*, MAS-A)⁴. MAS-A diferencia la capacidad metacognitiva según su enfoque en uno mismo, los demás, la propia comunidad y el uso del conocimiento metacognitivo. Proporciona subescalas que corresponden a estas cuatro dimensiones. Las puntuaciones más altas en cada subescala reflejan un sentido que implica mayores niveles de integración de la información, mientras que las puntuaciones más bajas cuantifican experiencias más fragmentadas⁴.

Con las propiedades psicométricas adecuadas, MAS-A ha permitido realizar estudios cuantitativos de la experiencia subjetiva en psicosis a nivel internacional^{2,4,6}. Se han detectado déficits metacognitivos relativamente mayores en adultos con diagnóstico de múltiples fases de la psicosis en comparación con controles sanos, personas con problemas médicos no psiquiátricos, y otras con psicopatología menos grave.

En estos estudios se ilustran las cualidades de cómo los individuos se experimentan a sí mismos cuando tratan de dar sentido a lo que les ha ocurrido y lo que necesitan. Los resultados de estos estudios indican, por ejemplo, que muchos individuos con

psicosis pueden identificar estados corporales, cognitivos y emocionales distintivos, pero tienen dificultades para formar un sentido coherente de sí mismos en el que estas experiencias se relacionen cohesivamente entre sí. En consecuencia, se nos brinda la oportunidad de medir dimensionalmente la experiencia de fragmentación que puede comprometer las posibilidades de la experiencia de uno mismo como un agente activo en el mundo con posibilidades y propósitos coherentes.

El vínculo de estas alteraciones con las perturbaciones de la vida diaria se confirma empíricamente por los hallazgos de que los déficits metacognitivos más graves en la psicosis se relacionan con disminuciones concomitantes y prospectivas del funcionamiento psicosocial, incluyendo comportamientos sociales, síntomas negativos y motivación intrínseca relacionada. La investigación también ha descubierto que los cambios en la metacognición acompañan a cambios en otros aspectos de la función².

Este trabajo puede ofrecer un avance aún más sustancial pues va más allá del reconocimiento de una nueva variable que afecta al funcionamiento psicosocial en la psicosis. La investigación contemporánea ha afirmado que los complejos conjuntos de factores sociales y biológicos crean y sostienen la psicosis⁷. La metacognición no solo permite el estudio de la psicosis como una entidad multideterminada, sino que ofrece una perspectiva de un proceso subyacente que vincula fenómenos sociales, biológicos y psicológicos en una red de interacción fluida que culmina en una serie de posibles resultados.

Como se apoya en un análisis de red reciente⁸, la capacidad metacognitiva puede actuar como un nodo central en una gama compleja de dominios neurocognitivos heterogéneos y síntomas en la psicosis. En una red de este tipo, la capacidad metacognitiva puede influir profundamente en el resultado, no solo de manera directa, sino también a través de su influencia como un nodo que conecta y afecta las relaciones entre diferentes elementos biopsicosociales. Por consiguiente, la metacognición permite obtener un panorama más amplio y matizado de las fuerzas que dan forma a la psicosis, pasando de la genética y la función cerebral básica a cuestiones sociopolíticas, a la fenomenología del sufrimiento, la historia y las posibilidades únicas de una persona con diagnóstico de psicosis.

Por último, tal vez lo más claro, si los déficits en la metacognición dejan a las personas incapaces de dar sentido y manejar las experiencias que acompañan a la psicosis, entonces el tratamiento que mejore estos déficits puede abrir caminos únicos hacia la recuperación. Aquí, hay implicaciones tanto para los principios generales del tratamiento orientado a la recuperación como para el desarrollo de enfoques terapéuticos únicos.

En relación con los elementos comunes de tratamiento orientado a la recuperación, la investigación metacognitiva sugiere que, para promover una conciencia personal y un enfoque para el manejo de la psicosis, el tratamiento tiene que ser de naturaleza intersubjetiva y enfatizar la creación conjunta de significado en lugar de ofrecer principalmente enfoques dirigidos por el profesional clínico para la reducción de los síntomas y la adquisición de habilidades².

Una intervención específicamente desarrollada con base en este trabajo, la terapia de reflexión e introspección metacognitiva (MERIT)⁹, es un tratamiento integrador que responde al nivel de capacidad metacognitiva de los pacientes y busca explícitamente promover el crecimiento de esta capacidad en el curso del tiempo⁶. Con un prometedor apoyo empírico inicial⁹, este tratamiento operacionalizado destaca como ejemplo de innovación que puede abordar

singularmente la pérdida del sentido de sí mismo de las personas y promover la recuperación autodirigida.

Paul H. Lysaker¹, Ilanit Hasson-Ohayon²

¹Richard L. Roudebush VA Medical Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA; ²Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel

1. Bleuler E. Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
2. Lysaker PH, Lysaker JT. Theory Psychol (in press).
3. Lysaker PH, Lysaker JT. Schizophr Bull 2010;36:31-40.
4. Lysaker PH, Minor KS, Lysaker JT et al. Schizophr Res Cogn 2020;19:100142.

5. Moritz S, Lysaker PH. Schizophr Res 2018;201:20-6.
6. Hasson-Ohayon I, Gumley A, McLeod H et al. Front Psychol 2020;11:567.
7. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis J et al. World Psychiatry 2018;171:49-66.
8. Hasson-Ohayon I, Goldzweig G, Lavi-Rotenberg A et al. Schizophr Res 2018;202:260-6.
9. Lysaker PH, Gagen EC, Klion R et al. Psychol Res Behav Manag 2020;13:331-41.

DOI:10.1002/wps.20914

(Lysaker PH, Hasson-Ohayon I. Metacognition in psychosis: a renewed path to understanding of core disturbances and recovery-oriented treatment. World Psychiatry 2021;20:359-361)

La nosología evolutiva del trastorno de la personalidad y su utilidad clínica

Ha habido un consenso creciente en que la clasificación de los trastornos de la personalidad en el DSM-IV y la CIE-10 ya no se ajusta a su propósito. No ha habido evidencia sólida de que existan de nueve a once categorías diferenciadas de trastornos de la personalidad, el sistema era demasiado complejo, y no se utilizaba la mayoría de las categorías. La evidencia apuntaba hacia la naturaleza dimensional de la alteración de la personalidad, siendo la gravedad el factor determinante más fuerte de la discapacidad y el pronóstico¹.

Por consiguiente, no fue sorprendente que la *American Psychiatric Association* en el DSM-5 y la Organización Mundial de la Salud en la CIE-11 avanzaran hacia modelos dimensionales de la clasificación de los trastornos de la personalidad. El Grupo de Trabajo del DSM-5 propuso un modelo que incluía una evaluación de la gravedad (Criterio A) y una descripción de 25 rasgos (Criterio B) que se organizaron en cinco dominios, así como seis trastornos de la personalidad individuales basados en las categorías del DSM-IV. La propuesta fue rechazada, pero publicada en la Sección III del DSM-5 y etiquetada como Modelo Alternativo de los Trastornos de la Personalidad. Pese a no formar parte de la clasificación oficial, el modelo ha adquirido un acrónimo –AMPD– y ha recibido múltiples estudios en que se evalúa su utilidad y validez.

El modelo de la CIE-11 también implica una medida dimensional de la gravedad (trastorno de la personalidad leve, moderado y grave) y un estado subsindrómico denominado “dificultad de la personalidad”. Una vez que se ha determinado la gravedad, la disfunción de la personalidad puede delimitarse también utilizando uno o más de los cinco dominios de rasgos denominados afectividad negativa, desapego, desinhibición, disocialidad y anancastia. El modelo no conserva los tipos de personalidad tradicionales, con la excepción de un especificador límite².

La investigación sobre el modelo AMPD ha avanzado con rapidez una vez que se desarrolló un instrumento de autoinforme, el Inventario de Personalidad para el DSM-5 (Personality Inventory for DSM-5, PID-5). Este instrumento demostró propiedades psicométricas adecuadas, entre ellas una estructura factorial replicable, convergencia con instrumentos de la personalidad existentes y asociaciones esperadas con constructos clínicos³. Contradiendo las creencias del Comité del DSM-5 de que el modelo de AMPD carecía de utilidad clínica, los profesionales clínicos comunicaron que el modelo demostraba relaciones más sólidas con 10 de los 11 criterios clínicos que las categorías del DSM-5⁴.

Debido a su desarrollo más reciente, el modelo de CIE-11 ha recibido menos escrutinio clínico. Sin embargo, los estudios

por lo general refieren buena validez de constructo y fiabilidad de prueba/repetición de prueba⁵. Cinco dominios parecen ser también el modelo de mejor ajuste para los síntomas del trastorno de la personalidad tradicional, aunque la anancastia, los dominios anancastia, desapego y disocial pueden estar más claramente delineados que los dominios de afecto negativo y desinhibición⁶.

Se ha documentado que los rasgos de AMPD (medidos con el PID-5) pueden describir los dominios de rasgos de la CIE-11⁷. A pesar de derivarse de forma independiente, el AMPD y la CIE-11 comparten cuatro de los cinco dominios; las excepciones son la anancastia en la CIE-11 y el psicoticismo en el AMPD. Ambos modelos muestran una continuidad relativa con las categorías tradicionales de los trastornos de la personalidad y capturan la mayor parte de su información. El modelo de CIE-11 es superior para capturar el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad, mientras que el modelo de DSM-5 es superior para capturar el trastorno esquizotípico de la personalidad⁸.

Además, ambos modelos muestran cierta continuidad con las dimensiones de la personalidad en la población general, medidas utilizando el Modelo de Cinco Factores. La afectividad negativa se vincula con el neuroticismo, el desapego con escasa extraversión, la desinhibición con escasa conciencia y la disocialidad con escasa amabilidad. La anancastia de la CIE-11 se vincula con una alta conciencia, mientras que el psicoticismo de AMPD no se alinea en particular con ninguno de los cinco factores⁸.

En vista de esto, ambos modelos nuevos parecen más “fieles” a la evidencia existente sobre la patología de la personalidad que la clasificación oficial del DSM-5. No obstante, la justificación más importante para realizar un cambio de paradigma de este tipo –el desarrollo y la evaluación de tratamientos– aún no ha sido objeto de un estudio importante. Cabe señalar que hay escasa justificación para retener el antiguo modelo de clasificación de los trastornos de la personalidad, independientemente de cómo se desempeñe el nuevo modelo. Solo el trastorno límite de la personalidad tiene una base de evidencia, y esto en esencia nos dice que una serie de tratamientos tienen la misma eficacia y ninguno ha demostrado una eficacia específica para este trastorno en comparación con el malestar y la disfunción psicológica general⁹.

Sin embargo, se requieren urgentemente estudios de tratamiento que utilicen la nueva clasificación. Se ha planteado una serie de modelos que, con base en una evaluación cuidadosa de los dominios de gravedad y rasgos, conduce a una formulación coherente y holística que, por lo general, es compartida con el paciente y que da por resultado la adopción de un enfoque terapéutico consensuado⁹.

Un problema potencial es la retención de las categorías tradicionales de trastornos de la personalidad en ambos modelos. En el modelo AMPD, se conservan seis trastornos de la personalidad individuales. Puesto que los profesionales clínicos no especializados en trastornos de la personalidad por lo general utilizan solo tres diagnósticos (trastorno límite de la personalidad, trastorno antisocial de la personalidad y trastorno de la personalidad no especificado), un riesgo es que simplemente continúen con su práctica actual. El modelo de CIE-11 solo conserva un trastorno de la personalidad –el especificador del trastorno límite de la personalidad– pero su inclusión también puede comprometer el cambio a una práctica más basada en la evidencia. Aunque las categorías antiguas no tienen fundamento científico, su familiaridad puede dificultar que los profesionales clínicos adopten las nuevas clasificaciones.

En resumen, los cambios en la clasificación de los trastornos de la personalidad representan el inicio de un cambio de paradigma en el diagnóstico. La CIE-11 y el AMPD son razonablemente coherentes entre sí. Ambos sitúan la gravedad del trastorno de la personalidad en el centro del diagnóstico, como sugiere la evidencia. Ambos tienen dominios de rasgos dimensionales consistentes con los modelos de personalidad como el Modelo de Cinco Factores. Ambos parecen ser comprendidos y preferidos por los profesionales. Es lamentable que en ambos modelos se haya percibido la necesidad de aferrarse a las categorías tradicionales. La complejidad que esto creó en el modelo AMPD puede ser una de las razones por las que fue rechazado por el Comité del DSM-5. El comité de CIE-11 consideró la necesidad de comprometerse con un especificador límite para no sufrir un destino similar².

La clasificación de los trastornos de la personalidad en la CIE-11 es ahora oficial y habrá de utilizarse en muchos países a partir de enero de 2022. No está claro si el AMPD, o alguna forma del

mismo, se vuelve oficial y cuándo. Es de esperar que los profesionales clínicos vean las nuevas clasificaciones como útiles y que su uso conduzca a una mayor comprensión del concepto del trastorno de la personalidad, lo que resultará en una mejor atención clínica. La importancia de la personalidad en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos (y trastornos físicos para el caso) es obvia en la mayoría de los estudios que la han medido. Sin embargo, la personalidad es a menudo una ocurrencia tardía en la práctica clínica, que se considera en los pacientes cuando las cosas se complican. Si la patología de la personalidad se puede registrar con relativa facilidad (a través de breves cuestionarios y entrevistas) y podemos dejar de lado las categorías tradicionales, entonces creo que su utilidad para planificar y predecir el resultado del tratamiento será evidente.

Roger Mulder

Department of Psychological Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand

1. Crawford MJ, Koldobsky N, Mulder RT et al. *J Pers Disord* 2011;25:321-30.
2. Tyrer P, Mulder RT, Kim YR et al. *Annu Rev Clin Psychol* 2019;15:481-502.
3. Al-Dajani N, Gralnick TM, Bagby RM. *J Pers Assess* 2016;98:62-81.
4. Morey LC, Benson KT. *Compr Psychiatry* 2016;68:48-55.
5. Kim YR, Tyrer P, Lee HS et al. *Personal Ment Health* 2016;10:106-17.
6. Mulder RT, Horwood J, Tyrer P et al. *Personal Ment Health* 2016;10:84-95.
7. Bach B, Sellbom M, Kongerslev M et al. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136:108-17.
8. Bach B, Sellbom M, Skjernov M et al. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52:425-34.
9. Hopwood CJ. *Personal Ment Health* 2018;12:107-25.

DOI:10.1002/wps.20915

(Mulder R. The evolving nosology of personality disorder and its clinical utility. World Psychiatry 2021;20:361–362)

Las terapias cognitivas y conductuales de "tercera ola" y el nuevo enfoque basado en procesos para la intervención en psiquiatría

Steven C. Hayes¹, Stefan G. Hofmann^{2,3}

¹Department of Psychology, University of Nevada, Reno, NV, USA; ²Department of Psychological and Brain Sciences, Boston University, Boston, MA, USA; ³Department of Clinical Psychology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

Durante décadas, las terapias cognitivo-conductuales (TCC) se han evaluado en ensayos controlados aleatorizados para síndromes psiquiátricos específicos que se suponía que representaban expresiones de enfermedades latentes. Aunque estos protocolos fueron más eficaces que las condiciones de control psicológicas, los tratamientos con placebo e incluso las farmacoterapias activas, el avance adicional en la eficacia y la difusión se ha visto inhibido por la falta de enfoque en los procesos de cambio. Este panorama parece estar evolucionando ahora, debido tanto al colapso de la noción de que los trastornos mentales pueden clasificarse en categorías distintivas y definidas, como a la mayor atención central que se ha dado a los procesos de cambio en las TCC más nuevas, llamadas de "tercera ola". Aquí revisamos el contexto de este avance histórico y evaluamos la repercusión de estos métodos y modelos más nuevos, no como protocolos para tratar síndromes, sino como formas de abordar una gama más amplia de procesos de cambio. Se hace hincapié en cinco características clave de las terapias de "tercera ola": un enfoque en el contexto y la función; la opinión de que los nuevos modelos y métodos deberían basarse en otros aspectos de la TCC; un enfoque en repertorios amplios y flexibles frente a un enfoque en signos y síntomas; la aplicación de procesos al clínico, no solo al paciente; y la expansión hacia aspectos más complejos históricamente, más característicos de enfoques humanistas, existenciales, analíticos u orientados al sistema. Nuestro argumento es que estos métodos más nuevos pueden considerarse en el contexto de un enfoque idiográfico para el análisis funcional basado en procesos. Los procesos psicológicos de cambio pueden organizarse en seis dimensiones: cognición, afecto, atención, el yo, motivación y conducta manifiesta. Varios procesos importantes de cambio combinan dos o más de estas dimensiones. La adaptación de las estrategias de intervención para abordar los procesos adecuados en un determinado individuo sería un gran avance en psiquiatría y un paso importante hacia el cuidado de la salud mental de precisión.

Palabras clave: enfoque basado en procesos, terapia cognitivo-conductual, terapias de tercera ola, procesos de cambio, cognición, afecto, atención, el yo, motivación, conducta manifiesta, cuidado de la salud mental de precisión.

(Hayes SC, Hofmann SG. "Third-wave" cognitive and behavioral therapies and the emergence of a process-based approach to intervention in psychiatry. *World Psychiatry* 2021;20:363-375)

Para que un campo avance a largo plazo, necesita distinguir claramente sus propósitos de sus estrategias, a fin de que puedan adoptarse nuevas estrategias cuando se estanca el progreso en áreas importantes. Tal es la situación actual en la ciencia y la práctica moderna de la salud mental. Según prácticamente todos los parámetros, la incidencia y prevalencia de los problemas de salud mental están aumentando en todo el mundo, y se están cuestionando nuestros enfoques para lograr mejorar. La depresión en la actualidad es la causa número uno de discapacidad en todo el mundo¹ y las tasas de problemas comunes de salud mental han aumentado con rapidez, especialmente entre los jóvenes².

Al mismo tiempo, los tratamientos biomédicos se están volviendo más generales en vez de específicos, y las mejoras en las magnitudes de efecto tanto para las intervenciones psicosociales como biomédicas son mínimas o nulas³. La inquietud por los efectos secundarios y los procesos oponentes fisiológicos fomentados por el uso a largo plazo de clases comunes de medicamentos psicoactivos es cada vez mayor⁴. El mapeo genómico completo de cientos de miles de personas no está respaldando un papel prominente de los genes

en la etiología de los trastornos mentales comunes⁵.

En el contexto de estos desafíos, es prudente que el campo se vuelva a centrar de nuevo en su propósito. Si lo hace, actualmente se dispone de una gran cantidad de trabajo para orientar hacia un nuevo enfoque estratégico.

La ciencia de la intervención en psiquiatría ha buscado durante mucho tiempo una comprensión del sufrimiento humano basada en la identificación de procesos funcionalmente importantes de etiología, desarrollo, mantenimiento y cambio; con el propósito de que los pacientes individuales logren sus objetivos a través de métodos dirigidos y empíricos sensibles a la persona. Este propósito a largo plazo del análisis científico ha estado implícito en todo el campo de la salud mental a lo largo de décadas, pero las estrategias para llegar ahí han sido diferentes en las diversas disciplinas y épocas. A veces, estas estrategias han ocultado tanto ese propósito final que investigadores y clínicos prácticamente han olvidado por qué existen prácticas comunes.

En este artículo, repasamos brevemente la historia de la investigación y el programa práctico de las terapias cognitivo-conductuales (TCC). Tanto la vertiente cognitiva

como la conductual de la TCC comenzaron con una orientación al proceso específico de la persona que, una vez más, se ha convertido en un foco central, ya que la idea de que el trastorno mental puede clasificarse en categorías distintas y discretas ha sido ampliamente refutada. Esta transición ha sido impulsada por la llamada "tercera ola" de TCC, que ha suscitado una serie de nuevos procesos de cambio subyacentes.

El sector parece estar listo para avanzar hacia modelos de atención centrados en la persona y basados en la evidencia que abordan los procesos de cambios centrales basándose en teorías comprobables en vez de entidades patológicas latentes que están impulsadas por protocolos de intervención basados en la evidencia. Si reconocemos la oportunidad que representa este momento, está disponible un programa analítico alternativo que puede ayudar a nuestro campo, ampliamente definido, a abordar su propósito central con más eficacia.

EL MODELO DE PSIQUIATRÍA DE ENFERMEDAD LATENTE

En la nosología psiquiátrica tradicional, los problemas que presenta un individuo

y las características observables se organizan en “síndromes” que definen su trastorno mental. Un síndrome es un conjunto de signos (cosas que el clínico puede ver) y síntomas (cosas de las que la gente se queja) que tienden a coexistir. Como conjunto, se consideran como posibles expresiones de una enfermedad latente. En otras palabras, se supone que las personas probablemente comparten el mismo síndrome porque estos conjuntos de signos y síntomas son producidos por las mismas causas etiológicas subyacentes, expresadas en un curso mecanicista característico a lo largo del tiempo, que puede modificarse en formas conocidas. Esto se refleja en nuestro lenguaje cotidiano. Por ejemplo, a menudo decimos que una persona “tiene depresión” o que “está sufriendo un trastorno de ansiedad”, de la misma forma que alguien “tiene la gripe” o “sufre diabetes”.

Una estrategia sindrómica tiene carácter topográfico (en el sentido de que las diferencias formales son su foco proximal), pero su propósito es funcional. La esperanza es que un enfoque en signos y síntomas conduzca finalmente a categorías útiles que “dividan la naturaleza por sus articulaciones” (frase atribuida a Platón) al revelar entidades patológicas con procesos conocidos de origen, desarrollo, mantenimiento y cambio. Si se pueden identificar, entonces los tratamientos pueden abordar estos procesos patológicos subyacentes de una manera cada vez más eficaz.

La “utilidad clínica” de las categorías diagnósticas es el estado final pragmático que, en principio, valida todo el emprendimiento nosológico. El DSM-5 es claro sobre este objetivo final: “El diagnóstico de los trastornos mentales debe tener utilidad clínica: debería ayudar a los profesionales clínicos a establecer el pronóstico, los planes de tratamiento y los posibles resultados del tratamiento para sus pacientes”⁶. Sin embargo, la premisa en la que se basa esta estrategia es que los conjuntos de signos y síntomas reflejan procesos de enfermedad latente similares. Si existen tales procesos pero pueden dar lugar a infinidad de formas, o una infinidad de procesos, puede dar lugar a forma similares, la estrategia sindrómica para lograr la utilidad clínica probablemente fracasará, pues en tales casos la topografía está bien pobremente vinculada a los procesos subyacentes. Si los procesos de cambio son normales, tampoco pueden interpretarse adecuadamente como enfermedades, latentes o de otra índole. El envejecimiento, por ejemplo, en sí mismo no se reconoce como una enfermedad, aun

cuando se conozcan muchos procesos de envejecimiento.

Las versiones anteriores del DSM buscaban modelos de procesos de enfermedades latentes de forma más directa adoptando teorías y principios que eran populares en ese momento, y luego vinculando la categorización con esas ideas. Las primeras dos ediciones del DSM estaban fuertemente basadas en la teoría psicoanalítica. Hasta el DSM-III se daba por sentado que los trastornos mentales se originaban en conflictos profundamente arraigados que debían identificarse y resolverse. A un nivel metateórico, este punto de vista era completamente coherente con un modelo de enfermedad latente.

Recientemente, los profesionales clínicos de orientación psicodinámica han tratado de reavivar esta estrategia con la noción de que los trastornos de la personalidad están en el centro de todos los trastornos mentales. Para complementar el DSM, los profesionales clínicos de orientación psicodinámica desarrollaron el Manual Diagnóstico Psicodinámico (PDM-2)⁷ El objetivo es describir a las personas en relación con sus características de personalidad, la adecuación de su funcionamiento mental y los patrones de formación de síntomas que pueden mostrar, con particular atención a la forma en que experimentan estos síntomas. El PDM-2 presupone que los trastornos están integrados en la estructura de la personalidad del paciente y se manifiestan de formas que varían con las capacidades funcionales de cada persona. Esto también es totalmente consistente con un modelo de enfermedad latente.

LA ERA DE LA TERAPIA DEL COMPORTAMIENTO

En la misma época del inicio del DSM, un modelo alternativo tuvo considerable impacto. La primera generación (u “ola”) de la terapia conductual se dirigió a problemas psicológicos basados en gran parte en la aplicación idiográfica de los principios conductuales a casos específicos. Aunque estaba de acuerdo en que los acontecimientos privados eran objetivos legítimos del análisis científico, el conductismo skinneriano resaltaba los comportamientos observables y cuantificables y su papel en la alteración del entorno externo, en parte basado en la creencia de que el comportamiento, los pensamientos y los sentimientos abiertos eran todos reflejos de los mismos conjuntos de contingencias manifiestas. Se

argumentaba, por ejemplo, que las mismas experiencias aversivas podrían dar lugar a miedo, pensamientos relacionados con esos antecedentes dolorosos, o intentos manifiestos de escape o evasión⁸. Se consideraba que todas estas acciones psicológicas eran reflejos de la misma historia, y por consiguiente, aunque se argumentaba que todas eran científicamente legítimas⁸, no era *requisito* hacer el trabajo más difícil de abordar las experiencias privadas en lugar del análisis de la acción abierta. Metafóricamente, Skinner abrió la puerta a un análisis científico de los pensamientos y los sentimientos, pero no dio ninguna razón para atravesarla.

Este enfoque analítico funcional de “contingencia directa” todavía persiste en el análisis de comportamiento aplicado clásico, que en la actualidad en gran medida se aplica a niños con discapacidades del desarrollo. Los primeros terapeutas conductuales y modificadores de la conducta también agregaron principios neoconductuales extraídos del aprendizaje asociativo o social a los principios operantes skinnerianos en un intento de comprender los problemas humanos⁸⁻¹⁵. Por ejemplo, teóricos como Bandura argumentaron que los problemas podían basarse en la internalización de normas o modelos sociales⁹.

Para estas dos vertientes de la terapia y modificación conductual (analítica conductual y neoconductista), las categorías diagnósticas tradicionales eran conceptos abstractos con un propósito práctico poco conocido. En cambio, los primeros terapeutas conductuales creían que el diagnóstico debería estar vinculado a la aplicación individual de principios básicos de aprendizaje científicamente bien establecidos, lo que conducía a la selección de métodos aplicados bien especificados y probados empíricamente.

Este doble compromiso se muestra en la famosa definición de terapia conductual de Franks y Wilson como proceso que consiste en intervenciones vinculadas con “la teoría del aprendizaje operativamente definida y la conformidad con paradigmas experimentales bien establecidos”¹³.

Las divisiones que existían dentro de la terapia conductual en ese momento, en especial entre el neoconductismo y el análisis de la conducta, quedaron disimuladas por su frustración común con los excesos del pensamiento psicoanalítico y las estrategias diagnósticas basadas en el mismo. Eysenck y Rachman lo expresaron en una ocasión de esta forma: “No existe neurosis subyacente al síntoma, sino simplemente

el síntoma en sí. Deshazte del síntoma... y habrás eliminado la neurosis”¹⁴. Los terapeutas conductuales de todo tipo se tomaron en serio el resultado final de los cambios en las conductas objetivo, no una entidad nosológica cuestionable y construida¹⁵. Los temores psicoanalíticos del resurgimiento de síntomas debido a conflictos subyacentes¹⁴, no se materializaron en gran medida^{16,17}.

Muchos de los principios de aprendizaje que se estaban aplicando se habían identificado a través de análisis de laboratorio intensivos en pequeños grupos de sujetos humanos o no humanos. Este origen facilitó en particular que algunas de las ramas de la terapia conductual mantuvieran su enfoque en el programa analítico natural de los profesionales clínicos: la aplicación del conocimiento a individuos específicos con el propósito de crear análisis y planes de tratamiento que mejoraran sus resultados. La terapia conductual temprana siempre estuvo muy centrada en la persona. Considere, por ejemplo, la formulación de G.L. Paul de una de las preguntas más ampliamente citadas para guiar a los investigadores de intervención psicológica: “¿Qué tratamiento, aplicado por quién, es más efectivo para este individuo con ese problema específico, bajo qué serie de circunstancias y cómo se logra?”¹⁸.

Esta cuestión motivó a los investigadores clínicos a adoptar un nuevo enfoque científico de la intervención terapéutica. Específicamente, la pregunta de Paul pretendía orientar el campo hacia tratamientos con apoyo empírico para áreas específicas de problemas psicológicos que se ajustan a las necesidades del individuo en función de los procesos conocidos de desarrollo, mantenimiento y cambio. A diferencia de la nosología psiquiátrica tradicional, no se asumió la existencia de enfermedades latentes – los procesos implicados podían ser relativamente normales y solo su combinación o sensibilidad contextual puede ser patológica. Pese a estas diferencias en los supuestos, no hay que pasar por alto que, a un nivel más profundo, había un interés compartido en la identificación de conjuntos de procesos clínicamente útiles que explicaran el origen, desarrollo, mantenimiento y cambio del sufrimiento humano.

La definición de Franks y Wilson del campo muestra cuán marcadamente la terapia conductual en los primeros tiempos se basaba en principios de aprendizaje en un sentido más estricto, en especial los derivados del laboratorio animal¹³. Ese énfasis contenía un supuesto estratégico de que los

principios conductuales que se aplicaban a animales no humanos constituían una serie inicial relativamente adecuada a partir de la cual construir análisis funcionales que explicaran el sufrimiento y la prosperidad humanos.

Las teorías bien desarrolladas de la cognición y emoción humanas apenas se estaban formando, pero hacia finales de la década de 1970, las limitaciones de un enfoque de contingencia directa hicieron que la atención se dirigiera hacia ellas. Sin embargo, justo cuando la terapia conductual comenzó a abrirse a una gama más amplia de procesos que podían explicar la psicopatología, el sistema DSM-III y el flujo de financiación que lanzó comenzaron a captar la atención de los investigadores de la TCC y los desarrolladores de tratamientos. Esto tuvo un impacto significativo en la visión estratégica de la tradición.

LA “SEGUNDA OLA” DE LA TCC

De todos los enfoques de tratamiento psicológico, la TCC fue la que más estrechamente se alineó con la nosología psiquiátrica del DSM/CIE, aun cuando la tradición de la que procedía era idiográfica y centrada en el proceso, sin ningún supuesto de enfermedades latentes. En la actualidad esta dialéctica todavía es fuente de considerable controversia dentro de la TCC.

La premisa central de la segunda era (o “segunda ola”) de la TCC, cuyos pioneros fueron A.T. Beck y A. Ellis, entre otros, sostenía que las cogniciones desadaptativas contribuyen al mantenimiento de la angustia emocional y los problemas de comportamiento^{19,20}. Según el modelo de Beck, estas cogniciones desadaptativas incluyen creencias generales o esquemas, sobre el mundo, el yo y el futuro, dando lugar a pensamientos específicos y automáticos en situaciones determinadas¹⁹. El modelo básico plantea que las estrategias terapéuticas para modificar estas cogniciones desadaptativas dan lugar a cambios en la angustia emocional y los comportamientos problemáticos.

El enfoque cognitivo permitió interpretaciones alternativas de modelos biológicos, pero una fortaleza en la era del DSM fue que podían alinearse con el modelo de enfermedad médica. La TCC siguió a la psiquiatría al diseñar protocolos específicos para síndromes que se pusieron a prueba en ensayos controlados aleatorizados. La investigación de mecanismos y procesos se convirtió en una especie de idea tardía. Los protocolos de TCC se volvieron cada

vez más específicos, dirigidos a síndromes especificados en el DSM en línea con el modelo de enfermedad latente.

Un ejemplo es la historia del trastorno de pánico. La conceptualización original de este diagnóstico se basó en un modelo de enfermedad médica que presuponía la existencia de síndromes distintos y mutuamente excluyentes con una etiología inherentemente orgánica e indicaciones de tratamientos específicas^{21,22}. D.M. Clark introdujo su modelo cognitivo al referirse a estudios biológicos cuando escribió: “Paradójicamente, el modelo cognitivo de los ataques de pánico es tal vez más fácil de introducir al analizar el trabajo centrado en los enfoques neuroquímicos y farmacológicos para la comprensión del pánico”²³.

El modelo de Clark conceptualizó los ataques de pánico como consecuencia de la mala interpretación catastrófica de determinadas sensaciones corporales, como las palpitaciones y la disnea²³. Un ejemplo de esta errónea interpretación catastrófica sería el de un individuo sano que percibe las palpitaciones como evidencia de un inminente ataque cardíaco. El círculo vicioso del modelo cognitivo sugiere que diversos estímulos externos (es decir, un supermercado) o internos (es decir, sensaciones corporales o pensamientos) desencadenan un estado de aprensión si se perciben como amenazantes: “Por ejemplo, si una persona cree que hay algo mal en su corazón, es poco probable que vea la palpitación que desencadena un ataque como algo diferente del propio ataque. Más bien, es probable que vea a ambos como dos aspectos de lo mismo: un ataque cardíaco real o inminente”²³.

Este modelo presuponía que las variables biológicas pueden contribuir a un ataque al desencadenar fluctuaciones corporales benignas o intensificar sensaciones corporales de temor. Por lo tanto, los tratamientos farmacológicos pueden ser eficaces para reducir la frecuencia de los ataques de pánico si disminuye la frecuencia de las fluctuaciones corporales que pueden desencadenar el pánico, o si bloquean las sensaciones corporales que acompañan a la ansiedad. Sin embargo, si no se modifica la tendencia del paciente a la interpretación catastrófica de las sensaciones corporales, es probable que la suspensión del tratamiento farmacológico se asocie con una alta tasa de recaídas.

En términos generales, este modelo tiene apoyo empírico y, de hecho, se sabe que el contenido cognitivo influye en los signos y síntomas sindrómicos²⁴. Por ejemplo, los pacientes con pánico a los que se les

informó sobre los efectos de la inhalación de CO₂ declararon menos ansiedad y menos pensamientos catastróficos que los individuos no informados²⁵. Por otra parte, los pacientes con pánico que creían que controlaban la cantidad de CO₂ que inhalaban al girar una rueda inoperativa tendían a presentar menos pánico que los individuos que sabían que no tenían control sobre ello²⁶. El paquete cognitivo que se implementó para el trastorno de pánico con base en estas ideas cognitivas era fácil de estandarizar y manualizar, y había relativamente menos necesidad de relacionar los componentes de tratamientos específicos con el análisis funcional específico del individuo.

La investigación más detallada y metodológicamente adecuada acerca de cómo ocurre exactamente el cambio se pospuso para otro día y, en consecuencia, los paquetes de TCC se centraron más en los síndromes que en los procesos. Debido a la menor necesidad de precisión, hubo un menor esfuerzo por eliminar las posiciones teóricas y filosóficas poco claras, inconsistentes e incluso contradictorias. Se instaló la era dorada “de los protocolos para síndromes”, con un enorme aumento en la investigación de la TCC y la financiación de los laboratorios de TCC.

En cerca de 300 estudios metaanalíticos se ha analizado la TCC para una amplia gama de problemas definidos en el DSM, con apoyo más sólido para los trastornos de ansiedad, somatomorfos, bulimia, problemas de control de la ira, y el estrés general²⁷. Hay mucho de lo que enorgullecerse en este bloque de trabajo. Con su eficacia demostrada en muchos ensayos controlados aleatorizados, a menudo en comparación con los medicamentos más eficaces, la TCC ayudó a incontables personas y salvó muchas vidas. Esto ha dado lugar a la implementación de políticas de asistencia sanitaria rentables en muchos países desarrollados de todo el mundo.

En la actualidad, se encuentra a la vanguardia la iniciativa del Reino Unido denominada Mejora del Acceso a las Terapias Psicológicas (IAPT)²⁸. Este programa ha tenido un gran éxito: sin contar los abandonos y los rechazos, aproximadamente una de cada dos personas que utilizan un programa IAPT para la depresión, ansiedad u otros problemas de salud mental se recuperan, y hasta dos de cada tres muestran mejoras considerables²⁹. Al mismo tiempo, la fuerza relativa de la evidencia de los resultados permitió suponer que el papel del contenido cognitivo y emocional es determinante en la psicopatología para

cubrir las preguntas abiertas sobre los procesos de cambio subyacentes a las estrategias de la TCC. Dado el éxito relativo y el conjunto de evidencia para la TCC, estas preguntas abiertas parecen ser un pequeño precio a pagar.

En el contexto de la hegemonía del diagnóstico de síndromes, se establecieron, dentro de la TCC, paquetes y protocolos de intervención con un enfoque cada vez más estrecho. Estos fomentaron dominios de experiencia cada vez más fraccionados y dificultaron que los estudiantes y profesionales consideraran el progreso del campo de una forma completamente cohesiva.

LA “TERCERA OLA” DE LA TCC

Bajo la superficie, una serie de inquietudes reunidas a fines de la década de 1990 y principios de la de 2000, comenzaron a arrojar luz sobre la necesidad de un desarrollo tanto teórico como filosófico dentro de la tradición conductual y cognitiva. Entre ellas se incluían cuestiones empíricas como el inesperado éxito relativo de métodos más estrictamente enfocados y abiertamente conductuales en comparación con los protocolos completos de TCC, como las formas modernas de activación conductual en el tratamiento de la depresión³⁰; los resultados inesperados de los estudios de análisis de componentes grandes de TCC^{31,32} en los que no se encontró que los componentes cognitivos fueran clave para los resultados; y la respuesta inexplicable a los protocolos de TCC en las primeras sesiones, antes de que se presentaran los elementos supuestamente críticos dentro del modelo³³. También estaba la evidencia inconsistente de procesos de cambio utilizando medidas derivadas de modelos teóricos tradicionales^{34,35}. En todas estas áreas había que plantear contraargumentos³⁶, pero lo importante es que las cuestiones que se consideraban bien establecidas en la TCC ahora estaban inesperadamente bajo escrutinio.

Al mismo tiempo, el dominio de los supuestos realistas elementales (o “mecanicistas”) fue cuestionado por conocidos investigadores de la TCC que adoptaron una postura filosófica más funcional y contextualista^{37,38}. La mayor parte de los modelos tradicionales de TCC suponía que la psicopatología y su tratamiento podían considerarse como el resultado de conjuntos de partes, relaciones y fuerzas que eran ontológicamente preexistentes y, por tanto, necesitaban modelarse de una manera muy parecida a como se modelaría una máquina

mediante un diagrama de construcción. Por el contrario, algunos investigadores de TCC comenzaron a adoptar supuestos constructivistas – una forma más puramente descriptiva del contextualismo filosófico^{38,39} en la que la propia naturaleza o el significado de los sucesos solo podía apreciarse en su contexto histórico y situacional, y a la luz de los propósitos del propio análisis científico.

Gradualmente se hizo evidente que algunas diferencias dentro de la familia de intervenciones de la TCC reflejaban diferencias en los supuestos *a priori* y la filosofía de la ciencia en áreas como las unidades de análisis o los criterios de verdad³⁷. Para un contextualista, la abstracción de una acción psicológica requería comprender y apreciar su historia y propósito, pues la unidad de análisis era siempre “el acto en contexto”. Para un realista elemental, una acción y su naturaleza podían ser apreciadas aparentemente solas y separadas, del mismo modo que una parte extraída de una máquina desmontada puede examinarse sentado en la mesa de la cocina. Por ejemplo, para un mecanicista, la “ansiedad” podía verse como una emoción negativa en función de su forma, frecuencia o intensidad; para un contextualista, en una amplia gama de formas, frecuencia o intensidad, la ansiedad podría decirse que funciona negativa o positivamente con referencia a su contexto de presentación⁴⁰.

Estos diferentes supuestos fundamentales de los métodos de TCC de “tercera ola” penetraron en los métodos clínicos que produjeron y dieron lugar a un rápido aumento de nuevos procesos de cambio que se centraron en la *función* de cognición y emoción, más allá de su forma *per se*. Por ejemplo, en vez de tratar de cambiar la forma, frecuencia o sensibilidad situacional de las emociones o pensamientos llamados “negativos”, como se podía hacer en la TCC tradicional, los métodos de “tercera ola” se enfocaron más frecuentemente en la relación del paciente con su propia experiencia. Una variedad de modelos orientados a procesos y series de métodos surgió dentro de la TCC de “tercera ola”, incluyendo la terapia conductual dialéctica (DBT)⁴¹, terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT)⁴², terapia metacognitiva (MTC)⁴³, psicoterapia analítica funcional (FAP)⁴⁴, terapia de aceptación y compromiso (ACT)⁴⁵, formas modernas de activación conductual⁴⁶ y otras⁴⁷.

El impacto inicial de la “tercera ola” ya ha pasado^{37,47}. En la actualidad, la TCC representa un término global que incluye diferentes supuestos filosóficos, proce-

son focalizados, enfoques y filosofías de intervención, que coexisten unos al lado de los otros. Los tratamientos más tradicionalmente orientados al comportamiento ponen un mayor énfasis en la historia y el contexto, ya que se relacionan directamente con la acción abierta. Los tratamientos de orientación más cognitiva comparten la premisa básica de que los trastornos mentales y la angustia psicológica se mantienen por el contenido cognitivo. Los métodos de la “tercera ola” provienen de ambas ramas, pero todos se enfocan en la relación de la persona con su propia experiencia.

La cantidad de investigación ahora disponible sobre los métodos de “tercera ola” es tan considerable que no es posible caracterizarla adecuadamente a través de estudios individuales, ni siquiera mediante metaanálisis individuales. Tan solo en el área de ACT, hay en la actualidad más de 420 ensayos controlados aleatorizados⁴⁸ y alrededor de 80 metaanálisis⁴⁹, que abarcan una amplia variedad de temas, desde la salud mental hasta la salud física, el deporte, el cambio social y el alto rendimiento.

Algunos de los métodos de la “tercera ola” son tan buenos en cuanto a resultados como la tradicional TCC de referencia, pero la investigación ha demostrado que la pregunta de “trivial” no es la correcta, porque diferentes moderadores predicen diferentes resultados. Así como no se puede enfocar uno en los efectos principales, desde el punto de vista estadístico, cuando se encuentran interacciones significativas, también es simplemente incorrecto comparar paquetes de una forma global cuando la moderación está presente regularmente.

Considere, por ejemplo, una serie de estudios de laboratorio de M. Craske de la Universidad de California, en Los Ángeles (UCLA) que comparan la TCC tradicional con la ACT en personas con trastornos de ansiedad. En un estudio de exposición basada en TCC frente a exposición basada en ACT⁵⁰, el enfoque en “qué paquete es mejor” sugirió inicialmente que ACT era superior en las evaluaciones clínicas ciegas desde el postratamiento hasta el seguimiento. Sin embargo, pronto se realizaron estudios que mostraban que esta conclusión era engañosa, puesto que los análisis de moderación mostraban un panorama más complejo. Por ejemplo, a aquellos con problemas de ansiedad solamente les iba mejor con TCC tradicional; mientras que a aquellos con problemas de ansiedad y depresión, a la vez, les iba mejor con ACT⁵¹. En varios estudios adicionales realizados

por el mismo equipo se identificaron otros moderadores significativos: por ejemplo, en un grupo de trastornos de ansiedad mixta, ACT fue mejor para aquellos con grados elevados iniciales de evitación de la conducta⁵², mientras que TCC fue mejor para las personas con fobia social si tenían niveles muy altos de inflexibilidad psicológica inicial⁵³.

En el contexto de patrones regulares de moderación significativa, una pregunta como “cuál es mejor” entre la TCC de “segunda ola” y la de “tercera ola” no tiene sentido científica ni clínicamente. Más bien, los resultados de la moderación sugieren que los terapeutas basados en la evidencia necesitan conocer tanto los tipos de modelos como los métodos.

El segundo zapato en caer al suelo, después de los hallazgos regulares de moderación entre diversos métodos de TCC en diferentes épocas y “olas”, ha sido una serie de estudios que muestran que los procesos de cambio funcionalmente importantes identificados a través del análisis mediacional a veces difieren y otras no entre estos modelos de intervención. Por otra parte, estos hallazgos de mediación no siempre se alinean como es de esperar.

Podemos quedarnos con la serie de estudios de UCLA para esta argumentación. En un estudio sobre el tratamiento del trastorno de ansiedad social mediante ACT o TCC tradicional, las reducciones rápidas en las cogniciones negativas al inicio del tratamiento mediaron los resultados en ambas intervenciones, pero una disminución rápida temprana en la “evitación de la experiencia” (tendencia a evitar experiencias privadas difíciles) fue un mecanismo de cambio específico de ACT⁵⁴. La defusión cognitiva (es decir, la capacidad de experimentar pensamientos con una sensación de distancia respecto a ellos, a fin de disminuir su impacto conductual automático) medió en los resultados de preocupación, evitación conductual y calidad de vida en ambas condiciones, pero predijo con más fuerza las reducciones de preocupación en TCC que en ACT⁵⁵.

Se ha demostrado este mismo patrón de diferenciación y superposición en varios estudios que han analizado las vías funcionalmente importantes de cambio en la TCC en diferentes épocas y “olas”. Por ejemplo, la defusión cognitiva parece mediar el resultado de la depresión para ACT más que para TCC⁵⁶, mientras que los resultados de la TCC tradicional para el dolor crónico están mediados por la aceptación del dolor, aun cuando esto no se aborde deliberada-

mente en los protocolos tradicionales de TCC⁵⁷. En un programa de TCC grupal, multidisciplinario y multicomponente para adultos con dolor crónico, las medidas de flexibilidad psicológica previas al tratamiento (objetivo central del proceso de ACT) predijeron los resultados finales, y el cambio en cada uno de los aspectos de la flexibilidad psicológica medido en el estudio (aceptación, defusión cognitiva, valores, acción comprometida) medió por separado los resultados⁵⁸.

Resultados como estos han causado un avance importante hacia las competencias de tratamiento y procesos de cambio en TCC. Tiene poco sentido empírico enfocarse en paquetes para síndromes si la secuencia real de los cambios psicológicos que son funcionalmente importantes para los resultados no son necesariamente los supuestos mecanismos favorecidos por los desarrolladores de la intervención y pueden moderarse mediante tales procesos de formas inesperadas. Los desarrolladores de TCC tradicional podrían estar algo sorprendidos al ver que la aceptación del dolor media los resultados en el dolor crónico, pese al hecho de que nunca fue abordado explícitamente por la terapia que desarrollaron^{57,58}. Asimismo, un desarrollador de ACT podría quedar perplejo al ver que niveles iniciales muy altos de evitación de la experiencia en personas con problemas de ansiedad pueden sugerir el uso de TCC tradicional sobre ACT, aun cuando esto siempre ha sido un objetivo clave de ACT pero no de TCC tradicional⁵³.

Un proceso de elaboración de consenso iniciado por la *Association for Behavioral and Cognitive Therapies* (Asociación de Terapias Conductuales y Cognitivas) es un claro ejemplo de este cambio en el enfoque de la TCC. Esta asociación reunió a más de una docena de sociedades profesionales para desarrollar pautas de educación y formación integradas en psicología cognitiva y conductual⁵⁹. Entre sus recomendaciones estuvieron las ideas clave de que la TCC moderna necesita incluir la claridad en los supuestos filosóficos; la comprensión de los procesos de cambio; la capacidad de adaptar los métodos de intervención a las necesidades de los individuos; y la competencia para ofrecer una amplia variedad de núcleos útiles entre las diversas ramas, eras y “olas” de TCC.

El carácter tambaleante de las “olas” proviene de los cambios en la organización de supuestos que son demasiado estrechos: “los procesos de cambio pueden derivarse en gran medida de animales no humanos”;

seguido de “no, el contenido cognitivo es clave y se deja fuera”; y posteriormente “no, la relación con la experiencia es clave y se deja fuera por un enfoque sobre el contenido”. Todas esas suposiciones contienen algo de verdad, pero todas son demasiado limitadas para que un esfuerzo en todo el campo de la salud mental cambie la trayectoria de la atención basada en la evidencia. Por ejemplo, todos estos supuestos estratégicos en las generaciones de TCC restan importancia a los procesos genéticos, epigenéticos y neurobiológicos, o socioculturales, que intervienen en el funcionamiento humano.

El lento progreso de la ciencia de la intervención basada en la evidencia, cuando se mide considerando la magnitud de las necesidades humanas⁶⁰, exige poner fin a los supuestos estratégicos excesivamente estrechos que hacen que el campo de la salud mental y conductual fluctúen de una simplificación excesiva a otra. Aunque ha surgido un conocimiento útil en cada una de estas eras, es el momento de enfocarse en una serie de principios organizativos que permita que lo más importante de nuestra base de conocimientos sea utilizado por todos los investigadores y profesionales interesados en la atención basada en la evidencia. Para que esto ocurra, necesitamos reconsiderar incluso qué es la atención basada en la evidencia.

Ha comenzado un ciclo integrador que, según creemos, puede llevar adelante no solo la TCC, sino todo el campo de la ciencia de la intervención basada en la evidencia. Debido en parte a la gran cantidad de cuestiones planteadas por los métodos de la “tercera ola”, la TCC moderna ha visto recientemente un enorme aumento de los estudios sobre procesos de cambio, especialmente en forma de estudios sobre moderación y mediación del tratamiento. En conjunto, estos hallazgos sientan las bases de un nuevo camino a seguir.

LA “TERCERA OLA” Y LOS PROCESOS DE CAMBIO

Cuando se propuso la “tercera ola” de TCC fue en reconocimiento a todos los cambios que estaban sucediendo en todas las ramas de la TCC en ese momento³⁵. Se subrayaron cinco características fundamentales⁶¹. De la misma manera que los métodos cognitivos fueron asimilados en la terapia conductual como una evolución más amplia de la tradición, prácticamente todos estos cambios han sido asimilados durante

los últimos 15 años en el núcleo de la TCC con mayúsculas. Vale la pena revisarlos pues supuestamente ayudan a formar los cimientos del cambio basado en procesos que se está produciendo ahora.

Enfoque en el contexto y la función

Los métodos más recientes de TCC se han enfocado prácticamente en los principios de cambio que se ocupan más del contexto y la función de los eventos psicológicos (por ejemplo, pensamientos, sentimientos y acciones abiertas) que en su contenido.

De la vertiente cognitiva, son ejemplos de este cambio la MBCT (“a diferencia de la TCC, la MBCT pone poco énfasis en modificar el contenido de los pensamientos; más bien, se hace hincapié en modificar la conciencia y la relación con los pensamientos”⁶²), y la MCT (“la MCT no aboga por cuestionar los pensamientos automáticos negativos o los esquemas tradicionales”⁶³, pues si bien la “TCC se preocupa por probar la validez de los pensamientos... la MCT se ocupa principalmente de modificar la forma en la que se experimentan y regulan los pensamientos”⁶³).

En métodos más racionalizados conductualmente, son ejemplos de este cambio la activación conductual moderna (en la que “las intervenciones abordan la función del pensamiento negativo o rumiante, en contraste con el énfasis de la terapia cognitiva en el contenido del pensamiento”³⁰), y la ACT (en que “el modelo apunta al contexto de la actividad verbal como elemento clave, más que el contenido verbal; no es que las personas estén pensando lo incorrecto – el problema es... cómo la comunidad verbal apoya su uso excesivo como un modo de regulación del comportamiento”⁶⁴).

La opinión de que los nuevos modelos y métodos deben basarse en otros aspectos de la TCC

El trabajo de un campo progresivo es llevar adelante todo lo que sea útil a medida que el campo se desarrolla. En el caso de los modelos de la “tercera ola”, esto se describió como un compromiso fundamental para “la transformación de estas fases anteriores en una forma nueva, más amplia e interconectada; de forma que, si bien las implicaciones pueden ser revolucionarias, los procesos que dan lugar a estos desarrollos son evolutivos”³⁷.

Los métodos más recientes de TCC han tomado esa idea en serio, y se han incluido procesos y núcleos bien probados a medida que se avanzaba. Métodos como la exposición, el entrenamiento de habilidades, el autocontrol y la tarea conductual se incluyeron casi de forma universal. Sin embargo, el marco más amplio de la TCC cambió a medida que se asimilaban estos procesos. Por ejemplo, la exposición tiene ahora más que ver con un nuevo aprendizaje basado en valores que con la habituación emocional *per se*. De manera similar, en lugar de usarlo para cuestionar y cambiar pensamientos específicos, el registro del pensamiento tiene el propósito de descentralizar o desviar - advirtiendo pensamientos para reducir su impacto automático. Asimismo, la reevaluación cognitiva ahora se centra más en la flexibilidad cognitiva y la utilidad de diversas construcciones disponibles, que en detectar y eliminar todos o la mayoría de errores cognitivos.

Enfoque en repertorios amplios y flexibles frente a signos y síntomas

Es característico de los métodos más recientes con un enfoque relativamente más amplio. Esto es evidente en el alcance de su aplicación y la amplitud de sus procesos de cambio. El enfoque en la atención flexible y funcional de MCT, el trabajo en los valores de ACT, las habilidades de regulación emocional de DBT, el enfoque actual de MBCT, pueden aplicarse prácticamente a cualquier situación de la vida, no solo a la patología clínica concebida de manera restringida.

En parte como resultado, el enfoque en síndromes específicos se ha derrumbado rápidamente en los últimos 15 años de desarrollo de la TCC, y eso, a su vez, ha preparado el camino para la transición que sugerimos que está teniendo lugar hacia un modelo basado en procesos de intervención basada en la evidencia. La TCC se está volviendo tan rápidamente “transdiagnóstica” que incluso ese término ya no es adecuado. De hecho, la TCC de “tercera ola” parece tener una afinidad particular por cuestiones de resiliencia y crecimiento positivo, así como por el alivio de problemas⁶⁵.

Aplicación de los procesos al profesional clínico, no solo al paciente

Casi todos los métodos más recientes de TCC tardan en aplicar la intervención al profesional clínico, no solo al paciente. En

DBT, la tarea radica en “aplicar la terapia entre sí, a fin de ayudar a cada terapeuta a mantenerse dentro del protocolo de la terapia”⁴¹. En MBCT, “tal vez el principio rector más importante es la propia práctica personal de atención plena del instructor”⁶⁶. En FAP, “a fin de atender mejor la experiencia del paciente, los terapeutas primero necesitan estar en contacto con la suya propia”⁶⁷. En ACT, “no hay una distinción fundamental entre el terapeuta y el paciente a nivel de los procesos que deben aprenderse”⁶⁸.

Esto se debe, en parte, a que los métodos son posiblemente más experienciales, y existe la creencia de que no puedes enseñar lo que no puedes hacer. Por otra parte, estos métodos se basan más en cómo los procesos psicológicos normales pueden ocurrir para que se produzca un daño psicológico, y cómo pueden reorganizarse estos procesos para promover mayor prosperidad humana. Empíricamente, esa idea ha sido confirmada por la evidencia de que los métodos de la “tercera ola” conducen a resultados psicológicos positivos para profesionales y residentes, no solo para sus pacientes⁶⁹.

Expansión hacia aspectos más complejos

Las formas más nuevas de TCC no han dudado en tratar de abordar una amplia variedad de problemas humanos complejos históricamente más característicos de los enfoques humanistas, existenciales, analíticos u orientados a sistemas, que la TCC. Por ejemplo, ACT aborda cuestiones de valores y creación de significado, como podría ocurrir más en la terapia existencial, o de apertura emocional y toma de perspectiva, como podría ocurrir en los enfoques humanistas o Gestalt. FAP se centra en las cualidades de la alianza terapéutica y cómo utilizarlas para construir relaciones de mayor apoyo, como podría esperarse en la psicología rogeriana. DBT enfatiza la validación interpersonal tanto como se podría hacer en los enfoques humanísticos.

De hecho, aunque los conceptos teóricos y formas de describir estos fenómenos pueden ser diferentes, sería difícil encontrar un tema central en un trabajo clínico más orientado a la profundidad que todavía quede completamente fuera de la tradición de la TCC cuando todas sus generaciones, eras y “olas” están incluidas. En unos pocos casos, esta amplitud se debe a que la TCC moderna es simplemente un método de préstamo, pero en la mayoría de estos casos,

los enfoques de “tercera ola” están profundizando en temas que solían ser ignorados. El trabajo de ACT centrado en la elección de valores, por ejemplo, es relativamente único desde el punto de vista tecnológico – mientras que su enfoque tiene una profunda resonancia en otras tradiciones.

Integrando estas sensibilidades en la TCC basada en procesos

A medida que se han plasmado estos compromisos fundamentales, ha surgido un amplio conjunto de evidencias sobre los procesos de cambio. Estos pueden definirse como mecanismos teóricos, dinámicos, progresivos, vinculados al contexto, modificables y multinivel, que se producen en secuencias predecibles, empíricamente establecidas y orientadas hacia resultados deseables⁷⁰.

Estos procesos son de base teórica, en el sentido de que se asocian a declaraciones científicas claras de las relaciones entre eventos que dan lugar a predicciones evaluables y métodos de influencia; dinámica porque pueden implicar ciclos de retroalimentación y cambios no lineales; progresiva porque puede ser necesario organizarlos en secuencias específicas para lograr los objetivos de tratamiento o prevención; vinculada al contexto y modificable de manera que directamente sugieran núcleos de intervención al alcance de los profesionales; y multinivel porque algunos procesos reemplazan o están anidados dentro de otros.

La literatura sobre los procesos de cambio es vasta. Gran parte se encuentra en forma de análisis de mediación. Si se examinan únicamente los estudios de mediación dentro de los ensayos controlados aleatorizados, se pueden identificar más de 1.000 hallazgos significativos, que abarcan más de 100 procesos de cambio⁷¹. Si bien la naturaleza pauci-variada, lineal y unidireccional de la mediación, basada nomotéticamente, debe dejarse de lado, en última instancia en favor del análisis de redes complejas idiográficas⁷², esa literatura proporciona un fundamento empírico para los pasos que ahora se requieren en la atención basada en la evidencia.

A continuación resumimos la literatura sobre procesos psicológicos de cambio en la TCC, centrándonos principalmente en los procesos con evidencia de mediación. Nuestro tanto más importante es que, mediante su trabajo progresivo en procesos y procedimientos, las eras y “olas” de la TCC han

construido una base que ahora permite que todo el campo de la salud mental se mueva más allá de los protocolos que se centran en las entidades sindrómicas hacia una nueva forma idiográfica de análisis funcional basado en procesos⁷³.

Como destacaremos, este paso en realidad ha avanzado poderosamente por los métodos y modelos de la “tercera ola”, y las características estratégicas y supuestas que ya hemos revisado; pero, en un enfoque maduro de procesos, todos los procesos empíricamente bien establecidos y los núcleos de intervención que los mueven deben incluirse en la atención basada en la evidencia, independientemente de su origen.

Empíricamente hablando, los procesos psicológicos de cambio pueden organizarse a grandes rasgos en seis dimensiones, que consideraremos sucesivamente.

Cognición

Las nuevas formas de TCC han añadido varios procesos de cambio en la dimensión de cognición, pero todos ellos se centran en cambiar la relación de pensador y pensamiento. Los procesos de cambio particularmente bien respaldados de las formas más nuevas de TCC incluyen la defusión cognitiva⁷⁴ (que es la capacidad de experimentar pensamientos con un sentido de distancia respecto a ellos, a fin de reducir su impacto conductual automático) y la no reactividad^{75,76} (que es permitir que tus experiencias cognitivas o de otra índole aparezcan y desaparezcan sin reaccionar para tratar de modificarlas). Ambos procesos alteran el impacto de la cognición humana al cambiar la relación de la persona con sus propios pensamientos, en vez de tratar de cambiar la forma, frecuencia o sensibilidad situacional del pensamiento en sí. Por consiguiente, estos procesos están enfocados en el contexto, en vez de centrarse en el contenido, una característica clave de muchos procesos de la “tercera ola”.

Nuestra comprensión de los constructos cognitivos tradicionales de la TCC más orientados al contenido, como la reevaluación cognitiva⁷⁷, la rumiación y la preocupación⁷⁸, el catastrofismo⁷⁹ y los pensamientos disfuncionales⁸⁰, también se ha visto afectada por estos conceptos más nuevos. Por ejemplo, no es la mera apariencia de preocupación lo que se considera negativo sino más bien su imbricación con la preocupación. Del mismo modo, no es que la reevaluación sea una forma de llegar

al “pensamiento correcto” o de deshacerse del “pensamiento equivocado”, sino que hay una variedad de pensamientos disponibles para guiar la acción y el paciente debe detectar y retener los más funcionales.

Parece que está surgiendo un consenso sobre que lo que más se necesita es una sana distancia psicológica del pensamiento, para que las creencias y construcciones cognitivas no se imbriquen excesivamente, ya sea mediante evitación y supresión, o apego y adopción rígida^{81,82}. Además, lo que se necesita es suficiente flexibilidad cognitiva⁸¹, para que se disponga de una serie de construcciones posiblemente útiles en una situación determinada y la persona pueda aprender cuál es más útil en ese contexto.

Afecto

Las formas más nuevas de TCC han agregado una variedad de procesos afectivos a los que se enfoca la TCC tradicional. Estos nuevos conceptos se centran en cómo la persona se relaciona con la emoción, en áreas como la apertura al afecto, la voluntad de profundizar en la experiencia y la importancia de aprender de la experiencia emocional⁶². El que se apoya con más frecuencia es la aceptación^{82,84,85} – la voluntad de experimentar el afecto sin escape, evitación o restricción innecesarios. Lejos de la resignación, la aceptación implica una aceptación activa de la experiencia y el aprendizaje del contenido de los acontecimientos afectivos. Otros ejemplos de procesos afectivos más nuevos están estrechamente alineados con la aceptación, como la autocompasión o la autoamabilidad⁸⁶ y la tolerancia a la angustia⁸⁷.

Los conceptos más centrados en el contenido en la TCC tradicional, como el afecto positivo y negativo⁸⁸, la soledad⁸⁹ y la desesperanza⁹⁰, siguen siendo guías clínicas importantes, especialmente cuando son excesivos en frecuencia o intensidad; pero los procesos más nuevos amplían el significado clínico de estos contenidos afectivos. Por ejemplo, se ha demostrado que el afecto negativo es más perjudicial para el comportamiento cuando pone en marcha procesos de supresión y evitación⁹¹. Cuando no es así, la capacidad de identificar y describir experiencias emocionales negativas puede predecir trayectorias clínicas positivas incluso en presencia de emociones estresantes definidas por su mera forma⁹². Estas trayectorias positivas pueden, a su vez, reducir el afecto negativo a lo largo del tiempo y, por lo tanto, hasta cierto punto,

los procesos tradicionales centrados en el contenido también pueden ser marcadores a largo plazo de la mala gestión de las estrategias de regulación emocional más contextuales.

Atención

La TCC tradicional no tenía un lenguaje conceptual rico para la regulación de la atención, con excepción de un pequeño número de conceptos, como rumiación y preocupación, que son tanto atencionales como cognitivos. En cambio, el trabajo sobre la atención ha sido muy evidente en las formas más nuevas de TCC. Casi todos los métodos de TCC de “tercera ola” incluyen formas de intervención basadas en la atención plena o práctica contemplativa (*mindfulness*), y todos estos métodos incorporan, por lo tanto, entrenamiento en el control flexible, fluido y voluntario de los procesos de atención^{61,93}. Este entrenamiento puede realizarse a través de ejercicios contemplativos, entrenamiento deliberado en el control de la atención, imágenes guiadas u otros medios para enfocarse en el ahora, cambiando o persistiendo en la atención, y ampliando o reduciendo la atención, según lo exija la situación.

Las intervenciones de *mindfulness* afectan a una amplia gama de procesos de cambio que van mucho más allá de los procesos de atención *per se*⁹⁴, y el término “*mindfulness*” sufre de la amplia variedad de medidas y perspectivas que reflejan su diversa historia de origen. En cualquier caso, el vínculo entre la atención y la atención plena es tan fuerte que, a veces, “*mindfulness*” se utiliza como sinónimo de prestar atención.

La centralidad de esta dimensión se muestra también por cómo interactúan estos procesos. Por ejemplo, el cambio de un enfoque en el contenido del pensamiento al proceso del pensamiento en sí mismo (como en la defusión cognitiva) es en parte un cambio de atención en el ámbito cognitivo. Se podrían hacer afirmaciones similares sobre los procesos de la “tercera ola” de cambio en el afecto, en el sentido de sí mismo o la motivación.

El yo

La autorregulación y la autogestión se iniciaron en la época de la terapia conductual⁹⁵ y continuaron en la TCC tradicional con conceptos como la autoeficacia⁹⁶. La

“tercera ola” introdujo más sentidos espirituales del yo en la atención basada en la evidencia, a través de conceptos como el yo observador o el “yo como contexto”⁸⁴, el autodistanciamiento⁹⁷, el descentramiento⁹⁸ o el sentido de la espiritualidad⁹⁹.

Estos sentidos del yo no se definen por el contenido evaluado; de hecho, en los enfoques de la “tercera ola”, el yo conceptualizado y evaluado es comúnmente visto como un proceso psicológico inútil⁸⁴. Más bien, se refieren a un sentido de conciencia pura o toma de perspectiva, que proporciona o incluye la experiencia consciente, pero no se define por su contenido.

De todas las áreas del desarrollo, esta es tal vez la más difícil desde el punto de vista empírico, porque estos sentidos más profundos del yo son difíciles de medir mediante un autoinforme. Un yo que se define por la conciencia pura no es tanto un objeto de reflexión como un marcador de la conciencia humana *per se*⁹⁹. La conciencia humana es un tema demasiado central en la historia de la psicología y las ciencias del comportamiento como para evitarlo, pero su complejidad difícilmente puede sobreestimarse. Sin embargo, los estudios han demostrado la relevancia de estos procesos de “tercera ola” para el resultado¹⁰⁰.

Motivación

La motivación fue un enfoque clave en la terapia conductual temprana, especialmente en la forma de refuerzo y establecimiento de metas. Estos procesos todavía son de importancia reconocida¹⁰¹, junto con conceptos motivacionales tradicionales como las intenciones y las expectativas¹⁰². Las formas más nuevas de TCC, en especial la ACT, han añadido énfasis a valores seleccionados como un mediador clave del cambio^{84,103}.

La adopción de opciones de valores como un proceso motivacional debe verse en el contexto de otras dimensiones agregadas por la investigación y la teoría de la “tercera ola”. Por ejemplo, una mayor conciencia emocional y la apertura en sí informan sobre las elecciones de valores, al igual que una mayor flexibilidad cognitiva y de atención.

Comportamiento manifiesto

En la TCC moderna han surgido diversas habilidades específicas, pero a menudo se centran en otros procesos. Por ejemplo,

las habilidades DBT incluyen métodos de autorregulación que median los resultados de la terapia en el área del suicidio¹⁰⁴. El enfoque de ACT en un compromiso con la creación de patrones de acciones basadas en valores tiene cierto apoyo empírico¹⁰⁵.

Sin embargo, la mayoría de los objetivos conductuales conocidos tienen sus raíces en la terapia conductual temprana, como la restricción de conductas de seguridad, la activación de la conducta, la resolución de problemas, las habilidades sociales, la planificación o reducción de la impulsabilidad¹⁰⁶.

Conceptos interdimensionales

Varios de los procesos psicológicos importantes de cambio combinan dos o más de las dimensiones evolutivas anteriores. Podría decirse que la autorregulación implica tanto el comportamiento manifiesto como el sentido del yo. Mindfulness implica afecto, cognición y atención y, en algunos modelos, un sentido trascendente del yo.

Tal vez el mejor ejemplo de tales procesos agrupados es la flexibilidad psicológica, que combina conceptos de la “tercera ola” en cada una de las seis dimensiones anteriores, que incluye flexibilidad emocional, cognitiva y atencional, un sentido de adopción de perspectiva del yo, los valores como motivador y construcción de patrones de comportamientos manifiestos de hábitos basados en valores. Los metaanálisis han demostrado que la flexibilidad psicológica es un mediador común del cambio psicológico, en especial con intervenciones de “tercera ola” como la ACT^{107,108}.

Procesos de cambio en otro nivel de análisis

No es posible avanzar a una era basada en procesos permaneciendo por completo en el nivel psicológico. A nivel biofisiológico, por ejemplo, los cambios en la conectividad cerebral ya han demostrado mediar el impacto de algunas intervenciones cognitivas. También se sabe que los procesos de cambio, como la aceptación emocional, están mediados por la fuerza de la conectividad entre áreas del cerebro que se relacionan con respuestas emocionales difíciles¹⁰⁹. También se sabe que el cambio de comportamiento biológicamente relevante es importante en dicha área, lo que incluye dieta, ejercicio y sueño^{110,111}.

En un mundo cada más diverso, los procesos a nivel sociocultural tampoco pueden olvidarse. Se sabe empíricamente que los procesos sociales que pueden variar entre grupos culturales, como las formas de apoyo social o los estilos de funcionamiento familiar, median los resultados¹¹². Los procesos socialmente enfocados de la TCC moderna también son importantes, incluidos temas como la compasión interpersonal, la toma de perspectiva, la prosocialidad y la empatía⁸⁶. Un enfoque más controvertido pero importante es la alianza terapéutica, que media los resultados a través de una variedad de intervenciones psicosociales, pero que también parece tener un impacto parcial porque promueve la internalización de los procesos psicológicos de cambio como la aceptación, el no juzgar o el mantenimiento de un enfoque en los valores^{113,114}.

ANALIZANDO LOS PROCESOS DE CAMBIO

Los procesos de cambio deben estudiarse de una manera conscientemente “idionómica”; es decir, que utilice el análisis idiográfico con fines finalmente nomotéticos^{72,115-117}. Este enfoque alienta al clínico a examinar la conectividad funcional entre los diversos problemas que experimenta el paciente y las situaciones en las que ocurren, enfatizando el uso de procesos de cambio para caracterizar el desarrollo y mantenimiento de las dificultades del paciente y las limitaciones en su crecimiento.

Por ejemplo, una persona puede responder a la ansiedad social históricamente producida con retraimiento social con el fin de evitar sentimientos de inadecuación. Una vez que comprendemos las conexiones funcionales, podemos tratar de modificar su red desadaptativa estableciendo una mayor apertura emocional, o aumentando la probabilidad de una conexión social compasiva. Otra persona con una ansiedad social muy similar históricamente producida puede tratar de controlar el resultado social negativo mediante una mayor vigilancia de las amenazas sociales, y mayor rumiación y preocupación. Dicha persona puede necesitar trabajar para aumentar el control de la atención y la capacitación en habilidades de reevaluación para amortiguar los hábitos cognitivos rumiantes. Estos casos identifican patrones analíticos funcionales relevantes para el tratamiento que se suman gradualmente a la base de

investigación idionómica de los análisis de redes complejas de problemas psicológicos impulsados por procesos.

La idea de alejarse del tratamiento de las etiquetas de psiquiatría hacia el tratamiento del paciente individual mediante la comprensión de la complejidad basada en el proceso de sus problemas y la aplicación de estrategias de intervención personalizadas no es nueva. El uso del análisis funcional y la formulación de casos es el núcleo de la tradición conductual^{73,115}, pero un enfoque de red compleja empírico a partir de datos de evaluación ecológica momentánea extraídos de los últimos 40 años de investigación basada en procesos es una expansión sustancial, elaboración y desarrollo adicional de esta antigua tradición. Además, proporciona un modelo heurísticamente valioso para un sistema de clasificación relevante para el tratamiento que se basa en los procesos de tratamiento.

Hemos identificado los pasos necesarios en una forma de análisis funcional basado en procesos⁷³. A diferencia del análisis funcional clásico, los pasos comienzan considerando las características del caso en lo que respecta a posibles formulaciones de redes complejas, identificación de posibles procesos de cambio dentro de la red y recolección de medidas longitudinales de mayor densidad temporal para construir la red de forma empírica. Los núcleos de tratamiento relevantes pueden entonces abordar los elementos clave de la red empírica de experiencias, acciones, características biofisiológicas, socioculturales y situacionales del paciente, que indican procesos clave de cambio idiográficamente en el curso del tiempo. Si se modifican los procesos en la dirección esperada, el tratamiento puede continuar y se pueden evaluar los resultados – que, si tiene éxito, entonces permite identificar patrones ideográficos y clasificarlos en agrupaciones nomotéticas, siempre que no sea necesario distorsionar el patrón individual para hacerlo. Si los procesos específicos no cambian, o no se presentan los resultados esperados, podría reiniciarse el ciclo de análisis funcional basado en procesos.

Los estudios ya han sugerido la superioridad empírica de implementar módulos o núcleos de tratamiento basados en la evidencia para apuntar a procesos de cambio desadaptativos específicos de la persona, en relación con los protocolos generales dirigidos a síndromes generales^{118,119}. Con el tiempo, esta estrategia analítica funcional basada en procesos idionómicos recursivos construiría un conjunto de categorías

nomotéticas empíricas con una utilidad de tratamiento conocida¹²⁰⁻¹²².

El campo todavía tendría que sistematizar este conjunto creciente de hallazgos en el curso del tiempo de una forma clínicamente accesible que no sea teóricamente estrecha. Es una tarea difícil, pero no parece estar fuera de nuestro alcance. De hecho, ya hemos propuesto un sistema de este tipo basado en una descripción evolutiva ampliada¹²³.

CONCLUSIONES

A medida que la controversia sobre la “tercera ola” pasa al espejo retrovisor, la TCC contemporánea se ha vuelto más amplia, más flexible, más responsable desde el punto de vista filosófico, más centrada en los procesos y más comprometida con la adaptación de los métodos de tratamiento a las necesidades de las personas. Cada vez más, han surgido datos que revelan la sabiduría de un enfoque basado en procesos⁶¹, ya que se aplica a la comprensión de los métodos de TCC tradicionales y de última generación.

Esto no quiere decir que los terapeutas puedan ser meramente eclécticos, porque los diferentes modelos pueden basarse en supuestos filosóficos y conceptos teóricos contradictorios. Más bien, los terapeutas deben saber cómo identificar y enfocar los procesos centrales de cambio de forma coherente con su evidencia subyacente. Esto solo puede suceder completamente si el campo en general se mueve en una dirección basada en procesos.

Todos los enfoques estratégicos de las intervenciones basadas en la evidencia tienen el propósito final de comprender los procesos que explican el origen, el desarrollo, el mantenimiento y el cambio del funcionamiento humano adaptativo o desadaptativo. La suposición de que los problemas mentales reflejan la expresión de una entidad patológica latente ha dominado la nosología psiquiátrica, con la distinción entre tácticas, ya sea utilizando principios psicoanalíticos como en los primeros días del DSM, o identificando síndromes o la neurobiología del desarrollo como en el caso de los Criterios del Dominio de Investigación¹²⁴.

Esta suposición parece inhibir la búsqueda efectiva de procesos de cambio y ha alterado significativamente la cultura moderna de forma peligrosa. Considere a las personas en Estados Unidos que buscaron tratamiento por conflictos psicológi-

cos durante el periodo de 1998 a 2007 (la década más reciente con estudios de tamaños de muestra fiables). En ese tiempo, el número de personas que utilizaron métodos de cambio psicosocial para tratar sus problemas se redujo en casi un 50%, mientras que el número de esas personas que utilizaban enfoques psicológicos junto con medicamentos se redujo en cerca de un 30%. ¿Qué fue lo que se disparó al alza? La gente que solo utiliza medicamentos. En 2007, más del 60% de las personas con trastornos psicológicos utilizaba *solo* medicación¹²⁵. No hay ningún cuerpo científico que pueda justificar un resultado tan involuntario de la construcción de una enfermedad latente. De hecho, los especialistas en salud mundial señalan que, cuando esta construcción entra en el mundo en desarrollo, la atención puede deteriorarse en lugar de mejorar¹²⁶. Se necesita una nueva forma de avanzar.

Podría decirse que la ciencia de la intervención ha alcanzado un punto de inflexión, a medida que está surgiendo un nuevo paradigma basado en procesos⁷⁰. Este paradigma cuestiona la biomedicalización del sufrimiento psicológico humano debido a su escasa validez y utilidad clínica. El campo parece estar preparado para avanzar hacia modelos de atención centrados en la persona y basados en la evidencia que se centran en los procesos de cambio centrales basados en teorías comprobables, en lugar de entidades de enfermedades latentes que se mueven por protocolos de intervención basados en la evidencia.

Creemos que un enfoque basado en procesos representa un cambio de paradigma en la ciencia de la intervención. Ha llegado el momento de que la psicoterapia moderna y la ciencia de la intervención se centren en una nueva pregunta fundamental que se puede considerar como una versión ampliada de la pregunta original de G.L. Paul: “¿Qué procesos biopsicosociales centrales deben abordarse en este paciente dado este objetivo en esta situación, y cómo pueden modificarse de manera más eficiente y efectiva?”¹⁸.

La terapia basada en procesos (PBT) no es el nombre de una nueva terapia, sino de un nuevo enfoque de la ciencia de la intervención basada en la evidencia que utiliza procesos contextualmente específicos y basados en la evidencia para aliviar el sufrimiento y promover la prosperidad de las personas. A diferencia del enfoque del protocolo por síndromes, la PBT se dirige a procesos derivados teóricamente y apoyados empíricamente que se sabe que son responsables del cambio de tratamiento

positivo, lo que garantiza la utilidad del tratamiento¹²⁷ del enfoque.

La PBT marca una era más abierta, teóricamente coherente, filosóficamente clara, con un enfoque amplio e idiográfico. En cierto modo, esto representa un retroceso a los días anteriores de la TCC, pero ahora se produce con nuevos conceptos, medidas, enfoques empíricos y métodos analíticos. Como en una escalera de caracol, cubrimos el terreno anterior, pero en una posición más avanzada.

Muchos de estos cambios se amplificaron en gran medida con la llegada de la “tercera ola” de la TCC, pero, en aras del progreso a largo plazo, es importante que el campo no se quede ahí. Todas las “olas” y eras de la TCC, la psiquiatría y las intervenciones basadas en la evidencia en general, tienen un lugar y un papel en el futuro que se está desarrollando. La identificación de procesos de cambio ha sido la agenda implícita de la ciencia de la intervención desde el principio – es el momento de hacer de esa agenda el núcleo explícito de nuestro campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/.
2. Mojtabai R, Olfson M, Han B. National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. *Pediatrics* 2016; 138:e20161878.
3. Kupfer DJ, First MB, Regier DA. A research agenda for DSM-V. Washington: American Psychiatric Association, 2002.
4. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ et al. Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol* 2011;2: 159.
5. Border R, Johnson EC, Evans LM et al. No support for historical candidate gene or candidate gene-by-interaction hypotheses for major depression across multiple large samples. *Am J Psychiatry* 2019;176:376-87.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
7. Linggiardi V, Williams N. The psychodynamic diagnostic manual – 2nd edition. New York: Guilford, 2017.
8. Skinner BF. The operational analysis of psychological terms. *Psychol Rev* 1945;52:270-6.
9. Bandura A. Principles of behavior modification. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1969.
10. Bandura A. Social learning of moral judgments. *J Pers Soc Psychol* 1969;11:275-9.
11. Eysenck HJ. Classification and the problem of diagnosis. In: Eysenck HJ (ed). *Handbook of abnormal psychology*. New York: Basic Books, 1961:1-31.
12. Wolpe J. *Psychotherapy by reciprocal inhibition*. Redwood City: Stanford University Press, 1958.

13. Franks CM, Wilson GT. Annual review of behavior therapy: theory and practice. New York: Brunner/Mazel, 1974.
14. Eysenck HJ, Rachman S. The causes and cures of neurosis. Boston: Knapp, 1965.
15. Wolpe J, Rachman S. Psychoanalytic "evidence": a critique based on Freud's case of little Hans. *J Nerv Ment Dis* 1960;131:135-48.
16. Schraml W, Selg H. Behavior therapy and psychoanalysis. *Psyche* 1966;29:529-46.
17. Nurnberger JI, Hingtgen JN. Is symptom substitution an important issue in behavior therapy? *Biol Psychiatry* 1973;7:221-36.
18. Paul GL. Behavior modification research: design and tactics. In: Franks CM (ed). *Behavior therapy: appraisal and status*. New York: McGraw-Hill, 1969:29-62.
19. Beck AT. Cognitive therapy: nature and relation to behavior therapy. *Behav Ther* 1970;1:184-200.
20. Ellis A. Reason and emotion in psychotherapy. New York: Lyle Stuart, 1962.
21. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964;5:397-408.
22. Klein DF, Klein HM. The definition and psychopharmacology of spontaneous panic and phobia. In: Tyrer P (ed). *Psychopharmacology of anxiety*. Oxford: Oxford University Press, 1989:135-62.
23. Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
24. Hofmann SG. Toward a cognitive-behavioral classification system for mental disorders. *Behav Ther* 2014;45:576-87.
25. Rapee RM, Mattick R, Murrell E. Cognitive mediation in the affective components of spontaneous panic attacks. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1986;17:245-54.
26. Sanderson WC, Rapee RM, Barlow DH. The influence of an illusion of control on panic attacks induced via inhalation of 5.5% carbon dioxide-enriched air. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:157-62.
27. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk JJ et al. The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cogn Ther Res* 2012;36:427-40.
28. National Health Service. Adult Improving Access to Psychological Therapies program, 2020. <https://www.england.nhs.uk/mental-health/adults/iapt/>.
29. National Health Service. IAPT at 10: achievements and challenges. <https://www.england.nhs.uk/blog/iapt-at-10-achievements-and-challenges/>.
30. Jacobson NS, Martell CR, Dimidjian S. Behavioral activation treatment for depression: returning to contextual roots. *Clin Psychol* 2001;8:255-70.
31. Dimidjian S, Hollon SD, Dobson KS et al. Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:658-70.
32. Jacobson NS, Dobson KS, Truax PA et al. A component analysis of cognitive-behavioral treatment for depression. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:295-304.
33. Ilardi SS, Craighead WE. The role of nonspecific factors in cognitive-behavior therapy for depression. *Clin Psychol* 1994;1:138-56.
34. Bieling PJ, Kuyken W. Is cognitive case formulation science or science fiction? *Clin Psychol* 2003;10:52-69.
35. Morgenstern J, Longabaugh R. Cognitive-behavioral treatment for alcohol dependence: a review of evidence for its hypothesized mechanisms of action. *Addiction* 2000;95:1475-90.
36. Tang TZ, DeRubeis RJ. Reconsidering rapid early response in cognitive behavioral therapy for depression. *Clin Psychol* 1999;6:283-8.
37. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behav Ther* 2004;35:639-65.
38. Jacobson NS. Can contextualism help? *Behav Ther* 1997;28:435-43.
39. Mahoney MJ. Continuing evolution of the cognitive sciences and psychotherapies. In: Neimeyer RA, Mahoney MJ (eds). *Constructivism in psychotherapy*. Washington: American Psychological Association, 1995:39-67.
40. Meichenbaum D. Changing conceptions of cognitive behavior modification: retrospect and prospect. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:202-4.
41. Linehan MM. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford, 1993.
42. Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JT. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse*. New York: Guilford, 2001.
43. Wells A. *Emotional disorders and metacognition: innovative cognitive therapy*. Chichester: Wiley, 2000.
44. Kohlenberg RJ, Tsai M. *Functional analytic psychotherapy: creating intense and curative therapeutic relationships*. New York: Plenum, 1991.
45. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: the process and practice of mindful change*, 2nd ed. New York: Guilford, 2012.
46. Hayes SC, Follette VM, Linehan M (eds). *Mindfulness and acceptance: expanding the cognitive behavioral tradition*. New York: Guilford, 2004.
47. Hayes SC. *Acceptance and commitment therapy: towards a unified model of behavior change*. *World Psychiatry* 2019;18:226-7.
48. Association for Contextual Behavioral Science. ACT randomized controlled trials since 1986. https://contextualscience.org/ACT_Randomized_Controlled_Trials.
49. Association for Contextual Behavioral Science. State of the ACT evidence. https://contextualscience.org/state_of_the_act_evidence.
50. Arch JJ, Eifert GH, Davies C et al. Randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy (CBT) versus acceptance and commitment therapy (ACT) for mixed anxiety disorders. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:750-65.
51. Wolitzky-Taylor KB, Arch JJ, Rosenfield D et al. Moderators and non-specific predictors of treatment outcome for anxiety disorders: a comparison of cognitive behavioral therapy to acceptance and commitment therapy. *J Consult Clin Psychol* 2012;80:786-99.
52. Davies CD, Niles AN, Pittig A et al. Physiological and behavioral indices of emotion dysregulation as predictors of outcome from cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for anxiety. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2015;46:35-43.
53. Craske MG, Niles AN, Burklund LJ et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for social phobia: outcomes and moderators. *J Consult Clin Psychol* 2014;82:1034-48.
54. Niles AN, Burklund LJ, Arch JJ et al. Cognitive mediators of treatment for social anxiety disorder: comparing acceptance and commitment therapy and cognitive-behavioral therapy. *Behav Ther* 2014;45:664-77.
55. Arch JJ, Wolitzky-Taylor KB, Eifert GH et al. Longitudinal treatment mediation of traditional cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for anxiety disorders. *Behav Res Ther* 2012;50:469-78.
56. Zettle RD, Rains JC, Hayes SC. Processes of change in acceptance and commitment therapy and cognitive therapy for depression: a mediational reanalysis of Zettle and Rains (1989). *Behav Modif* 2011;35:265-83.
57. Åkerblom S, Perrin S, Fischer MR et al. The mediating role of acceptance in multidisciplinary cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *J Pain* 2015;16:606-15.
58. Åkerblom S, Perrin S, Rivano Fischer M et al. Predictors and mediators of outcome in cognitive behavioral therapy for chronic pain: the contributions of psychological flexibility. *J Behav Med* 2021;44:111-22.
59. Klepac RK, Ronan GF, Andrasik F et al. Guidelines for cognitive behavioral training within doctoral psychology programs in the United States: report of the inter-organizational task force on cognitive and behavioral psychology doctoral education. *Behav Ther* 2012;43:687-97.
60. Kazdin AE, Blasé SL. Rebooting psychotherapy research and practice to reduce the burden of mental illness. *Perspect Psychol Sci* 2011;6:21-37.
61. Hayes SC, Villatte M, Levin M et al. Open, aware, and active: contextual approaches as an emerging trend in the behavioral and cognitive therapies. *Annu Rev Clin Psychol* 2011;7:141-68.
62. Segal ZV, Teasdale JD, Williams JMG. Mindfulness-based cognitive therapy: theoretical rationale and empirical status. In: Hayes SC, Follette VM, Linehan MM (eds). *Mindfulness and acceptance: expanding the cognitive behavioral tradition*. New York: Guilford, 2004:45-65.
63. Wells A. *Meta-cognitive therapy for anxiety and depression*. New York: Guilford, 2008.
64. Hayes SC, Strosahl K, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy: an experiential approach to behavior change*. New York: Guilford, 1999.
65. Kashdan TB, Ciarrochi J. *Mindfulness, acceptance, and positive psychology: the seven foundations of well-being*. Oakland: New Harbinger/Context Press, 2013.
66. Dimidjian S, Kleiber BV, Segal ZV. Mindfulness-based cognitive therapy. In: Kazantzis N, Reinecke MA, Freeman A (eds). *Cognitive and behavioral theories in clinical practice*. New York: Guilford, 2009:307-30.
67. Kohlenberg RJ, Tsai M, Kanter JW. What is functional analytic psychotherapy. In: Tsai M, Kohlenberg RJ, Kanter JW et al (eds). *A guide to functional analytic psychotherapy: awareness, courage, love and behaviorism*. New York: Springer, 2008:1-16.
68. Pierson H, Hayes SC. Using acceptance and commitment therapy to empower the therapeutic relationship. In: Gilbert P, Leahy R (eds). *The therapeutic relationship in cognitive behavior therapy*. London: Routledge, 2007:205-28.
69. Dereix-Calonge I, Ruiz FJ, Sierra MA et al. Acceptance and commitment training focused on repetitive negative thinking for clinical psychology trainees: a randomized controlled trial. *J Contextual Behav Sci* 2019;12:81-8.

70. Hofmann SG, Hayes SC. The future of intervention science: process-based therapy. *Clin Psychol Sci* 2019;7:37-50.
71. Hayes SC, Ciarrochi J, Hofmann SG et al. How change happens: what the world's literature on the mediators of therapeutic change can teach us. Presented at the Evolution of Psychotherapy Conference, Erickson Foundation, December 2020.
72. Hofmann SG, Curtiss JE, Hayes SC. Beyond linear mediation: toward a dynamic network approach to study treatment processes. *Clin Psychol Rev* 2020;76:101824.
73. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE. Process-based functional analysis can help behavioral science step up to the challenges of novelty: COVID-19 as an example. *J Contextual Behav Sci* 2020;18:128-45.
74. Bach P, Gaudiano BA, Hayes SC et al. Acceptance and commitment therapy for psychosis: intent to treat hospitalization outcome and mediation by believability. *Psychosis* 2013;5:166-74.
75. Garland EL, Gaylord SA, Palsson O et al. Therapeutic mechanisms of a mindfulness-based treatment for IBS: effects on visceral sensitivity, catastrophizing, and affective processing of pain sensations. *J Behav Med* 2012;35:591-602.
76. Zou Y, Li P, Hofmann SG et al. The mediating role of non-reactivity to mindfulness training and cognitive flexibility: a randomized controlled trial. *Front Psychol* 2020;11:1053.
77. Manne SL, Winkel G, Rubin S et al. Mediators of a coping and communication-enhancing intervention and a supportive counseling intervention among women diagnosed with gynecological cancers. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:1034-45.
78. Topper M, Emmelkamp PM, Watkins E et al. Prevention of anxiety disorders and depression by targeting excessive worry and rumination in adolescents and young adults: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2017;90:123-36.
79. Smeets RJEM, Vlaeyen JWS, Kester ADM et al. Reduction of pain catastrophizing mediates the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *J Pain* 2006;7:261-71.
80. Espie CA, Kyle SD, Miller CB et al. Attribution, cognition and psychopathology in persistent insomnia disorder: outcome and mediation analysis from a randomized placebo-controlled trial of online cognitive behavioural therapy. *Sleep Med* 2014;15:913-7.
81. Kashdan TB, Barrios V, Forsyth JP et al. Experiential avoidance as a generalized psychological vulnerability: comparisons with coping and emotion regulation strategies. *Behav Res Ther* 2006;9:1301-20.
82. Vowles KE, McCracken LA, Eccleston C. Patient functioning and catastrophizing in chronic pain: the mediating effects of acceptance. *Health Psychol* 2008;27:136-43.
83. Kalia V, Knauff K. Emotion regulation strategies modulate the effect of adverse childhood experiences on perceived chronic stress with implications for cognitive flexibility. *PLoS One* 2020;15:0235412.
84. Hayes SC. *A liberated mind: how to pivot towards what matters*. New York: Avery, 2019.
85. Hayes SC. Constructing a liberated and modern mind: six pathways from pathology to euthymia. *World Psychiatry* 2020;19:51-2.
86. Ong CW, Barney JL, Barrett TS et al. The role of psychological inflexibility and self-compassion in acceptance and commitment therapy for clinical perfectionism. *J Contextual Behav Sci* 2019;13:7-16.
87. Farris SG, Leyro TM, Allan NP et al. Distress intolerance during smoking cessation treatment. *Behav Res Ther* 2016;85:33-42.
88. Schmidt M, Benzing V, Kamer M. Classroom-based physical activity breaks and children's attention: cognitive engagement works. *Front Psychol* 2016;7:1474.
89. Cleary EH, Stanton AL. Mediators of an Internet-based psychosocial intervention for women with breast cancer. *Health Psychol* 2015;34:477-85.
90. Brent DA, Kolko DJ, Birmaher B et al. Predictors of treatment efficacy in a clinical trial of three psychosocial treatments for adolescent depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:906-14.
91. Luoma JB, Pierce B, Levin ME. Experiential avoidance and negative affect as predictors of daily drinking. *Psychol Addict Behav* 2020;34:421-33.
92. Shallcross AJ, Troy AS, Boland M et al. Let it be: accepting negative emotional experiences predicts decreased negative affect and depressive symptoms. *Behav Res Ther* 2010;48:921-9.
93. Goldin PR, Morrison A, Jazaieri H et al. Group CBT versus MBSR for social anxiety disorder: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2016;84:427-37.
94. Duarte J, Pinto-Gouveia J. Mindfulness, self-compassion and psychological inflexibility mediate the effects of a mindfulness-based intervention in a sample of oncology nurses. *J Contextual Behav Sci* 2017;6:125-33.
95. Tharpe RG, Wetzel RJ. *Behavior modification in the natural environment*. Cambridge: Academic Press, 1969.
96. Bandura A. Self-efficacy. In: Weiner IB, Craighead WE (eds). *The Corsini encyclopedia of psychology*. Hoboken: Wiley, 2010:1-3.
97. Petrova K, Nevarez MD, Waldinger RJ et al. Self-distancing and avoidance mediate the links between trait mindfulness and responses to emotional challenges. *Mindfulness* 2021;12:947-58.
98. Fissler M, Winnebeck E, Schroeter T. An investigation of the effects of brief mindfulness training on self-reported interoceptive awareness, the ability to decenter, and their role in the reduction of depressive symptoms. *Mindfulness* 2016;7:1170-81.
99. Hayes SC. Making sense of spirituality. *Behaviorism* 1984;12:99-110.
100. Yu L, Norton S, McCracken LM. Change in "self-as-context" ("perspective-taking") occurs in Acceptance and Commitment Therapy for people with chronic pain and is associated with improved functioning. *J Pain* 2017;18:664-72.
101. Stacey FG, James EL, Chapman K et al. Social cognitive theory mediators of physical activity in a lifestyle program for cancer survivors and carers: findings from the ENRICH randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr* 2016;13:49.
102. Chatzisarantis NLD, Hagger MS. Effects of an intervention based on self-determination theory on self-reported leisure-time physical activity participation. *Psychol Health* 2009;24:29-48.
103. Viskovich S, Pakenham KI. Randomized controlled trial of a web-based acceptance and commitment therapy (ACT) program to promote mental health in university students. *J Clin Psychol* 2020;76:929-51.
104. Neacsu AD, Rizvi SL, Linehan MM. Dialectical behavior therapy skills use as a mediator and outcome of treatment for borderline personality disorder. *Behav Res Ther* 2010;48:832-9.
105. Scott W, Hann KEJ, McCracken LM. A comprehensive examination of changes in psychological flexibility following acceptance and commitment therapy for chronic pain. *J Contemp Psychother* 2016;46:139-48.
106. Dietz LJ, Weinberg RJ, Brent DA et al. Family-based interpersonal psychotherapy for depressed preadolescents: examining efficacy and potential treatment mechanisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:191-9.
107. Stockton D, Kellett S, Berrios R et al. Identifying the underlying mechanisms of change during Acceptance and Commitment Therapy (ACT): a systematic review of contemporary mediation studies. *Behav Cogn Psychother* 2019;47:332-62.
108. Ren ZH, Zhao CX, Bian C et al. Mechanisms of the acceptance and commitment therapy: a meta-analytic structural equation model. *Acta Psychol Sin* 2019;51:662-76.
109. Eack SM, Newhill CE, Keshavan MS. Cognitive Enhancement Therapy improves resting-state functional connectivity in early course schizophrenia. *J Soc Soc Work Res* 2016;7:211-30.
110. Peltz JS, Daks JS, Rogge RD. Mediators of the association between COVID-19-related stressors and parents' psychological flexibility and inflexibility: the roles of perceived sleep quality and energy. *J Contextual Behav Sci* 2020;17:168-76.
111. 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.
112. Acosta MC, Possemato K, Maisto SA et al. Web-delivered CBT reduces heavy drinking in OEF-OIF veterans in primary care with symptomatic substance use and PTSD. *Behav Ther* 2017;48:262-76.
113. Gifford EV, Kohlenberg B, Hayes SC et al. Does acceptance and relationship-focused behavior therapy contribute to bupropion outcomes? A randomized controlled trial of FAP and ACT for smoking cessation. *Behav Ther* 2011;42:700-15.
114. Walser RD, Karlin BE, Trockel M et al. Training in and implementation of acceptance and commitment therapy for depression in the Veterans Health Administration: therapist and patient outcomes. *Behav Res Ther* 2013;51:555-63.
115. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. The role of the individual in the coming era of process-based therapy. *Behav Res Ther* 2019;117:40-53.
116. Hofmann SG, Curtiss J, McNally RJ. A complex network perspective on clinical science. *Perspect Psychol Sci* 2016;11:597-605.
117. Molenaar PCM. On the implications of the classical ergodic theorems: analysis of developmental processes has to focus on intra-individual variation. *Dev Psychobiol* 2008;50:60-9.
118. Burke JD, Loeber R. Mechanisms of behavioral and affective treatment outcomes in a cognitive behavioral intervention for boys. *J Abnorm Child Psychol* 2016;44:179-89.
119. Chorpita BF, Weisz JR, Daleiden EL et al. Long-term outcomes for the Child STEPs

- randomized effectiveness trial: a comparison of modular and standard treatment designs with usual care. *J Consult Clin Psychol* 2013; 81:999-1009.
120. Eells TD. *Handbook of psychotherapy case formulation*. New York: Guilford, 2010.
121. Fernandez KC, Fisher AJ, Chi C. Development and initial implementation of the Dynamic Assessment Treatment Algorithm (DATA). *PLoS One* 2017;12:e0178806.
122. Bonow JT, Follette WC. "Idiomographic" assessments: the future of clinical behavior analytic research and practice? Denver: Association for Behavior Analysis International, 2011.
123. Hayes SC, Hofmann SG, Ciarrochi J. A process-based approach to psychological diagnosis and treatment: the conceptual and treatment utility of an extended evolutionary model. *Clin Psychol Rev* 2020;82:101908.
124. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
125. Olfson M, Marcus SC. National trends in out-patient psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2010;167:1456-63.
126. Jacob KS, Patel V. Classification of mental disorders: a global mental health perspective. *Lancet* 2014;383:1433-5.
127. Hayes SC, Nelson RO, Jarrett R. Treatment utility of assessment: a functional approach to evaluating the quality of assessment. *Am Psychol* 1987;42:963-74.

DOI:10.1002/wps.20884

Una cuestión de continuidad: una perspectiva de la teoría de la autodeterminación sobre las teorías y prácticas conductuales de la “tercera ola”

Hayes y Hofmann¹ ofrecen una amplia historia de los enfoques conductuales para la práctica clínica, desde el análisis conductual aplicado, pasando por el conductismo cognitivo, hasta los enfoques contemporáneos de la “tercera ola”. Revisar su historia desde mi punto de vista –como clínico, investigador motivacional y teórico psicológico– suscita diferentes reacciones, dos bastante positivas y una más escéptica.

Como profesional clínico, y anterior formador de terapeutas, alabo el punto de vista más “orientado al proceso” representado por la “tercera ola” que transmite respeto por las perspectivas y los valores de los individuos, y una mayor flexibilidad en cuanto a la dirección del tratamiento. Tanto los análisis conductuales aplicados como los enfoques cognitivo-conductuales (las primeras “dos olas” del conductismo descrito por los autores) han adoptado tradicionalmente un enfoque de resultados del tratamiento, aplicando técnicas e intervenciones para objetivos predefinidos de cambio de comportamiento y que implican actividades dirigidas por el terapeuta, como la enseñanza, la capacitación, la formación y la recompensa.

Estos enfoques centrados en los resultados suelen asumir o seleccionar la motivación o “disposición” para el cambio, de modo que los pacientes pueden “fracasar en la terapia”². En cambio, los enfoques centrados en el proceso conceptualizan la motivación y la resistencia como parte del proceso de cambio, y se preocupan principalmente por la experiencia y la voluntad del cliente con respecto al cambio. Los terapeutas centrados en el proceso hacen hincapié en las actividades de escucha, reflexión, empatía y facilitación. Estas son actividades de empoderamiento, de apoyo a la autonomía y relacionales.

Otro rasgo importante y loable de la descripción de Hayes y Hofmann de la “tercera ola” con respecto a los conductismos anteriores es que no se centra únicamente en el cambio de comportamiento sino en el “desarrollo y uso de los recursos internos” para la autorregulación adaptativa continua. Se destaca la relación de la persona con los acontecimientos, cogniciones y emociones, y el desarrollo de un sentido

de conciencia, valor y voluntad de reaccionar frente a ellos. Un enfoque para facilitar estos recursos de autorregulación pone de manifiesto nuevos supuestos relativos a capacidades internalizadas y mecanismos de mediación que las olas anteriores de la teoría conductual no reconocían, pero que (en opinión de este clínico) son esenciales para mantener el cambio y la mejora del funcionamiento adaptativo en medio de los entornos siempre cambiantes que encuentran las personas.

Como investigador, me llama principalmente la atención la convergencia de estas ideas de la “tercera ola”, en particular las de la terapia de aceptación y compromiso (ACT) y la terapia cognitiva basada en la atención plena, con la investigación llevada a cabo en el marco de la teoría de la autodeterminación (SDT)³. Los estudios de STD han demostrado, por ejemplo, que las motivaciones más autodeterminadas o autónomas se asocian de forma fiable con un mayor compromiso y persistencia conductual, así como con una experiencia más positiva⁴.

La investigación clínica y aplicada en la SDT también ha demostrado que un entorno facilitador de aceptación y apoyo a la autonomía mejora la motivación para el tratamiento, el compromiso y el éxito⁵, ofreciendo una prometedora interfaz para aplicar los métodos y conceptos de investigación de SDT a las intervenciones de ACT, en particular. Esta iteración teórica ha sido ilustrada por el trabajo que aplica SDT a la entrevista motivacional⁶. Además, los modelos de cambio SDT también sugieren que la conciencia plena facilita mayor autonomía en el funcionamiento y, a su vez, mayor bienestar. De hecho, un metaanálisis reciente apoya la suposición matizada de SDT de asociaciones graduales entre la atención plena y las formas más internalizadas y autónomas de motivación⁷, sugiriendo que la conciencia proporciona una base para una mejor autorregulación.

Paralelamente, vemos el concepto de ACT de “flexibilidad psicológica” que implica tanto conciencia plena como autonomía, constructos que han sido investigados dentro de la tradición SDT. Del mismo modo, ACT parece converger con SDT en

el avance de formas integradoras de regulación de las emociones, en las que las personas se acercan y comprenden el significado de las reacciones emocionales, en lugar de centrarse solo en la regulación a la baja o en reformulación de la experiencia negativa⁸.

Sin embargo, por muy positivas que sean mis reacciones como clínico e investigador, soy un poco más escéptico con respecto a las afirmaciones de Hayes y Hofmann en torno a la coherencia filosófica o continuidad conceptual de los constructos teóricos de la tercera ola con los conductismos anteriores, como si representara un siguiente paso lógico más que un salto hacia un nuevo fundamento. Encontrar el camino del positivismo skinneriano a las terapias que cultivan la conciencia, la elección y los recursos internos recuerda un viejo chiste de un agricultor rural que dice: “No se puede llegar ahí desde aquí”.

Los teóricos del comportamiento clásico evitaron activamente y, a menudo, menospreciaron conceptos como conciencia, voluntad y autonomía. Y, aunque los teóricos del comportamiento cognitivo aceptaron la realidad de los mediadores internos entre el entorno y los resultados del comportamiento, se centraron en el aprovechamiento de estos mediadores para el cambio de conducta, manteniendo un enfoque en los resultados². Por ejemplo, Bandura descartó explícitamente conceptos como autonomía y necesidades psicológicas básicas como incompatibles con sus puntos de vista⁹.

Hayes y Hofmann establecen algunas formas de continuidad en el sentido de que, al igual que el análisis conductual aplicada y las teorías cognitivo-conductuales, la nueva ola sigue estando: a) basada en la evidencia; b) muy centrada en los contextos; y c) no es consistente con un modelo médico. Pero ninguno de estos atributos generales es exclusivo de los conductistas y, lo más importante, ninguno establece una profunda coherencia teórica o filosófica de los constructos de la nueva ola con estos viejos fundamentos metateóricos. Esto no quiere decir que no puedan establecerse conexiones, pero la cuestión es si estas ideas y prácticas realmente encajan bien dentro de esa norma arbitraria. Los concep-

tos centrales que subyacen en las terapias de la nueva ola consisten en comprometer auténticamente a los pacientes, comprender sus perspectivas y ayudarles a construir o acceder a recursos y capacidades internos para asumir decisiones reflexivas y basadas en valores, conceptos y prácticas que no pueden derivarse parsimoniosamente de anteriores visiones del mundo conductista.

Aunque dudo de la congruencia de muchos conceptos de la “tercera ola” con las teorías conductuales clásicas o cognitivas, soy optimista de que los procesos y modelos de la “tercera ola” pueden ser a la vez teóricamente descritos y fructíferamente estudiados dentro de perspectivas orgánicas como la SDT. Puesto que las cuestiones orientadas al proceso de conciencia plena⁷, la regulación integradora de las emociones⁸, la motivación para el tratamiento autónomo⁵, las necesidades psicológicas básicas³ y otros constructos relevantes para las intervenciones conductuales de la nueva ola ya tienen un lugar coherente dentro del sistema de conceptos especificados en SDT, la investigación que utiliza este marco teórico como guía principal o complementaria para la investigación puede ayudar a iluminar los “componentes activos” de las técnicas de la “tercera ola”.

Quizá lo más importante es que la metateoría orgánica subyacente a la SDT trae consigo una sensibilidad y filosofía

centradas en la persona que es en sí misma importante para aplicar eficazmente las prácticas clínicas de la nueva ola, o para el caso, cualquier enfoque verdaderamente orientado al proceso. Los enfoques terapéuticos orientados al proceso no son simplemente conjuntos de técnicas, sino que también implican una orientación hacia la toma de la perspectiva, la facilitación y el respeto por la autonomía. Parte de la función de la teoría es guiar a los clínicos en el desarrollo, perfeccionamiento y aplicación de estas orientaciones en sus relaciones con los clientes. Los principios y valores psicológicos propuestos en la STD parecen estar en sintonía, en este sentido, con muchas de las sensibilidades y valores de la “tercera ola” expresados por Hayes y Hofmann, y se integran en un marco conceptual directamente relevante para las innovaciones de este nuevo movimiento.

Desde los tiempos del conductismo clásico, los modelos empíricos de la motivación humana han experimentado un “giro copernicano” –un movimiento que se aleja de los modelos de personas como peones hacia contingencias externas, hacia un enfoque en el desarrollo y apoyo de las capacidades internas de las personas para actuar. Desde este punto de vista, es agradable ver este giro dentro del conductismo de los supuestos que Hayes y Hofmann describen como “demasiado estrechos”, y hacia un

punto de vista más centrado en la persona. Dado los enfrentamientos pasados de la SDT con los conductistas, esta apertura de la “tercera ola” a una perspectiva verdaderamente orientada al proceso ofrece nuevas oportunidades para intercambiar métodos, hallazgos y prácticas y, en última instancia, una ciencia clínica más convergente.

Richard M. Ryan

Institute for Positive Psychology and Education, Australian Catholic University, North Sydney, NSW, Australia

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Ryan RM, Lynch MF, Vansteenkiste M et al. *Couns Psychol* 2011;39:193-260.
3. Ryan RM, Deci EL. *Self-determination theory: basic psychological needs in motivation, development, and wellness*. New York: Guilford, 2017.
4. Ntoumanis N, Ng JYY, Prestwich A et al. *Health Psychol Rev* (in press).
5. Zuroff DC, McBride C, Ravitz P et al. *J Couns Psychol* 2017;64:525-37.
6. Markland D, Ryan RM, Tobin V et al. *J Soc Clin Psychol* 2005;24:811-31.
7. Donald JN, Bradshaw EL, Ryan RM et al. *Personal Soc Psychol Bull* 2019;46:1121-38.
8. Roth G, Vansteenkiste M, Ryan RM. *Develop Psychopathol* 2019;31:945-56.
9. Bandura A. *Am Psychol* 1989;44:1175-84.

DOI:10.1002/wps.20885

(Ryan RM. *A question of continuity: a self-determination theory perspective on “third-wave” behavioral theories and practices*. *World Psychiatry* 2021;20:376-377)

Variación, selección y retención: la evolución del proceso de cambio

Hayes y Hofmann¹ defienden el valor de las terapias cognitivo-conductuales de la “tercera ola” (TCC) –con lo que estoy totalmente de acuerdo– y piden un enfoque renovado en la focalización de una gama más amplia de procesos de cambio. Resaltan cinco características de las terapias de la “tercera ola”: a) un enfoque en el contexto y la función; b) la opinión de que los nuevos modelos y métodos deberían basarse en otros aspectos de la TCC; c) un enfoque en repertorios amplios y flexibles; d) la aplicación de procesos al profesional clínico; y e) la ampliación a cuestiones más complejas que históricamente han sido abordadas desde perspectivas humanistas, existenciales y dinámicas.

La variación siempre es deseable y, si hemos aprendido algo en el último siglo, es que “una talla no sirve para todos”. Hemos hecho algunos avances maravillosos en este campo (hemos duplicado la eficacia de

los tratamientos para la depresión desde la década de 1970), pero solo estamos a mitad de camino de donde queremos estar. A mediados del segundo año de mi “internado” en la Universidad de Pensilvania en 1976, me llamaron al despacho del director asociado del programa de formación y me dijo: “Steve tenemos un problema”. Cuando le pregunté cuál era el problema, me dijo que estaba dando de alta a mis pacientes demasiado rápido. Cuando le dije que estaban mejor me dijo que lo que estaba observando era una “huida hacia la salud” y que me arriesgaba empujar a mis pacientes a descompensaciones psicóticas si insistía en tratar sus síntomas. Ahora sabemos que cualquiera de los diferentes tipos de psicoterapia es tan eficaz como los antidepresivos para la depresión, y que la terapia cognitiva (“segunda ola”) como quizá la activación conductual (“tercera ola”) tienen efectos duraderos de los que carecen los medicamentos.

Nada funciona para todo el mundo, y cuantas más alternativas diferentes tengamos, mejor para todos. Ahora tenemos herramientas a nuestra disposición que pueden decirnos qué funciona mejor para quién, y los primeros indicios señalan que algunas personas responderán a un tratamiento y que no responderán a otro². Hayes y Hofmann critican la aplicación de paquetes de tratamiento a las categorías diagnósticas y, agradezco su crítica. Dicho esto, dos tercios de los pacientes que cumplen los criterios para el trastorno depresivo mayor en los ensayos que realizo, también cumplen los criterios para otros trastornos del eje I; y la mitad cumplen los criterios para al menos un trastorno del Eje II. Aunque me fijo en el contenido de las creencias de mis pacientes (más que en su contexto) y a menudo los animo a utilizar sus propios comportamientos para comprobar su precisión, lo que hago y cómo lo hago varía de un paciente

a otro. La mayoría de los pacientes se ven a sí mismos como no merecedores de amor o incompetentes, pero la forma precisa en que se ha llegado a esta situación y las pruebas que encuentran convincentes varían entre ellos. Si Hayes y Hofmann pueden ayudar a explicar eso, soy todo oídos.

Soy un gran admirador de D. Clark y sus colegas de Oxford, y escribí un artículo recientemente en el que especulaba sobre cómo es que han tenido tanto éxito en los enfoques que han desarrollado³. Clark esencialmente curó los trastornos de pánico, y un reciente metaanálisis en red mostró que su enfoque de la terapia cognitiva individual es el tratamiento más eficaz para la ansiedad social⁴. También encontró tiempo para remodelar el sistema de atención a la salud mental en el Reino Unido a fin de incrementar el acceso a tratamientos con apoyo empírico⁵. Su socio A. Ehlers tiene un enfoque cognitivo “más amable” para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático que es tan eficaz como la exposición prolongada, con mucho menos desgaste. P. Salkovskis sabe más sobre el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo que cualquier otra persona que conozca y sería mi “referente a quien acudir” para un paciente realmente difícil que no entendiera del todo. C. Fairburn generó la derrota más aplastante para otra terapia en la literatura cuando 20 semanas de su TCC para los trastornos de la conducta alimentaria fue más del doble de eficaz que dos años de psicoterapia dinámica⁶. D. Freeman está haciendo un trabajo muy innovador con la realidad virtual en el tratamiento de la ideación paranoide en las esquizofrenias⁷. Por lo que he podido deducir, lo esencial que hacen estos colegas es hablar con sus pacientes para hacerse una idea de las creencias idiosincrásicas que dan forma a sus comportamientos problemáticos y qué tipo de experiencias serían necesarias para producir el cambio. El enfoque

que parecen compartir es el de pasar de las conversaciones abiertas con sus pacientes a la identificación de posibles mecanismos que luego utilizan para desarrollar estrategias de intervención que prueban primero en estudios analógicos y luego en ensayos clínicos⁸. Este proceso es todo menos formulista y tiene un éxito increíble.

Si Hayes y Hofmann pueden mejorar este récord, aunque sea un poco, estoy a favor y no apostaría contra ellos. Como sugieren los autores, la “segunda ola” (cognitiva) se apoyó en los hombros de la “primera ola” (conductual), y parece correcto y apropiado que la “tercera ola” haga lo mismo. Estoy totalmente de acuerdo en que queremos seguir principios, no protocolos, y que los procesos que generan y mantienen los problemas con los que se encuentran nuestros pacientes orientaran a lo largo del camino.

En los últimos años me he enamorado de una perspectiva evolutiva, y entiendo por nuestras conversaciones que lo mismo les ha pasado a los autores. He llegado a pensar que la mayoría de los “trastornos” psiquiátricos de alta prevalencia y baja heredabilidad que giran en torno al afecto negativo, como la depresión y la ansiedad, son adaptaciones que evolucionaron para cumplir una función en nuestro pasado ancestral⁹. Pongo el término “trastorno” entre comillas porque estas adaptaciones no son enfermedades (no hay nada “roto en el cerebro”) ni “trastornos”; sino que más bien coordinan un conjunto integrado pero diferenciado de respuestas de todo el cuerpo a diversos desafíos ambientales que aumentaron la aptitud reproductiva de nuestros antepasados. Estas adaptaciones evolucionadas son al menos igualmente bien tratadas con intervenciones psicosociales que facilitan las funciones para las que evolucionaron como con los medicamentos y las primeras suelen tener un efecto duradero del que simplemente carecen los medicamentos.

Los trastornos de baja prevalencia y alta heredabilidad, como las esquizofrenias o el trastorno bipolar psicótico probablemente son “verdaderas” enfermedades en el sentido clásico del término y, en este momento, se tratan mejor con medicamentos.

No todo lo que nos llega del pasado es necesariamente incorrecto, pero sí creo que cualquier “buena idea” tiende a llevarse demasiado lejos. Cuando tienes un martillo, todo se convierte en un clavo. La variación, selección y retención son la esencia de la evolución. Las mutaciones producen variaciones, algunas de las cuales se seleccionan si superan a su competencia y, si lo hacen, se conservan en los genes. Este proceso que diferencia y mejora las especies puede hacer lo mismo con las intervenciones de tratamiento. Hay que felicitar a los autores por pensar fuera de los moldes (introduciendo variación). Si lo que producen puede superar a la competencia, los procesos de “tercera ola” prosperarán y se conservarán.

Steven D. Hollon

Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Cohen ZD, DeRubeis RJ. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:209-36.
3. Hollon SD. In: Pickren W (ed). *Oxford research encyclopedia of history of psychology*. Oxford: Oxford University Press (in press).
4. Mayo-Wilson E, Dias S, Mavranouzouli et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1:368-76.
5. Clark DM. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;9:1-25.
6. Poulsen S, Lunn S, Daniel SIF et al. *Am J Psychiatry* 2014;171:109-16.
7. Freeman D, Bradley J, Antley A et al. *Br J Psychiatry* 2016;209:62-7.
8. Clark DM. *Behav Res Ther* 2004;42:1089-104.
9. Hollon SD. *Am Psychol* 2020;75:1207-18.

DOI:10.1002/wps.20886

(Hollon SD. *Variation, selection and retention: the evolution of process of change*. *World Psychiatry* 2021;20:377-378)

Enfoques basados en procesos y guiados por principios en la psicoterapia juvenil

Apreciamos el rico y estimulante artículo de Hayes y Hofmann¹, incluido su inspirador relato del trabajo de tantos científicos de intervención en los que todos nos apoyamos. Las orientaciones que proponen merecen atención especial para todos los que buscamos fortalecer las psicoterapias. Aquí nos centramos específicamente en cómo sus ideas pueden aplicarse a la psicoterapia juvenil y al tratamiento idio-

gráfico de los desafíos de salud mental en los jóvenes.

La psicoterapia de jóvenes y adultos tienen similitudes evidentes, pero difieren en aspectos relevantes para el análisis de Hayes y Hofmann: a) la participación de los cuidadores en el acceso y la participación en el tratamiento de sus hijos destaca la importancia del apoyo a los cuidadores y los “estilos de funcionamiento familiar”,

que Hayes y Hofmann identifican como mediadores de resultado; b) los jóvenes, a diferencia de los adultos, suelen empezar el tratamiento a instancias de sus cuidadores y profesores, y no por motivos intrínsecos, lo que puede hacer que los procesos de motivación sean especialmente críticos para el éxito; c) la etapa de desarrollo juvenil puede influir en la accesibilidad y eficacia de algunos procesos terapéuticos (por ejemplo, el

razonamiento recursivo sobre las propias cogniciones, la regulación de la atención y la emoción a través de la atención plena y el sentido del yo, que se destaca en algunas terapias de la “tercera ola”).

A pesar de estas advertencias, gran parte del análisis de los autores es directamente relevante a la psicoterapia juvenil. Por ejemplo, destacan que, aunque los protocolos de la psicoterapia han superado a menudo las condiciones de comparación, los avances en la eficacia hasta la fecha se han “inhibido”. Esto caracteriza perfectamente a la literatura de la psicoterapia juvenil. En un metaanálisis reciente², sintetizamos los hallazgos de 453 ensayos controlados aleatorizados de psicoterapias juveniles que abarcaban cinco décadas. En el curso del tiempo, las magnitudes medias de efecto no han cambiado significativamente para el tratamiento del trastorno de ansiedad y del déficit de atención con hiperactividad (TDAH), y han *disminuido* significativamente para la depresión y los problemas de conducta.

Estos preocupantes hallazgos se complementaron con un análisis del potencial de mejora de las psicoterapias actuales³. Utilizando un enfoque metaanalítico de cópulas con 502 ensayos aleatorizados, se predijo la magnitud del efecto de la psicoterapia juvenil en función de la calidad de la terapia. Nuestros resultados indicaron que una terapia actualmente disponible de “calidad perfecta” tendría una magnitud de efecto de g de Hedges = 0,83; lo que confiere (a través de la magnitud del efecto en lenguaje común) un 63% de probabilidad –solo un 13% mejor que el lanzamiento de una moneda– de que el promedio de jóvenes tratados mejore más que el joven promedio del grupo control. Esto sugiere, en consonancia con Hayes y Hofmann, que las mejoras verdaderamente importantes en beneficio de la terapia pueden requerir cambios fundamentales en nuestras intervenciones. Pero, ¿no se diseñan cada año nuevas y diferentes terapias? Sí, pero el desafío ha sido crear nuevas terapias que no sean esquemomórficas: nuevas en algunos aspectos pero conservando características innecesarias y potencialmente contraproducentes de sus predecesoras⁴. Optimizar los avances puede requerir tanto construir sobre bases sólidas como romper moldes. Hayes y Hofmann señalan sabiamente el valor de aprovechar los puntos fuertes de las terapias existentes al innovar, haciendo que el desarrollo de las intervenciones sea una evolución, no una revolución. Nosotros estamos de acuerdo. El reto puede consistir en alcanzar el delicado equilibrio entre

la incorporación de décadas de evidencia sobre lo que funciona, y la eliminación de estructuras basadas en la tradición o el hábito, más que en la evidencia.

Lograr el equilibrio adecuado podría implicar, como señalan los autores, centrarse en procesos de cambio y hacer que el tratamiento sea más idiográfico y menos estandarizado. Ellos sugieren “alejarse del tratamiento de las etiquetas de psiquiatría y dirigirse hacia el tratamiento del paciente individual mediante la comprensión de la complejidad basada en el proceso de sus problemas y aplicando estrategias de intervención individualizadas”. Nuestros esfuerzos, y los de nuestros colegas, para aplicar este enfoque en la psicoterapia juvenil han llevado a la creación de tratamientos que son modulares, transdiagnósticos y personalizados utilizando una atención basada en mediciones. En una versión, denominada MATCH^{5,6}, 33 componentes (es decir “módulos”) de tratamientos basados en la evidencia para la ansiedad, depresión, trauma y problemas de conducta – todos ellos derivados de décadas de investigación de nuestros predecesores – están organizados en un menú de opciones de tratamiento. Los clínicos utilizan este menú para diseñar el tratamiento idiográficamente, guiados por herramientas de decisión y un panel individual que muestra la respuesta al tratamiento de cada joven, que se actualiza semanalmente. Aunque su contenido se basa en décadas de investigación, MATCH se aleja de las tradiciones como el tratamiento de un solo trastorno psiquiátrico y el uso de una secuencia estandarizada de sesiones - esquemomórfos potenciales, pero que, como mínimo, no son características que la investigación haya demostrado que sean esenciales para obtener resultados beneficiosos.

En un segundo paso del diseño idiográfico, hemos organizado la psicoterapia juvenil en torno a principios de cambio con apoyo empírico, haciendo honor a las ideas propuestas previamente por muchos líderes en el campo⁷. El protocolo FIRST resultante^{8,9} sintetiza procedimientos de tratamientos dentro de cinco principios: calma y autorregulación, cambio cognitivo, resolución de problemas, comportamientos opuestos positivos (por ejemplo, exposición, activación conductual) y motivación para el cambio. Este enfoque guiado por principios se basa en el fundamento de que el aprendizaje de procedimientos específicos es útil, pero quizá sea más útil para los terapeutas que entienden por qué utilizan determinadas técnicas; es decir,

qué procesos de cambio deben ponerse en marcha para producir un beneficio real. En FIRST, como en MATCH, el tratamiento es totalmente idiográfico con una atención individualizada guiada por herramientas de decisión del clínico y medición repetida del funcionamiento de cada joven y de su respuesta al tratamiento.

La evidencia preliminar sobre estos enfoques idiográficos ha sido a la vez alentadora y reveladora, destacando lo que la investigación en psicoterapia juvenil sugiere que pueden ser tres retos clave para las psicoterapias basadas en procesos. Uno de los retos es la toma de decisiones clínica. A medida que los tratamientos se vuelven menos estandarizados y más idiográficos, los profesionales clínicos tendrán que decidir, para cada joven, los procesos que se van a tratar, en qué orden y en qué combinaciones, y con qué procedimientos específicos, teniendo en cuenta múltiples opciones apoyadas por la evidencia. Una tarea crítica a largo plazo para la ciencia de la intervención será el desarrollo de estrategias para orientar la toma de decisiones y determinar la combinación óptima del juicio basado en datos y guiado por el clínico.

Un reto estrechamente relacionado consistirá en enriquecer y profundizar la evaluación clínica para captar los procesos subyacentes que necesitan atención en el tratamiento - procesos que pueden ser clave para el éxito terapéutico. Nuestro campo tiene una larga historia de evaluación centrada en el diagnóstico y los síntomas, y una respetable trayectoria en algunas de las dimensiones del proceso identificadas por Hayes y Hofmann - por ejemplo, la reevaluación cognitiva, la cavilación, la preocupación y el catastrofismo. Sin embargo, los procesos más nuevos, más profundos y centrados en el contexto identificados por los autores, como la difusión cognitiva, flexibilidad, no reactividad y la “distancia psicológica saludable del pensamiento”, pueden requerir nuevas medidas y, posiblemente, estrategias de evaluación completamente nuevas.

Un tercer desafío será discernir las implicaciones de la psicoterapia basada en procesos para lo que muchos consideran el santo grial de la ciencia de la intervención: identificar los mecanismos de cambio. Hay una larga historia en nuestro campo, bien documentada por Hayes y Hofmann, de los esfuerzos por dilucidar los mediadores del cambio terapéutico. La documentación de los mediadores es un paso estadístico hacia la identificación de mecanismos que expliquen el beneficio del tratamiento - los

interruptores que, cuando se activan, hacen que la terapia tenga éxito.

Una suposición implícita históricamente ha sido que, eventualmente, descubriremos los mecanismos de cambio (o quizá un pequeño número de ellos) para el tratamiento de cada trastorno psiquiátrico. Un análisis basado en procesos da un vuelco a este pensamiento en al menos dos formas: a) el tratamiento no se centra en los trastornos sino en los procesos subyacentes; y b) el tratamiento se adapta a cada individuo, dirigiéndose a los complejos procesos subyacentes que son importantes para ese individuo. Bajo estas condiciones, ¿seguimos buscando mecanismos de cambio?; y, de ser así, ¿estamos buscando “interruptores” tan diversos y distintivos como los individuos a los que se dirigen nuestras intervenciones?

En conjunto, hay mucho que los científicos de intervención –incluidos los que estamos inmersos en la psicoterapia juvenil– podemos aprender de la perspectiva ofrecida por Hayes y Hofmann. Está claro que la psicoterapia basada en procesos tiene ante sí retos apasionantes.

John R. Weisz¹, Olivia M. Fitzpatrick¹, Katherine Ventura-Conerly¹, Evelyn Cho²

¹Department of Psychology, Harvard University, Cambridge, MA, USA; ²Department of Psychological Sciences, University of Missouri, Columbia, MO, USA

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Weisz JR, Kuppens S, Ng MY et al. *Perspect Psychol Sci* 2019;14:216-37.
3. Jones PJ, Mair P, Kuppens S et al. *Clin Psychol Sci* 2019;7:1434-49.

4. Schueller SM, Muñoz RF, Mohr DC. *Curr Dir Psychol Sci* 2013;22:478-83.
5. Chorpita BF, Weisz JR. *Modular approach to therapy for children with anxiety, depression, trauma, or conduct problems (MATCH-ADTC)*. Florida: PracticeWise, 2009.
6. Weisz JR, Chorpita BF, Palinkas LA et al. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:274-82.
7. Castonguay LG, Beutler LE. *J Clin Psychol* 2006; 62:631-638.
8. Cho E, Bearman SK, Woo R et al. *J Clin Child Adolesc Psychol* (in press).
9. Weisz JR, Bearman SK. *Principle-guided psychotherapy for children and adolescents: the FIRST program for behavioral and emotional problems*. New York: Guilford, 2020.

DOI:10.1002/wps.20887

(Weisz JR, Fitzpatrick OM, Ventura-Conerly K, Cho E. Process-based and principle-guided approaches in youth psychotherapy. World Psychiatry 2021;20:378–380)

Modelos clínicos transteóricos y la implementación de una atención de salud mental de precisión

El artículo de Hayes y Hofmann¹ proporciona un nuevo marco para conceptualizar la terapia psicológica como una intervención clínica basada en procesos. Los autores describen la historia de la terapia cognitiva conductual (TCC) en tres olas y formulan la orientación basada en procesos como el paso que va más allá de las orientaciones teóricas. Describen un cambio de los protocolos para tratar los síndromes hacia enfoques idiográficos utilizando estrategias clínicas basadas en procesos para adaptar el tratamiento a la complejidad de los problemas de los pacientes.

La idea principal consiste en utilizar el conocimiento derivado de hallazgos empíricos en procesos de cambio psicológico en la TCC para adaptar los tratamientos a los pacientes e incluir nueva evidencia a medida que esté disponible. Por consiguiente, la terapia basada en procesos se presenta como un marco conceptual abierto a nuevos procesos empíricamente probados que se han identificado en la investigación internacional sobre muestras diversas y que están dedicados al objetivo de la psicoterapia basada en la evidencia.

En general, damos la bienvenida al desarrollo de la terapia psicológica basada en procesos en el contexto de una tendencia transteórica e integradora más amplia en la práctica clínica, la formación y la construcción de teorías. No hay un acuerdo general sobre la conceptualización de las terapias psicológicas, y los servicios clínicos tienen grandes diferencias entre y dentro de los

países. Por otra parte, los modelos de tratamiento a menudo se combinan de forma intuitiva en la práctica clínica. La tarea para la investigación en psicoterapia es mejorar este proceso de toma de decisiones clínicas basándolo en datos empíricos².

Hayes y Hofmann observan que, a pesar de los múltiples desarrollos teóricos, la práctica de las terapias psicológicas no ha experimentado una gran mejora en las tasas de éxito durante la última década. Esta conclusión de la investigación de resultados está recibiendo cada vez más atención y aceptación en el campo². Por lo tanto, no es de extrañar que hayan surgido nuevos conceptos modulares e integrados. La idea consiste en combinar elementos dentro o entre diferentes orientaciones de tratamiento con base en datos empíricos sólidos, con el propósito de adaptar los tratamientos a los problemas y necesidades específicas del paciente¹⁻⁴.

Tales conceptos de tratamiento transteórico se complementan con investigaciones recientes en psicología transdiagnóstica –por ejemplo, los Criterios de Dominios de Investigación, la Taxonomía Jerárquica de la Psicopatología multivariante, y los modelos de redes. Los trastornos psicológicos ya no se ven como entidades categóricas, sino como elementos de un modelo multidimensional y transdiagnóstico de la psicopatología.

Más allá de Hayes y Hofmann, abogamos por una perspectiva transteórica facilitada por la práctica clínica, la investigación y la formación basadas en datos, y enfocada particularmente en pacientes que

no se benefician de las psicoterapias. En este sentido pueden delimitarse algunas tendencias recientes y actuales en la investigación². Estas incluyen el desarrollo de medidas mejoradas, estandarizadas, disponibles gratuitamente y fáciles de aplicar; nuevos esfuerzos en replicación; nuevos métodos estadísticos (por ejemplo, aprendizaje automático) para analizar series de datos transversales y longitudinales intensivos de gran tamaño; mejor investigación sobre los procesos y mecanismos de cambio; mejor difusión y adaptación transcultural de las intervenciones, incluidos los servicios de internet⁵; y una mejor implementación de los sistemas de seguimiento de resultados y navegación clínica para ayudar a los terapeutas a identificar y tratar a los pacientes en riesgo de fracaso del tratamiento.

Vemos la posibilidad de que la psicoterapia se caracterice por una clínica transteórica, personalizada y basada en la evidencia. Es particularmente decisiva la implementación de evaluaciones multidimensionales continuas en la atención de rutina y la identificación de desarrollos negativos en las primeras etapas del tratamiento. Dado que el conocimiento sobre moderadores y mediadores en nuestro campo es limitado, es necesario evaluar cualquier aplicación de tratamiento por su progreso real para cada paciente individual².

Este desarrollo tiene el potencial de ayudar al campo a madurar y empoderar las intervenciones clínicas. El objetivo podría ser alejarse de los conceptos basados en

diferencias promedio y supuestos clínicos amplios que son difíciles de poner en práctica, y avanzar hacia resultados y estudios concretos sobre subgrupos de pacientes que no se benefician del tratamiento.

En los últimos años, se han introducido los conceptos de investigación de la salud mental de precisión y la medicina de precisión, impulsando hacia delante estos avances^{6,7}. En vez de elegir entre protocolos de tratamiento, el objetivo de estos desarrollos es adaptar el tratamiento a pacientes individuales utilizando datos empíricos. La personalización basada en la evidencia en la práctica clínica podría mejorarse combinando la investigación sobre predicción y selección de tratamientos con la investigación sobre la retroalimentación digital y la aplicación de sistemas de apoyo a la toma de decisiones⁸.

Al inicio del tratamiento, se proporciona a los terapeutas información sobre el pronóstico, por ejemplo, basada en enfoques de aprendizaje automático aplicados a grandes conjuntos de datos, a fin de recomendar el tratamiento, estrategia de tratamiento, o terapeuta óptimos para un paciente individual⁶. Durante el tratamiento, los terapeutas son conscientes de los pacientes en riesgo de fracaso del tratamiento, abandono o autolesión mediante herramientas de decisión adaptativas. Asimismo, se proporciona a los terapeutas realimentación y herramientas para la resolución de problemas clínicos para respaldar el tratamiento de estos pacientes.

En la actualidad, es rara la implementación y evaluación prospectiva de tales sistemas. Sin embargo, tales estudios y nuevos desarrollos ya están en camino. Por ejemplo, más de una década de actividad investigadora en nuestro departamento ha dado lugar al desarrollo de un sistema digital de

navegación y soporte de decisiones llamado *Trier Treatment Navigator* (TTN). El sistema combina seguimiento de resultados, predicción y herramientas de prescripción, proporcionando retroalimentación continua a los clínicos y ayudándolos a aplicar estrategias clínicas específicas al inicio y durante el tratamiento.

El sistema de navegación online incluye dos componentes de recomendaciones de tratamiento específicas para el paciente: a) una recomendación de estrategia clínica previa al tratamiento; y b) recomendaciones adaptativas y herramientas de apoyo para pacientes en riesgo de fracaso del tratamiento. La evaluación prospectiva de 538 pacientes mostró una ventaja en los resultados, con una magnitud de efecto de aproximadamente 0,3; cuando los pacientes fueron tratados con la estrategia recomendada durante las primeras diez sesiones. Además, el conocimiento de los síntomas por el terapeuta, su actitud y confianza en el uso del sistema resultaron ser predictores significativos del resultado, mientras que la utilidad de tal retroalimentación evaluada por el terapeuta moderaba la asociación entre retroalimentación y resultado^{2,8}.

Un enfoque similar, el Índice de Riesgo de Leeds (LRI), fue desarrollado a partir de una muestra de 1.347 pacientes y se evaluó desde el punto de vista pronóstico en 282 pacientes en el programa Mejora del Acceso a las Terapias Psicológicas (IAPT), para recomendar tratamientos de baja o alta intensidad⁷. Los resultados indicaron que tal atención estratificada mejora la eficiencia al generar resultados equivalentes con menos sesiones de tratamiento.

El objetivo de estos desarrollos es la traslación oportuna de la investigación hacia la práctica clínica. Desde luego, se necesitan muchos más estudios prospectivos. Sin

embargo, en el futuro, el campo podría estar en mejores condiciones de operacionalizar los procesos de cambio, con respecto a cómo los experimentan los pacientes y cómo los inducen los terapeutas. Estos desarrollos podrían ser la base de un enfoque de tratamiento psicológico transteórico, basado en procesos, personalizado y fundamentado en datos, que incluya tanto un enfoque idiográfico (p. ej., evaluaciones longitudinales intensivas en casos individuales) como nomotético (p. ej., grandes bases de datos de pacientes y terapeutas). Tales avances finalmente podrían marcar la diferencia para pacientes que anteriormente no se han beneficiado de las intervenciones psicológicas.

Wolfgang Lutz, Brian Schwartz

Department of Psychology, University of Trier, Trier, Germany

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Barkham M, Lutz W, Castonguay LG (eds). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 7th ed. New York: Wiley, 2021.
3. Goldfried MR. *Am Psychol* 2019;74:484-96.
4. Castonguay LG, Constantino MJ, Beutler LE (eds). *Principles of change. How psychotherapists implement research in practice*. New York: Oxford University Press, 2019.
5. Kazdin AE. *Innovations in psychosocial interventions and their delivery*. New York: Oxford University Press, 2018.
6. Cohen ZD, DeRubeis RJ. *Annu Rev Clin Psychol* 2018;14:209-36.
7. Delgadillo J, Lutz W. *JAMA Psychiatry* 2020;77:889-90.
8. Lutz W, Rubel JA, Schwartz B et al. *Behav Res Ther* 2019;120:103438.

DOI:10.1002/wps.20888

(Lutz W, Schwartz B. Trans-theoretical clinical models and the implementation of precision mental health care. World Psychiatry 2021;20:380-381)

¿Realmente necesitamos un enfoque de la psicoterapia basado en procesos?

Hayes y Hofmann¹ describen el descuido de los procesos de cambio en la psicoterapia y las enseñanzas que podemos extraer de la investigación del proceso en el contexto de las terapias cognitivo-conductuales (TCC) de "tercera ola". Critican la noción de síndromes psiquiátricos y argumentan que estas nuevas terapias deberían considerarse en el contexto de un enfoque idiográfico del análisis funcional basado en procesos.

Aunque estoy de acuerdo con varios de los argumentos que plantean los autores, hay algunas cuestiones en las cuales mis puntos

de vista son un poco diferentes. En relación con su crítica al modelo psiquiátrico de enfermedad latente, no discuten el progreso que se está logrando ahora con el enfoque de redes. Este enfoque de la psicopatología postula que los trastornos mentales pueden conceptualizarse como sistemas causales de síntomas que se refuerzan mutuamente². El modelo se ha utilizado durante la última década para examinar la comorbilidad psiquiátrica y la psicopatología del desarrollo, y se está aplicando a diversos trastornos específicos, como trastornos de ansiedad, autismo, depresión, trastorno de estrés

postraumático, trastornos de la conducta alimentaria, psicosis y psicopatía.

Hayes y Hofmann sostienen que en la década de 1980 se instaló la era dorada de los "protocolos para síndromes", con un desconocimiento de los procesos terapéuticos involucrados en estos protocolos de TCC. Esta observación puede ser parcialmente correcta, pero es importante señalar que el movimiento TCC siempre ha enfatizado el papel de la teoría y de la investigación básica que respalda esta teoría³. Sin embargo, el paradigma dominante ha sido el tratamiento basado en la evidencia.

Los comités de expertos han estado proporcionando pautas para el tratamiento de los trastornos mentales basado en la evidencia, “certificando” así un tratamiento determinado para una población determinada en función de su eficacia probada para ese trastorno mental específico en ensayos controlados aleatorios (ECA).

Debe reconocerse que este enfoque ha dado lugar a una serie de tratamientos de TCC basados en la evidencia para muchos trastornos mentales⁴. Al mismo tiempo, alrededor del 30-40% de los pacientes no pueden ser tratados con éxito con los protocolos actuales de TCC, incluidas las TCC de “tercera ola”, como la terapia de aceptación y compromiso (ACT), la terapia centrada en la compasión, la terapia cognitiva basada en la atención plena (MBCT), la terapia metacognitiva y la psicoterapia analítica funcional. Aunque las terapias de “tercera ola” están más basadas en la experiencia y “pueden conducir a resultados positivos para los residentes y profesionales”¹, no hay evidencia sólida de que sean más eficaces que las terapias conductuales clásicas o las TCC de “segunda ola”^{5,6}.

Una forma importante de investigar los mecanismos de cambio es la mediación. Se han propuesto varios mediadores potenciales en los estudios publicados en relación con la depresión. La teoría cognitiva establece que la depresión está causada y mantenida por cogniciones disfuncionales y estrategias de procesamiento de información desadaptativas, y la gravedad de la depresión puede reducirse alterando la función, el contenido y la estructura de las cogniciones asociadas con el afecto negativo, como se hace en la TCC. Cambiar el contenido de los pensamientos se considera un paso innecesario en la ACT, ya que se asume que distanciarse de los pensamientos es una forma suficiente y más productiva de disminuir la influencia de los mismos en el comportamiento. El distanciamiento se logra mediante el proceso de defusión o descentrado.

En un ECA⁷, la TCC manualizada se comparó con la ACT, y los pacientes en ambas condiciones informaron de reducciones significativas y considerables en los síntomas depresivos, así como una mejora en la calidad de vida hasta 12 meses

después del tratamiento. Curiosamente, las cogniciones disfuncionales no solo mediaron los efectos del tratamiento de los síntomas depresivos en la TCC, sino también en la ACT. Por otro lado, el descentramiento medió no solo los efectos del tratamiento en ACT, sino también en TCC. Por lo tanto, ambos tratamientos parecen funcionar a través de cambios en las cogniciones disfuncionales y el descentramiento, aunque los tratamientos difieran sustancialmente.

Otro aspecto interesante para futuras investigaciones es el papel de la alianza terapéutica en la TCC y las terapias de “tercera ola”. En un ECA⁸, se evaluó la asociación alianza-resultados en TCC frente a MBCT en pacientes diabéticos con síntomas depresivos. Debido a que tanto los terapeutas de TCC como de MBCT tienen como objetivo formar un vínculo terapéutico adoptando una actitud abierta, empática, de aceptación y sin juzgar hacia los pacientes, se planteó la hipótesis de que el vínculo terapéutico pudiera predecir el cambio sintomático posterior en ambos tratamientos. Sin embargo, los resultados mostraron que las evaluaciones de los pacientes de la alianza terapéutica predecían una mejoría de los síntomas depresivos en la TCC, pero no en la MBCT. Existe una clara necesidad de realizar más estudios sobre el papel de la alianza terapéutica en las terapias de la “tercera ola”.

Aunque el enfoque terapéutico con apoyo empírico en la actualidad todavía es seguido por una mayoría de investigadores y profesionales de la TCC, una minoría creciente aboga por la necesidad de poner mayor énfasis en la formulación de casos individuales basándose en teorías probadas empíricamente en lugar de protocolos de tratamiento. Hayes y Hofmann sugieren estudiar los procesos de cambio en la terapia utilizando el análisis idiográfico con fines nomotéticos y tratar al paciente individual “comprendiendo la complejidad basada en el proceso de su problema y aplicando estrategias de intervención personalizadas”¹. Pero, ¿cuál es la evidencia de que el tratamiento individualizado basado en el análisis funcional y la formulación de casos sea más eficaz que el tratamiento protocolizado estándar?

Hayes y Hofmann citan dos estudios para respaldar la noción de que los módu-

los de tratamiento dirigidos a procesos de cambio desadaptativos específicos de la persona son más efectivos que los protocolos generales. En uno de estos estudios⁹, se encontró que un enfoque individualizado era más efectivo que el tratamiento estándar en niños con problemas de conducta. Sin embargo, solo alrededor de la mitad de los niños en la condición de control participaron realmente en los servicios de salud conductual. Para probar la hipótesis del estudio, el enfoque individualizado debe compararse con un tratamiento basado en la evidencia para los problemas de conducta.

En realidad, no hay evidencia sólida de una eficacia superior del tratamiento basado en el análisis funcional en comparación con los tratamientos manualizados basados en la evidencia². Aunque existen claras ventajas asociadas con un enfoque individualizado, si se demuestra su eficacia, también existen desventajas. En primer lugar, el éxito de la terapia dependerá en gran medida de la creatividad del terapeuta. Además, un enfoque de tratamiento individualizado es ciertamente mucho más difícil de aprender y practicar que una intervención manualizada, estandarizada y basada en la evidencia.

Paul M.G. Emmelkamp

Paris Institute for Advanced Studies, Paris, France

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Robinaugh DJ, Hoekstra RHA, Toner ER et al. *Psychol Med* 2020;50:353-66.
3. Emmelkamp PMG, Ehring T, Powers MB. In: Kazantzis N, Reinecke MA, Freeman A (eds). *Cognitive and behavior theories in clinical practice*. New York: Guilford, 2010:1-27.
4. Emmelkamp PMG. In Lambert MJ (ed). *Bergin and Garfield's handbook of psychotherapy and behavior change*, 6th ed. New York: Wiley, 2013:343-92.
5. A-Tjak JGL, Davis ML, Morina N et al. *Psychother Psychosom* 2015;84:30-6.
6. Tovote A, Fleer J, Snippe E et al. *Diabetes Care* 2014;37:2427-34.
7. A-Tjak JGL, Morina N, Topper M et al. *BMC Psychiatry* 2021;21:41.
8. Snippe E, Fleer J, Tovote A et al. *Psychother Psychosom* 2015;84:314-5.
9. Burke JD, Loeber R. *J Abnorm Child Psychol* 2016; 44:179-89.

DOI:10.1002/wps.20889

(Emmelkamp PMG. Do we really need a process-based approach to psychotherapy? World Psychiatry 2021;20:381-382)

Retos en la evolución hacia intervenciones basadas en procesos

El artículo de Hayes y Hofmann¹ es muy bienvenido. Como plantean, es necesario reevaluar las prácticas de evaluación y tratamiento que están basadas única o princi-

palmente en diagnósticos psiquiátricos. Los diagnósticos no explican en grado suficiente las diferencias individuales y por lo general se necesita información adicional para

implementar una intervención psicológica. En uno de nuestros estudios clínicos dirigido a disminuir los síntomas de depresión², los participantes, con diagnóstico de trastorno

depresivo según la CIE-10, informaron de 5 a 15 problemas psicológicos adicionales.

Se pueden pasar por alto y dejar de tratarse varios problemas importantes del comportamiento si los proveedores de tratamiento solo se enfocan en una o dos categorías sindrómicas. Se podrían utilizar categorías diagnósticas, por ejemplo, al tomar decisiones en relación con el apoyo económico en caso de baja por enfermedad. Sin embargo, se deben utilizar modelos alternativos de evaluación del comportamiento al tomar decisiones sobre el tipo de métodos de intervención que se necesita.

Si llevamos a cabo una evaluación del comportamiento del individuo, por ejemplo, aplicando el modelo de formulación de casos, parece que varios factores han contribuido y siguen contribuyendo a los síntomas de depresión. Lógicamente, esto lleva a la conclusión de que hay varias formas potenciales de tratar la depresión, y que el tratamiento podría enfocarse en varios factores que la mantienen. Sin embargo, en el campo de la ciencia del comportamiento, el progreso no se facilita aumentando el número de modelos de tratamiento de la conducta; más bien, está vinculado con la identificación de los procesos esenciales que explican los cambios beneficiosos que ocurren como consecuencia de las intervenciones psicológicas.

Como señalan Hayes y Hofmann¹, se ha visto un considerable incremento en el número de estudios sobre procesos psicológicos de cambio en las terapias cognitivo-conductuales (TCC). Por consiguiente, el enfoque en los estudios de intervención se ha dirigido más hacia la pregunta de por qué las intervenciones psicológicas son eficaces en vez de solo preguntarse si son eficaces. Sin embargo, los procesos psicológicos de cambio parecen ser una cuestión muy compleja. Varios procesos pueden explicar por qué las intervenciones psicológicas son eficaces para reducir determinados síntomas, y puede haber diferentes combinaciones de procesos que son esenciales para tratar el síntoma X en comparación con el síntoma Y.

En un estudio que exploró, mediante el Cuestionario de las Cinco Facetas de la Atención Plena (FFMQ)³, cuáles de las facetas de la atención plena (observar, describir, actuar con conciencia, no juzgar

y no reaccionar) mediaban los efectos de una intervención basada en la atención plena, la aceptación y los valores sobre tres dimensiones del desgaste profesional (agotamiento, cinismo y reducción de la eficacia profesional), observamos que una gran variedad de facetas de la atención plena mediaron cambios en todas las dimensiones del desgaste profesional durante la intervención⁴. Sin embargo, solo la mejora en las habilidades de no juzgar medió la reducción en todas las dimensiones del desgaste profesional durante el seguimiento. Así que la identificación de los procesos psicológicos que median cambios en los síntomas no solo durante sino también después de cualquier intervención puede ayudarnos a incrementar el impacto de esa intervención y permitir un uso más rentable de los recursos.

Las formas más nuevas de TCC deben incluir una evaluación de los procesos psicológicos en la conducta del individuo. Este proceso es mucho más complejo y sofisticado que etiquetar (o nombrar) a las personas de acuerdo con las categorías diagnósticas. Como Hayes y Hofmann afirman, el campo necesita desplazarse hacia un análisis funcional basado en procesos.

Los autores también mencionan que los hallazgos recientes requerirían un cambio importante en las competencias necesarias para practicar la TCC. En la actualidad, hay evidencia limitada sobre la relación entre competencia terapéutica y resultado de las psicoterapias, y esta relación por lo general es débil^{5,6}. El enfoque en paquetes para síndromes, las dificultades para medir la competencia y el conocimiento y la comprensión escasos sobre los procesos de cambio pueden haber contribuido a esto. Dado el consenso emergente sobre los procesos de cambios psicológicos establecidos de forma empírica, necesitamos métodos para evaluar si se han adquirido las competencias relevantes durante la capacitación; por ejemplo, si los terapeutas son capaces de identificar y abordar los procesos centrales del cambio. También es necesario desarrollar procedimientos de evaluación para determinar si los profesionales pueden proporcionar tratamientos basados en procesos.

Hayes y Hofmann revisan un número importante de estudios que identifican procesos de cambio. Proponen que es útil

organizar el gran número de procesos psicológicos en dimensiones, y los clasifican en seis dimensiones. Sin embargo, resulta un desafío limitar la clasificación a tan pocas dimensiones. Los siguientes son algunos ejemplos de los posibles desafíos. Se sugiere que la dimensión “cognición” incluya el proceso de no reactividad. Esto es un poco problemático, ya que en el FFMQ³ la subclase de no reactividad también incluye apartados relacionados con las emociones (por ejemplo, “percibo mis sentimientos y emociones sin tener que reaccionar a ellos”). Se propone que la dimensión “afecto” incluya la tolerancia a la angustia. Sin embargo, también se ha considerado que esta es una medida conductual de evitación⁷. Por consiguiente, queda por ver si los procesos psicológicos del cambio empíricamente establecidos pueden organizarse en las seis dimensiones propuestas.

En general, Hayes y Hofmann argumentan que el campo está listo para un avance hacia modelos de atención centrados en la persona y basados en la evidencia. En consecuencia, es necesario prestar más atención a la respuesta a la pregunta: ¿por qué hacemos las cosas que hacemos? Esta evolución implica varias oportunidades (incluida la posibilidad de considerar la formación en habilidades psicológicas en los esfuerzos de prevención a nivel del entorno escolar), pero también diversos desafíos.

Raimo Lappalainen

Department of Psychology, University of Jyväskylä, Jyväskylä, Finland

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Kyllönen H, Muotka J, Puolakanaho A et al. *J Contextual Behav Sci* 2018;10:55-63.
3. Baer RA, Smith GT, Hopkins J et al. *Assessment* 2006;13:27-45.
4. Kinnunen SM, Puolakanaho A, Tolvanen A et al. *Mindfulness* 2020;11:2779-92.
5. Webb CA, DeRubeis RJ, Barber JP. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:200-11.
6. Rapley HA, Loades ME. *Psychotherapy Res* 2019;29:1010-9.
7. Levin ME, Haeger J, Smith GS. *J Psychopathol Behav Assessment* 2017;39:264-78.

DOI:10.1002/wps.20890

(Lappalainen R. Challenges in the evolution toward process-based interventions. World Psychiatry 2021;20:382-383)

Terapia cognitivo-conductual, enfoques basados en procesos y evolución en el contexto de la salud física

Hayes y Hofmann¹ describen cómo el contexto en torno a la terapia cognitivo-con-

ductual (TCC), un contexto que ha respaldado importantes éxitos durante muchos

años, puede ahogar el progreso¹. Afirman que ya es tiempo de un nuevo enfoque

estratégico. En sus palabras, un enfoque en síndromes, categorías diagnósticas, y el desarrollo de protocolos de tratamiento basados en estudios de datos de grupos, ha dominado el campo de la salud mental, tal vez durante demasiado tiempo. Nuevos avances en TCC ofrecen la oportunidad de reenfocarse en los problemas únicos que las personas individuales afrontan, y en métodos personalizados dirigidos a procesos de cambio de base empírica, más que en paquetes de métodos prescritos por un protocolo. Esta evolución de la TCC hacia un tratamiento más personalizado y enfocado en el proceso plantea una oportunidad para transformar la atención de la salud mental. Claramente, esto también es aplicable al cuidado de la salud física.

Aunque no se puede objetar el recordatorio de los autores de que la depresión es una de principales causas de discapacidad en el mundo, también vale la pena señalar que los diez principales contribuyentes a la carga global de enfermedad en los adultos incluyen dolor lumbar, cefalea, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular². De hecho, cada una de estas afecciones supera incluso la importante carga de morbilidad que supone la depresión en personas de 25 a 49 años y, con exclusión de la cefalea, en personas de 50 a 74 años.

Los que hace que esto sea relevante es que cada una de estas afecciones implica un papel sustancial para los procesos cognitivos y conductuales modificables. En cada caso, los factores de riesgo que conducen al desarrollo y mantenimiento de estos trastornos, y los procesos que traducen la experiencia de estas afecciones en impactos sobre el funcionamiento diario, y los años vividos con discapacidad, pueden modificarse sustancialmente con formas de TCC. Entre ellas se encuentran las más recientes de la “tercera ola”^{p.ej.-3,4}.

La cuestión es que, incluso con la gran necesidad de mejorar la salud mental en todo el mundo, no debemos perder de vista la necesidad de traspasar la supuesta frontera entre salud mental y física, para considerar la oportunidad de la salud mundial en su conjunto. A esta frontera se la califica de “asumida” porque los llamados trastornos de salud mental y física son muy comórbidos, ciertamente comparten muchos factores de riesgo, empeoran bajo muchas de las mismas influencias y mejoran con la aplicación de muchos de los mismos tipos de métodos de tratamiento. El comportamiento individual es una vía común extremadamente poderosa hacia la salud y el bienestar general, así como un resultado

o indicador de éstos, más de lo que solemos pensar. De alguna manera, los contextos de la salud física proporcionan un acceso más fácil para enfoques específicos de personas y enfocados en procesos. La puerta ya está abierta en cierto grado. Cuando las personas tienen dolor crónico, cefalea, cardiopatía, cáncer o diabetes, por ejemplo, ya tienen un diagnóstico y, claramente, su enfoque y el enfoque de los médicos, al menos en parte, es abordar los impactos de estos trastornos. Siendo ese el caso, puede ser menos urgente asignar otro diagnóstico en el ámbito de la salud mental. Además, un enfoque en múltiples resultados, en el comportamiento saludable, el buen funcionamiento y el bienestar, y no solo en la reducción de síntomas, ya es un enfoque relativamente común en el dominio llamado psicología de la salud clínica o medicina del comportamiento, esencialmente el dominio en el que opera la TCC en la salud física. Esto parece ser particularmente cierto en el contexto de las enfermedades crónicas.

Aprovechar la oportunidad de mejorar la salud física mediante la aplicación de nuevos métodos de TCC no está exento de impedimentos potenciales. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor crónico, particularmente en los centros especializados, las TCC se administran tradicionalmente en grupo. Además, en la mayoría de las investigaciones sobre el cuidado de la salud, los estudios se basan en datos grupales, normalmente recopilados a intervalos relativamente poco frecuentes, antes del tratamiento, inmediatamente después del tratamiento y en un seguimiento posterior. Este enfoque en grupos presenta claramente dificultades significativas, si el objetivo es un tratamiento altamente individualizado. Es poco probable que la entrega grupal y un enfoque en los medios grupales produzcan el conocimiento necesario, si lo que se necesita es cómo personalizar la entrega de los componentes del tratamiento y apuntar selectivamente solo al proceso de cambio relevante para cada persona⁵. Es poco probable que la evaluación infrecuente de los resultados y los supuestos mediadores de resultados, si se incluyen, detecten procesos de cambio complejos, multivariados, bidireccionales y altamente individuales⁶.

En el futuro, necesitaremos emplear con mayor frecuencia diseños experimentales de caso único con recopilación intensiva de datos longitudinales. Además de tener que construir una biblioteca de procesos terapéuticos de cambio teóricos y empíricos, también necesitaremos aprovechar las nuevas tecnologías para la recopilación y el

análisis de datos. Lo más probable es que estos datos se recojan mediante dispositivos “inteligentes” portátiles que incluyan una nueva generación de medidas de resultados y procesos que sean breves, relevantes para el individuo y sensibles al cambio. Los análisis de estos datos permitirán analizar los posibles mecanismos de cambio de forma muy individual, y los metaanálisis de estos datos de casos permitirán el desarrollo de nuevos principios generales, y finalmente emergerá una ciencia de la terapia verdaderamente personalizada⁶.

Otro posible impedimento para cambiar la TCC para la salud física reside en el contexto predominantemente interdisciplinario de gran parte de este trabajo. Cuando se trabaja en equipos interdisciplinarios, parece necesario que todos los miembros sepan qué están haciendo los demás y por qué. Con la aparición de nuevos enfoques, algunos miembros de los equipos pueden expresar su frustración, como decir que ahora hay que volver a formar a los compañeros. Aunque esta frustración puede ser comprensible, el cambio llegará, los enfoques evolucionarán. Y esto no es una ruptura con el aprendizaje anterior, sino una extensión. Además, la alternativa –permanecer igual– es indeseable y, en última instancia, imposible.

Ya se están dando pasos importantes. La implementación de terapias de “tercera ola” que se adaptan a los procesos en contextos de salud física, se está expandiendo rápidamente, como demuestran los ensayos controlados aleatorizados publicados sobre enfermedades intestinales, cáncer, dolor crónico, diálisis, diabetes, epilepsia, ejercicio, cefalea, VIH, esclerosis múltiple, sueño, tabaquismo, acúfenos y pérdida de peso⁷. La investigación centrada en los predictores y mediadores de resultados se está convirtiendo en algo común^{p.ej.-8}. Y en el ámbito más amplio de la TCC, hay ahora un número creciente de estudios que emplean enfoques de caso único. Estos estudios ahora pueden analizar los procesos de cambio terapéutico, utilizando métodos de recogida de datos diariamente, incluida la evaluación ecológica momentánea. También pueden aplicar métodos para analizar los datos de procesos y resultados que permitan la focalización individualizada de los procesos funcionales clave de cambio, como el análisis factorial y el análisis de redes de datos individuales⁹.

Si bien hay avances, al mismo tiempo queda mucho por hacer para que estos desarrollos continúen. Necesitamos producir nuevos conocimientos, nuevas aplicaciones

de tecnología actual y nuevas tecnologías, y necesitamos educar y formar. Tal vez en pequeños pasos, la terapia basada en procesos y diseñada en torno a las necesidades específicas de cada persona, tanto para la salud mental como física, se esté convirtiendo en una realidad.

Lance M. McCracken

Department of Psychology, Uppsala University, Uppsala, Sweden

1. Hayes SC, Hofmann SG. *World Psychiatry* 2021;20:363-75.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C et al. *Lancet* 2020; 396:1204-22.
3. Bricker JB, Watson NL, Mull KE et al. *JAMA Intern Med* 2020;180:1472-80.
4. Hughes LS, Clark J, Colclough JA et al. *Clin J Pain* 2017;33:552-68.
5. Gilpin HR, Keyes A, Stahl DR et al. *J Pain* 2017; 18:1153-64.
6. Hayes SC, Hofmann SG, Stanton CE et al. *Behav Res Ther* 2019;117:40-53.
7. Association for Contextual Behavioral Science. State of the ACT evidence. <https://contextual-science.org>.
8. Åkerblom S, Perrin S, Rivano Fischer M et al. *J Behav Med* 2021;44:111-22.
9. Scholten S, Lischetzke T, Glombiewski J. <https://doi.org/10.31234/osf.io/prg7n>.

DOI:10.1002/wps.20891

(McCracken LM. *Cognitive behavioral therapy, process-based approaches, and evolution in the context of physical health. World Psychiatry* 2021;20:383–385)

La próxima revolución en la ciencia de la intervención: de protocolos estandarizados a procesos personalizados

La ciencia de la intervención se ha marcado un noble objetivo. ¿Cómo podemos reducir los problemas de salud mental, promover la felicidad y ayudar a las personas a adoptar un comportamiento eficaz y en su propio interés? La comunidad científica lleva gastados cientos de millones de dólares y décadas para responder a esta pregunta. La buena noticia es que hemos hecho un excelente progreso. Los metaanálisis sugieren que una amplia variedad de intervenciones son eficaces para reducir las enfermedades mentales¹, aumentar el bienestar² y promover un comportamiento eficaz en materia de salud³ y comportamiento laboral⁴.

A pesar de este éxito, Hayes y Hofmann⁵ sostienen que el enfoque dominante de la investigación de la intervención puede que ya no sea adecuado. La investigación metaanalítica apoya su punto de vista. Las magnitudes de efecto de la psicoterapia son modestas (alrededor de 0,30), en comparación con el placebo o el tratamiento habitual⁶. Tal vez lo más preocupante sea que las magnitudes de efecto parecen haberse estancado⁷. Los autores sostienen que la falta de progreso no se debe a la falta de esfuerzo. Más bien, identifican algunos problemas importantes con el paradigma de investigación de “protocolo para enfermedades”, que busca identificar protocolos clínicos eficaces para tratar enfermedades latentes.

Décadas de investigación no han logrado identificar enfermedades psicológicas que existen independientemente de sus supuestos síntomas. Diagnosticamos la depresión en individuos porque dicen sentirse extremadamente tristes e inactivos, y luego decimos que están inactivos porque están deprimidos. En medicina, la enfermedad física puede existir independientemente de los síntomas: alguien puede tener cán-

cer con o sin síntomas de disnea y náuseas. Si abandonamos la suposición de que una enfermedad latente causa depresión, podemos liberar a los profesionales del modelo médico y de todas sus premisas acerca de que el sufrimiento está causado por alguna anomalía interna.

Podemos abrirnos al papel del contexto y ver que las personas muestran patrones de síntomas depresivos que están relacionados causalmente de diferentes maneras. Por ejemplo, dos pacientes han recibido un diagnóstico de depresión. Con solo este conocimiento, el profesional podría aplicar el mismo protocolo de tratamiento a ambos. ¿Y si asumimos que no tienen la misma enfermedad? En cambio, nos fijamos en el patrón de síntomas y cómo se interrelacionan en contexto. Imaginemos que descubrimos que uno de los pacientes deprimidos acaba de perder a su pareja, lo que le provoca una intensa tristeza que lo impulsa al retraimiento social; mientras que el otro paciente ha sido acosado en el trabajo, lo que le provoca ansiedad social, que lo lleva al retraimiento social y una tristeza intensa. Aunque diagnosticamos a ambos pacientes con depresión, presumiblemente no les aconsejaremos la misma intervención.

El enfoque de protocolo por enfermedad no reconoce el papel de los factores contextuales en el resultado terapéutico⁵. Los procedimientos terapéuticos no son eficaces en toda persona y contexto. A algunos pacientes les pueden gustar la práctica estructurada de la atención plena, mientras que a otros les provoca ansiedad y decididamente no resulta útil⁸. Además, el protocolo por enfermedad se centra excesivamente en paquetes de marcas registradas en lugar de procesos basados en la evidencia. Tampoco reconoce los procesos eficaces comunes compartidos por diferentes protocolos. Un

protocolo no es algo único, como una dosis de 50 mg de penicilina. Algunos procesos son útiles para un determinado individuo, otros son inútiles.

Hayes y Hofmann proponen un camino radicalmente nuevo que, de ser correcto, llevaría a una revolución en la ciencia de la intervención. En lugar de centrarse en protocolos para enfermedades, se centran en procesos individualizados de cambio para promover repertorios de comportamiento amplios y flexibles. Su marco unificador permite que personas atendidas con cualquier enfoque terapéutico compartan un lenguaje de proceso común centrado en la cognición, el afecto, la atención, el yo, la motivación y el comportamiento manifiesto.

Es importante destacar que el marco muestra cómo adaptar las intervenciones a una persona concreta en un contexto concreto. En lugar de asumir que un proceso, por ejemplo la apertura emocional, tiene el mismo efecto beneficioso para todo el mundo, busca identificar cómo funcionan procesos diferentes, o impulsan el bienestar para diferentes personas. El profesional clínico identifica, mediante el análisis funcional, qué procesos ayudan al paciente y qué procesos son inertes y perjudiciales, y enfatiza los procesos eficaces. Esto significa que algunos aspectos de un protocolo basado en la evidencia pueden detectarse, al menos para un paciente concreto.

Hayes y Hofmann están tratando de cambiar las reglas del juego. El cambio a su nuevo paradigma de proceso no será fácil. Las mejoras no serán inmediatas, igual que el cambio del sistema ptolemaico al copernicano no se tradujo inmediatamente en mejores predicciones⁹. Deberíamos esperar resultados nulos y errores en el camino. Para empeorar las cosas, el entorno académico actual no es propicio para la revo-

lución. El mundo académico presiona a los científicos para que publiquen rápido y con eficiencia en las principales revistas, y esto suele significar permanecer dentro de los paradigmas aceptados y seguros, como la evaluación de los protocolos para hipotéticas enfermedades latentes. La vía alternativa es incierta y podría ser ineficaz, al menos inicialmente. Sin embargo, puede conducir a algo nuevo y potencialmente emocionante.

La comunidad científica debe decidir si pasará 20 años más demostrando que los protocolos estandarizados funcionan mejor que el placebo, pero no mejor que

otros protocolos. O bien, arriesgarse, cometer algunos errores y ver si puede crear intervenciones personalizadas que ayuden a cada individuo a alcanzar su máximo potencial.

Joseph Ciarrochi

Institute for Positive Psychology and Education, Australian Catholic University, North Sydney, NSW, Australia

1. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ et al. Cogn Ther Res 2012;36:427-40.
2. Koydemir S, Sökmez AB, Schütz A. Appl Res Qual Life (in press).
3. Li C, Xu D, Hu M et al. J Psychosom Res 2017;95:44-54.

4. Oakman J, Neupane S, Proper KI et al. Scand J Work Environ Health 2018;44:134-46.
5. Hayes SC, Hofmann SG. World Psychiatry 2021;20:363-75.
6. Leichsenring F, Steinert C, Ioannidis JPA. Psychol Med 2019;49:2111-7.
7. Cristea IA, Stefan S, Karyotaki E et al. Psychol Bull 2017;143:326-40.
8. Britton WB. Curr Opin Psychol 2019;28:159-65.
9. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago: University of Chicago Press, 1962.

DOI:10.1002/wps.20892

(Ciarrochi J. The coming revolution in intervention science: from standardized protocols to personalized processes. World Psychiatry 2021;20:385-386)

Opciones de tratamiento inicial para lograr una respuesta sostenida en la depresión mayor: revisión sistemática y metaanálisis en red

Toshi A. Furukawa¹, Kiyomi Shinohara¹, Ethan Sahker¹, Eirini Karyotaki², Clara Miguel², Marketa Ciharova², Claudi L.H. Bockting³, Josefien J.F. Breedvelt³, Aran Tajika¹, Hissei Imai¹, Edoardo G. Ostinelli^{4,5}, Masatsugu Sakata¹, Rie Toyomoto¹, Sanae Kishimoto¹, Masami Ito¹, Yuki Furukawa⁶, Andrea Cipriani^{4,5}, Steven D. Hollon⁷, Pim Cuijpers²

¹Department of Health Promotion and Human Behavior, Kyoto University Graduate School of Medicine / School of Public Health, Kyoto, Japan; ²Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands; ³Department of Psychiatry & Centre for Urban Mental Health, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ⁴Department of Psychiatry, Warneford Hospital, University of Oxford, Oxford, UK; ⁵Oxford Health NHS Foundation Trust, Warneford Hospital, Oxford, UK; ⁶Department of Neuropsychiatry, University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan; ⁷Department of Psychology, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

La depresión mayor es a menudo un trastorno recurrente. Por consiguiente, es importante comenzar su tratamiento con terapias que maximicen las posibilidades no solo de mejorar a los pacientes, sino también de mantenerlos bien. Analizamos las asociaciones entre los tratamientos iniciales y la respuesta sostenida mediante la realización de un metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorios (ECA) en los que pacientes adultos con depresión mayor fueron aleatorizados a tratamiento agudo con psicoterapia (PSY), a farmacoterapia antidepressiva protocolizada (PHA), su combinación (COM), tratamiento estándar en atención primaria o secundaria (STD) o píldora placebo; y después fueron objeto de seguimiento durante una fase de mantenimiento. Conforme al diseño establecido, el tratamiento de la fase aguda podía continuar hacia la fase de mantenimiento, cambiar a otro tratamiento o ir seguido de un tratamiento discrecional. Se incluyeron 81 ECA, con 13.722 participantes. Se definió la respuesta sostenida como la respuesta al tratamiento agudo y ausencia de recaída depresiva posteriormente durante la fase de mantenimiento (duración media: 42,2±16,2 semanas, intervalo 24-104 semanas). Se extrajeron los datos comunicados en el momento más cercano a los 12 meses. COM obtuvo una respuesta más sostenida que PHA, cuando se continuaron estos tratamientos en la fase de mantenimiento (OR=2,52; IC del 95%: 1,66-3,85), y cuando fueron seguidos de tratamiento discrecional (OR=1,80; IC del 95%: 1,21-2,67). Lo mismo aplicó a COM en comparación con STD (OR=2,90; IC del 95%: 1,68-5,01 cuando COM continuó en la fase de mantenimiento; OR=1,97; IC del 95%: 1,51-2,58 cuando COM fue seguido de tratamiento discrecional). PSY también mantuvo a los pacientes bien con más frecuencia que PHA, cuando estos tratamientos continuaron en la fase de mantenimiento (OR=1,53; IC del 95%: 1,00-2,35), y cuando fueron seguidos de tratamiento discrecional (OR=1,66; IC del 95%: 1,13-2,44). Lo mismo aplicó a PSY en comparación con STD (OR=1,76; IC del 95%: 0,97-3,21 cuando PSY continuó en la fase de mantenimiento; OR=1,83; IC del 95%: 1,20-2,78 cuando PSY fue seguido de tratamiento discrecional). Dada la tasa de respuesta sostenida promedio del 29% con STD, las ventajas de PSY o COM respecto a PHA o STD se tradujeron en diferencias de riesgo que fluctuaron de 12 a 16 puntos porcentuales. Concluimos que PSY y COM tienen efectos más duraderos que PHA. En consecuencia, es posible que sea necesario actualizar las guías clínicas sobre la elección del tratamiento inicial para la depresión.

Palabras clave: Depresión mayor, tratamiento de elección, tratamiento de mantenimiento, respuesta sostenida, psicoterapia, farmacoterapia, terapia combinada, terapia cognitivo-conductual, metaanálisis en red.

(Furukawa TA, Shinohara K, Sahker E, Karyotaki E, Miguel C, Ciharova M, et al. Initial treatment choices to achieve sustained response in major depression: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2021;20:387–396)

Los dos pilares del tratamiento agudo de la depresión mayor en adultos son los medicamentos antidepressivos y las psicoterapias, cada uno de ellos respaldado por cientos de ensayos controlados aleatorios^{1,2}. Después de la remisión del episodio, también está bien documentado que continuar las farmacoterapias^{3,4} o psicoterapias⁵, o introducir sucesivamente psicoterapias como complemento al tratamiento farmacológico⁶, puede reducir la tasa de recaída depresiva en la fase de mantenimiento.

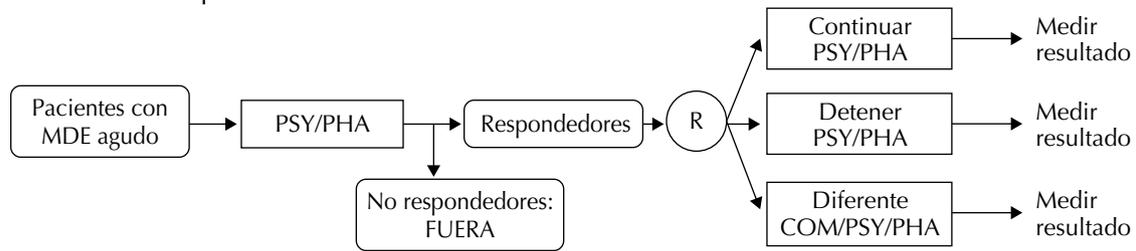
En la actualidad, los antidepressivos están entre los medicamentos recetados con mayor frecuencia en todo el mundo y los toma el 10% o más de la población general anualmente en algunos países de altos ingresos⁷. Un número cada vez mayor de pacientes parece estar en tratamiento antidepressivo a más largo plazo: en EEUU, un 44% de los pacientes actualmente tratados habían tomado antidepressivos durante más de cinco años en 2015, en comparación con solo un 13% en 1996⁸.

En la literatura se han utilizado tres tipos de diseños de ensayos para evaluar la eficacia de los tratamientos de mantenimiento en la depresión⁹. El más comúnmente utilizado es el “diseño de enriquecimiento” (tipo A en la Figura 1), en el que los pacientes que han respondido a un tratamiento agudo son posteriormente

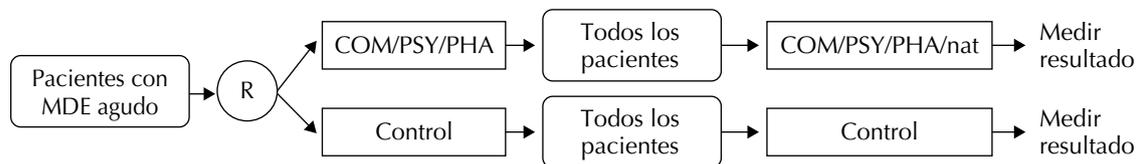
aleatorizados a diversos tratamientos de mantenimiento. El segundo (tipo B) es el “diseño de continuación”, en el que pacientes con depresión son aleatorizados para recibir una intervención o un control y luego se efectúa seguimiento de toda la cohorte hasta la fase de mantenimiento. Una variante de este último es el “diseño de extensión” (tipo C), en el que solo los participantes que han respondido al tratamiento agudo son objeto de seguimiento. Tanto en los estudios tipo B como C, el tratamiento de mantenimiento de seguimiento es por diseño el mismo que en la fase aguda, o un nuevo tratamiento, o se deja a discreción del terapeuta de forma natural.

Las revisiones sistemáticas de los tratamientos de mantenimiento hasta la fecha se han centrado en los ensayos de tipo A para determinar lo que debe hacerse después del tratamiento agudo exitoso de la depresión³⁻⁶. Aunque dicha información es clínicamente importante, no puede responder a la pregunta clínicamente más pertinente que se plantea todo paciente que comienza un tratamiento por un episodio depresivo: “¿Qué terapias pueden mejorarme y mantenerme bien?” Los ensayos tipo A están enriquecidos y, por tanto, potencialmente sesgados a favor de la primera terapia activa^{10,11}. Solo los ensayos tipo B y C, en los que la aleatorización

A. Diseño de enriquecimiento



B. Diseño de continuación



C. Diseño de extensión

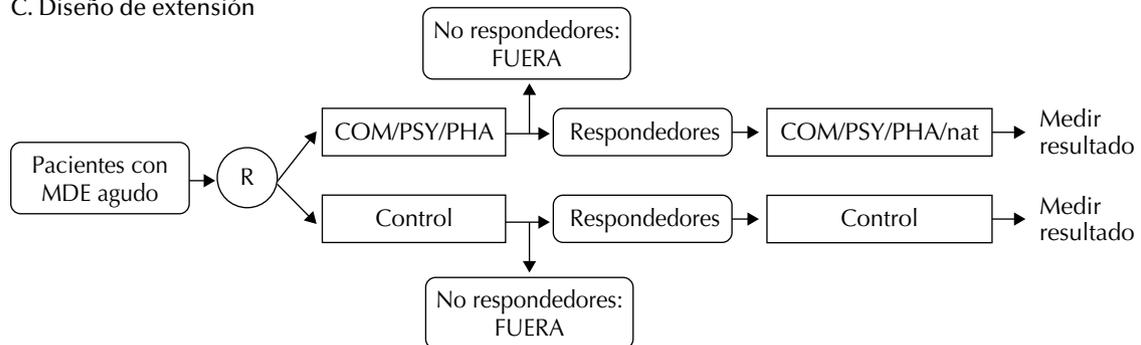


Figura 1 Diseños de ensayos para analizar el tratamiento de mantenimiento para la depresión. MDE, episodio depresivo mayor; COM, terapias combinadas; PHA, farmacoterapias; PSY, psicoterapias; nat, tratamiento discrecional; R, aleatorización.

tiene lugar al principio de la fase aguda, pueden aportar información sobre el tratamiento de elección inicial.

Presentamos la primera revisión sistemática y metaanálisis en red (NMA) para determinar cuál de los tratamientos disponibles para la depresión seleccionados al principio de la fase aguda tiene más probabilidades de conseguir una respuesta sostenida en la fase de mantenimiento. El NMA preserva la estructura aleatorizada de la red de evidencia, es decir, primeramente se estiman por separado los efectos del tratamiento para cada estudio y, posteriormente, dichas estimaciones específicas del estudio son sintetizadas para cada comparación de tratamiento y en toda la red, suponiendo la constancia del efecto relativo en cada etapa de la síntesis. Esta suposición de constancia se examina debidamente al realizar el NMA.

los principales registros de ensayos y sitios web de agencias reguladores. La primera es una base de datos de ensayos aleatorizados de psicoterapias para la depresión, descrita en www.osf.io/825c6 y continuamente actualizada¹³ (la última búsqueda se llevó a cabo el 1 de enero de 2020). La segunda es una base de datos de ensayos aleatorizados de psicoterapias que se centran en la prevención de las recaídas¹⁴ (la última búsqueda data del 13 de octubre de 2019). La tercera es una base de datos de ensayos aleatorizados de farmacoterapias antidepresivas en la prevención de recaídas⁹ (la última búsqueda se realizó del 3 al 5 de enero de 2019). Las cadenas de búsqueda utilizadas en cada base de datos se proporcionan en la información complementaria. Dos evaluadores independientes juzgaron la elegibilidad de los estudios incluidos.

MÉTODOS

Seguimos la guía PRISMA para NMAs¹². El protocolo ha sido registrado en el Open Science Framework (<https://osf.io/5qfuv/>).

Búsqueda de datos

Se identificaron estudios relevantes de tres bases de datos que incluyeron PubMed, EMBASE, PsycINFO, Biblioteca Cochrane,

Selección de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios en los que cualquiera de las intervenciones relevantes (véase a continuación) se comparó entre sí o con condiciones de control (véase a continuación) en el tratamiento de mantenimiento de la depresión mayor, en estudios de tipo B o C (Figura 1). Definimos el tratamiento de mantenimiento como la continuación del tratamiento durante seis o más meses. Dado que la diferenciación entre una fase de continuación para prevenir recaídas (reaparición del episodio índice) y

una fase de mantenimiento para prevenir recidivas (aparición de un nuevo episodio)¹⁵ es más teórica que pragmática³, utilizamos el término tratamiento de mantenimiento para designar la fase de tratamiento a más largo plazo después de la fase aguda.

Se incluyeron pacientes de 18 años o más, de ambos sexos, con depresión mayor unipolar diagnosticada en base a criterios operacionalizados estándar. Se excluyeron los estudios que se basaban en un punto de corte en una escala de detección como criterio de elegibilidad y no confirmaban el diagnóstico de depresión. Se excluyeron los estudios en los que el 20% o más de los participantes padecían trastorno bipolar, depresión psicótica, depresión resistente al tratamiento o depresión subumbral. También se excluyeron los ECA que se centraban en pacientes con otro diagnóstico psiquiátrico primario concomitante o con una enfermedad médica concomitante.

Entre las psicoterapias, incluimos cualquier intervención que implicara “la aplicación informada e intencional de métodos clínicos derivados de principios psicológicos establecidos para ayudar a los participantes con sus comportamientos, cogniciones y emociones, en las direcciones que los participantes estimaran convenientes”¹⁶. Las intervenciones podían aplicarse cualquier terapeuta, incluidos psiquiatras, psicólogos, enfermeras, trabajadores sociales y también consejeros de salud laicos, siempre y cuando estuvieran capacitados para proporcionar el tratamiento, ya sea en formato individual o grupal, presencial o por internet. Se excluyeron las intervenciones de autoayuda no guiadas ya que se han documentado como inferiores a otras modalidades para la depresión mayor¹⁷⁻¹⁹. Las psicoterapias se clasificaron también en los siguientes tipos principales: terapia cognitiva conductual (TCC), terapia de activación conductual (BA), terapia de resolución de problemas (PST), terapias cognitivo-conductuales de tercera ola (3W), terapia interpersonal (IPT), terapia psicodinámica (DYN), terapia de apoyo no directiva (SUP) y terapia de revisión de la vida (LRT)²⁰⁻²².

Entre las farmacoterapias, se incluyeron tratamientos de dosis fija o flexible de antidepresivos que han demostrado mayor eficiencia que el placebo en el tratamiento agudo¹. Solo se incluyeron los brazos dentro de los rangos de dosis aceptados.

Los controles consistieron en píldora de placebo; tratamiento estándar no protocolizado en atención primaria o secundaria, generalmente con farmacoterapias (STD); y ningún tratamiento (NT) si el tratamiento habitual en el contexto del ensayo no implicaba prácticamente ninguna intervención (definida operativamente como menos de un tercio de los pacientes que reciben algún antidepresivo).

El resultado primario fue la “respuesta sostenida”, definida como la proporción de pacientes que había respondido en el tratamiento agudo y que posteriormente no tuvo recaídas depresivas durante la fase de mantenimiento. La proporción de respuesta sostenida, por consiguiente, representó a quienes habían respondido al tratamiento de fase aguda y mantuvieron la respuesta durante todo el tratamiento de mantenimiento, divididos entre el número total de pacientes aleatorizados al inicio del tratamiento de fase aguda. Extrajimos los datos comunicados en el momento más cercano a los 12 meses. En algunos estudios de tipo B, cuando no se notificó la respuesta sostenida definida anteriormente, utilizamos el número de respondedores en el seguimiento, sea registrados como resultados dicotómicos o imputados a partir de los resultados continuos utilizando un método de imputación validado^{23,24}. Consideramos todas las deserciones como participantes que no mostraron respuesta sostenida. Examinamos el efecto de este supuesto mediante un análisis

de sensibilidad limitado a los estudios con más del 90% de seguimiento. El resultado secundario fue la suspensión del tratamiento por cualquier causa, como medida indirecta de la aceptabilidad del tratamiento. Originalmente nuestro propósito era evaluar también la interrupción debida a efectos adversos (tolerabilidad) y tendencias suicidas. Sin embargo, en muy pocos estudios se informó de estos resultados perjudiciales durante la fase de mantenimiento, y solo presentamos resúmenes narrativos de estos resultados.

Extracción de datos y evaluación de la calidad

Dos investigadores independientes extrajeron los datos utilizando un formulario estandarizado. Dos evaluadores independientes evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos utilizando la herramienta revisada de riesgo de sesgo de Cochrane para los estudios aleatorizados²⁵. Evaluamos el riesgo de sesgo para cada comparación en los estudios incluidos que se refieren al resultado primario. Cualquier desacuerdo entre los dos evaluadores se resolvió mediante discusión o por consulta con un tercer revisor.

Síntesis y análisis de datos

Se evaluaron psicoterapias (PSY), farmacoterapias protocolizadas (PHA) y sus combinaciones (COM), cada una de las cuales podían continuar en el tratamiento de mantenimiento, cambiar a otro tratamiento o ir seguida de un tratamiento discrecional (nat). Los controles fueron el tratamiento habitual en atención primaria o secundaria seguido del mismo tratamiento discrecional (STD) y la píldora placebo utilizada durante la fase aguda y de mantenimiento. Las psicoterapias combinadas con farmacoterapia protocolizada o con farmacoterapia en atención primaria o secundaria no protocolizada se tuvieron en cuenta como COM. La influencia de incluir esta última, se examinó en un análisis de sensibilidad.

Estimamos la eficacia comparativa y aceptabilidad de estos tratamientos alternativos utilizando la metodología de NMA, combinando evidencia directa e indirecta para todos los efectos de tratamiento. Llevamos a cabo un NMA basado en contraste para estimar las probabilidades relativas (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%²⁶⁻²⁸. Dada la probable heterogeneidad clínica y metodológica entre los ensayos incluidos, se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

Para examinar el supuesto de transitividad de que los modificadores de efecto se distribuyen de manera uniforme entre las comparaciones en la red (requisito principal del NMA), primero hicimos una tabla con las características importantes de los ensayos por comparación. También analizamos desde el punto de vista estadístico la transitividad para la red cerrada, verificando su coherencia con la prueba de división lateral²⁹ y la prueba de interacción diseño - tratamiento³⁰. Evaluamos la heterogeneidad en la red con tau cuadrado en comparación con la evidencia derivada empíricamente³¹. Además, se llevó a cabo un análisis de metarregresión multivariable considerando edad, proporción de mujeres, gravedad de la depresión inicial y duración total del tratamiento a fin de examinar si estos factores afectaban la constancia de los OR en la red.

Se evaluaron los efectos de los estudios pequeños, incluido el sesgo de publicación, mediante la inspección visual del gráfico de embudo de contorno mejorado³² y la prueba de Egger³³ de las comparaciones agregadas por pares entre las intervenciones activas y las condiciones control.

También realizamos varios análisis de sensibilidad: a) limitándonos a estudios que informaron de respuesta sostenida estrechamente definida (véase más arriba); b) limitándonos a estudios que efectuaron seguimiento a más del 90% de los pacientes aleatorizados en todos sus brazos; c) limitándonos a estudios en los que la duración total del tratamiento fue de 12 meses o más; d) excluyendo estudios con alto riesgo de sesgo; e) excluyendo brazos con farmacoterapia no protocolizada en atención primaria o secundaria, porque su contenido puede variar considerablemente; f) excluyendo brazos que recibieron la píldora placebo, porque pueden cambiar la naturaleza de los juicios³⁴; y g) distinguiendo todas las subcategorías de intervenciones o condiciones de control. Utilizamos CIneMA³⁵ para evaluar la certeza de la evidencia de las estimaciones de la red.

Los beneficios absolutos de los tratamientos se calcularon a partir de las OR y la tasa de los eventos de control (CER) utilizando las siguientes fórmulas: $RR=OR/(1-CER+OR*CER)$; $EER=CER*RR$; $RD=EER-CER$, donde RR es el riesgo relativo, EER es la tasa de eventos en el grupo de intervención y RD es la diferencia de riesgo (beneficio absoluto)³⁶⁻³⁸.

Utilizamos el paquete netmeta 1.2-1 y dmetar 0.0.9 en el programa R 4.0.3 (R Core Team, Viena, Austria, 2020). Las metarregresiones de la red se llevaron a cabo con el paquete de redes³⁹ en STATA 16.1 (StataCorp, Texas, USA, 2020).

RESULTADOS

Estudios seleccionados y sus características

Después de examinar en detalle 89.087 referencias en las tres bases de datos y 878 artículos de texto completo, se incluyeron 81 estudios (N=13.722). En la Figura 2 se muestra el algoritmo PRISMA. Las referencias para los ensayos incluidos y los motivos de exclusión de los demás se proporcionan en la información complementaria.

En la Tabla 1 se resumen las características iniciales de los estudios incluidos y sus participantes. La edad media ponderada de los participantes (notificada para 12.940 personas) fue $43,4\pm 10,1$; y un 68% de los participantes (8.668 de 12.749 personas sobre quienes se notificó el género) eran mujeres. La puntuación total inicial de los pacientes en la Escala para la Depresión de Hamilton de 17 ítems⁴⁰ fue de $21,8\pm 5,4$ en los 42 estudios (N=7.918) en que se utilizó esta escala. La duración total media de tratamiento fue $42,2\pm 16,2$ semanas (intervalo: 24-104 meses) para los 81 estudios. La duración media de la fase aguda del tratamiento fue $10,4\pm 4,8$ semanas para 79 estudios (dos estudios únicamente proporcionaron la duración total de la fase aguda y de mantenimiento y continuaron el mismo tratamiento en ambas fases). La media ponderada de la tasa de seguimiento fue de 74,5%.

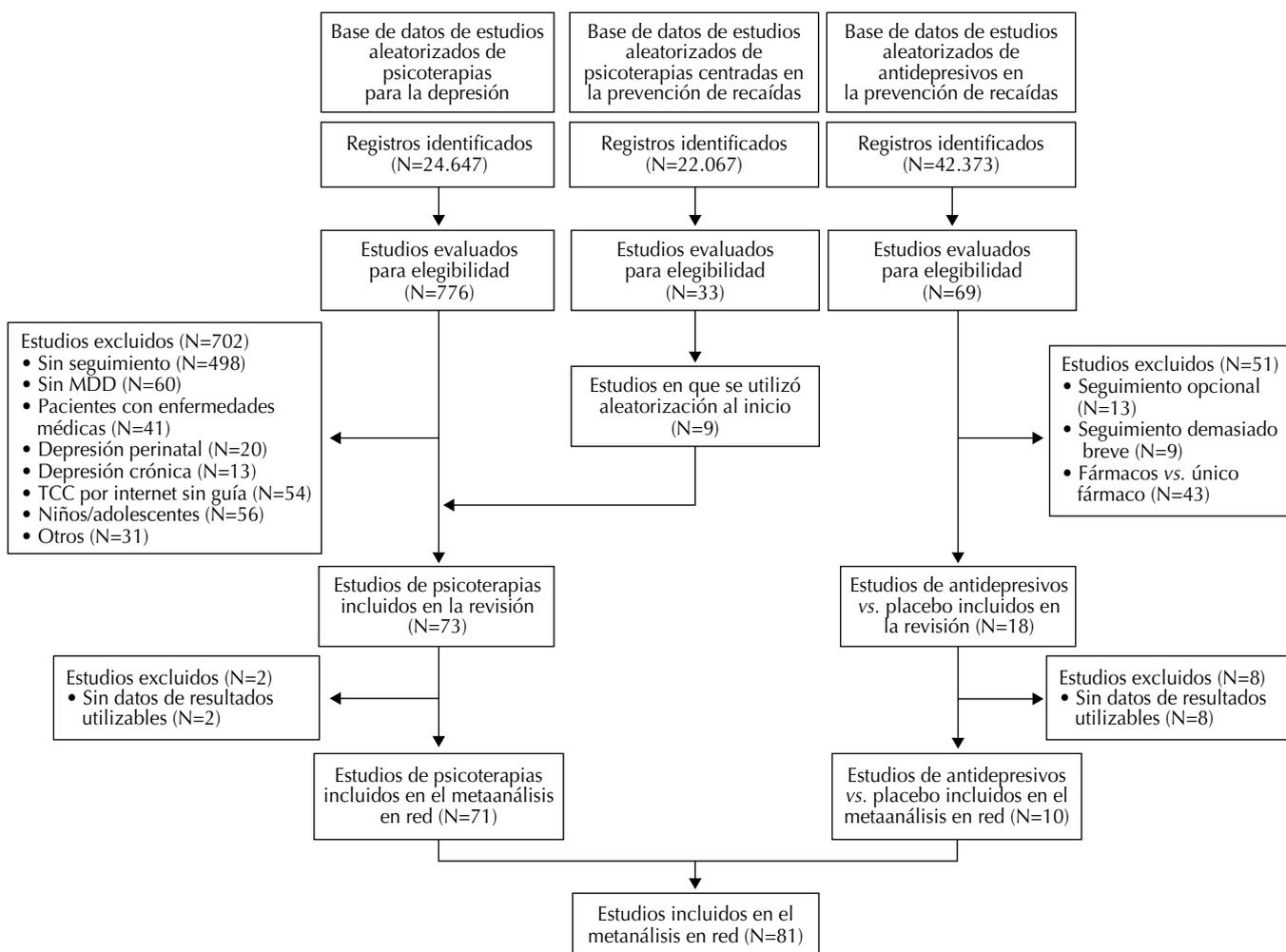


Figura 2 Algoritmo PRISMA. MDD; trastorno depresivo mayor; TCC, terapia cognitivo-conductual.

Tabla 1 Resumen de las características de los 81 estudios incluidos

Diseño del estudio	
Tipo B	64
Tipo C	17
Número de brazos (total=211)	
Dos	44
Tres	26
Cuatro	10
Seis	1
Año de publicación	
Más antiguo	1981
Medio	2008
Más reciente	2019
Región	
Norteamérica	28
Europa	37
Asia	7
Transcontinental/Otro	9
Aleatorización	
Individual	78
Grupal	3
Número de centros de estudio	
Único	30
Múltiple	51
Condición del paciente	
Ambulatorios	59
Comunitarios	12
Hospitalizados	6
Otros/Sin determinar	4
Entorno del tratamiento	
Comunidad	11
Atención primaria	15
Atención secundaria/terciaria	41
Otros/ Sin determinar	14
Criterios diagnósticos	
DSM-5	2
DSM-IV	47
DSM-III-R	9
DSM-III	4
CIE-10	7
Criterios Diagnósticos de Investigación	8
Criterios de Feighner	4
Género de pacientes, N mujeres (%)	8.668/12.749 (68,0)
Edad del paciente (años, media±DE)	43,4±10,1

Tabla 1 (Continuación)

Gravedad inicial de la depresión (media±DE)	
HAMD-17 (42 estudios)	21,8±5,4
BDI (8 estudios)	24,9±7,6
BDI-II (7 estudios)	26,8±9,3
Depresión recurrente, % (32 estudios)	62,6
Duración del tratamiento agudo (semanas, media±DE) (79 estudios)	10,4±4,8 (rango: 4-30)
Duración del tratamiento total (semanas, media±DE) (81 estudios)	42,2±16,2 (rango: 24-104)
Tasa de seguimiento, %	74,5

HAMD-17, Escala para la Evaluación de la Depresión de Hamilton de 17 ítems; BDI, Inventario de Depresión de Beck; BDI-II, Inventario de Depresión de Beck, 2ª versión.

Los 81 estudios incluyeron 211 brazos que podrían clasificarse en 10 tipos y 34 subtipos de intervenciones. Los tipos de intervención examinados con más frecuencia fueron COM seguida del seguimiento naturalista (COM→nat, 65 brazos), PHA continuó en la fase de mantenimiento (PHA→PHA, 34 brazos), PSY seguida de seguimiento naturalista (PSY→nat, 30 brazos) y el tratamiento habitual en atención primaria o secundaria durante la fase aguda y de mantenimiento (STD, 25 brazos).

Los tipos de psicoterapia utilizados con más frecuencia en PSY y COM fueron TCC (59 brazos), SUP (16 brazos), IPT (11 brazos), BA (8 brazos) y DYN (7 brazos). Los antidepresivos utilizados con más frecuencia fueron duloxetina (N=906 de 5.714 notificados, 15,8%), agomelatina (N=836; 14,6%), paroxetina (N=644; 11,3%), venlafaxina (N=583; 10,2%) y fluoxetina (N=296; 5,2%).

De las 155 comparaciones, 40,6% recibieron una calificación baja en cuanto al sesgo de susceptibilidad, 49,4% en sesgo de rendimiento, 37,4% en sesgo de abandono, 53,5% en sesgo de evaluación y 1,3% en cuanto al sesgo de notificación. En general, 89 (60,5%) recibieron una calificación alta, 49 (33,3%) moderada y 9 (6,1%) baja respecto al riesgo global de sesgo.

Metaanálisis de redes

En la Figura 3 se muestra la red de las intervenciones para el resultado primario. Los nodos estaban bien conectados. En la Tabla 2 se presentan los resultados del metaanálisis en red para el resultado primario (respuesta sostenida) y el resultado secundario (suspensión por cualquier causa), y las Figuras 4 y 5 ilustran sus gráficos de bosque jerarquizados en comparación con STD.

COM logró una respuesta más sostenida que PHA, tanto cuando continuaron los tratamientos en la fase de mantenimiento (COM→OM vs. PHA→PHA: OR=2,52; IC del 95%: 1,66-3,85) como cuando fueron seguidos de tratamiento discrecional (COM→nat vs. PHA→nat: OR=1,80; IC del 95%: 1,21-2,67). Lo mismo aplicó a COM cuando se comparó con el tratamiento estándar durante las fases aguda y de mantenimiento (COM→COM vs. STD: OR=2,90; IC del 95%: 1,68-5,01; COM→nat vs. STD: OR=1,97; IC del 95%: 1,51-2,58) (ver Tabla 2 y Figura 4).

PSY también fue más eficaz que PHA, tanto si continuaron estos tratamientos en la fase de mantenimiento (PSY→PSY vs.

PHA→PHA: OR=1,53; IC del 95%: 1,00-2,35) como si fueron seguidos de tratamiento discrecional (PSY→nat vs. PHA→nat: OR=1,66; IC del 95%: 1,13-2,44). Lo mismo aplicó a PSY cuando se comparó con el tratamiento estándar durante las fases aguda y de mantenimiento (PSY→PSY vs. STD: OR=1,76; IC del 95%: 0,97-3,21; PSY→nat vs. STD: OR=1,83; IC del 95%: 1,20-2,78) (ver Tabla 2 y Figura 4).

PHA, continuado o seguido de tratamiento discrecional, no difirió de STD (PHA→PHA vs. STD: OR=1,15; IC del 95%: 0,69-1,92; PHA→nat vs. STD: OR=1,10; IC del 95%: 0,70-1,73) (ver Tabla 2 y Figura 4).

Dada la tasa de respuesta sostenida promedio con STD del 29% a los 12 meses (367 de 1.283 notificadas), la ventaja (“beneficio absoluto”) de COM→nat respecto a PHA→nat y STD se traduciría en una diferencia de riesgo, respectivamente, de 14% (IC del 95%: 4% a 24%) y 16% (IC del 95%: 9% a 22%); mientras que la ventaja de PSY→nat con respecto a PHA→nat y STD puede calcularse, respectivamente, como del 12% (IC del 95%: 2% a 20%) y 14% (IC del 95%: 4% a 24%).

Respecto al abandono por cualquier causa, todos los tratamientos al parecer fueron más aceptables que la píldora placebo. COM, PHA o PSY seguidos de tratamiento discrecional, en general, tuvieron la misma aceptabilidad que STD. En cambio, los tratamientos de seguimiento más estrictos, sea mediante COM, PHA o PSY, tendían a provocar más abandonos que STD (ver Tabla 2 y Figura 5).

La transitividad de la red se mantuvo en función de la edad, el género y la gravedad de la depresión inicial. La prueba global del supuesto de transitividad no sugirió una incoherencia en la red ($p=0,98$); ninguna de las pruebas de división lateral reveló incoherencia más allá de la fortuita. El parámetro común de heterogeneidad tau cuadrado fue 0,196, dentro del intervalo empíricamente esperado para los resultados subjetivos de las intervenciones no farmacológicas³¹. En metarregresiones de red para examinar las fuentes de heterogeneidad, la edad, la proporción de mujeres, la gravedad inicial de la depresión y la duración total del tratamiento, solas o en combinación, no mostraron modificaciones del efecto

estadísticamente significativas para cualquiera de las intervenciones. Los gráficos de embudo de las intervenciones activas frente a las condiciones de control no sugirieron efectos de estudio pequeños ($p=0,84$ y $p=0,21$, respectivamente).

Las proporciones generales de abandonos debidos a efectos adversos o tendencias suicidas durante el tratamiento a largo plazo fueron del 10,3% (64 de 619 notificados en seis estudios) y del 3,7% (29 de 777 notificados en 8 estudios), respectivamente.

Los análisis de sensibilidad a veces tuvieron amplios intervalos de confianza, pero en general produjeron resultados convergentes con los principales análisis para una respuesta sostenida. Los resultados fueron más variables con respecto al abandono por cualquier causa (ver información complementaria).

También llevamos a cabo NMA distinguiendo todos los subtipos de intervención. Hubo evidencia sugestiva de que combinar DYN, TCC, IPT o BA con farmacoterapia antidepresiva o tratamiento habitual daba como resultado una respuesta más sostenida que STD. Lo mismo fue aplicable para TCC (sea continuada en la fase de mantenimiento o seguida de tratamiento discrecional) y para BA (seguida de tratamiento discrecional) en comparación con STD (Figura 6).

La certeza de la evidencia se calificó como moderada para COM→COM y COM→nat vs. STD; como baja para PSY→PSY y PSY→nat vs. STD; como baja para PHA→PHA vs. STD; y como moderada para PHA→nat vs. STD. Fue alta solo para COM→COM y COM→nat vs. píldora placebo (ver información complementaria).

DISCUSIÓN

Realizamos la primera revisión sistémica y metaanálisis en red de las opciones de intervención inicial para episodios de depresión mayor con el objetivo de maximizar la probabilidad de no solo lograr que los pacientes se mejoren sino de que también se mantengan bien. Identificamos 81 estudios relevantes (13.722 pacientes), que constituyeron una red bien conectada de farmacoterapias, psicoterapias y sus combinaciones, con evidencia general escasa de intransitividad, incoherencia, heterogeneidad o sesgo de publicación. Diversos análisis de sensibilidad corroboraron los hallazgos primarios.

Hubo dos hallazgos importantes en este estudio. En primer lugar, las terapias de combinación en fase aguda, sea que continuaran en la fase de mantenimiento (COM→COM) o se siguieran de tratamiento discrecional (COM→nat), tuvieron mejor rendimiento que las farmacoterapias de fase aguda, continuadas o seguidas de tratamiento discrecional (PHA→PHA y PHA→nat), y el tratamiento estándar durante las fases aguda y de mantenimiento (STD). Dada la tasa de respuesta sostenida promedio del 29% con STD, las ventajas de COM respecto a PHA o STD se tradujeron en diferencias de riesgo que fluctuaron de 14 a 16 puntos porcentuales. En segundo lugar, las psicoterapias, continuadas en la fase de mantenimiento (PSY→PSY) o seguidas de tratamiento discrecional (PSY→nat), también tuvieron mejor rendimiento que las farmacoterapias y el tratamiento estándar. Las ventajas esperadas fueron del 12% para las psicoterapias seguidas de tratamiento discrecional (PSY→nat) frente a las farmacoterapias correspondientes (PHA→nat) y del 14% frente a STD.

En la presente revisión sistemática, las farmacoterapias, aunque demostraron ser superiores a la píldora placebo, no se diferenciaron del tratamiento estándar, fuesen continuadas en la fase de mantenimiento o seguidas de tratamiento discrecional.

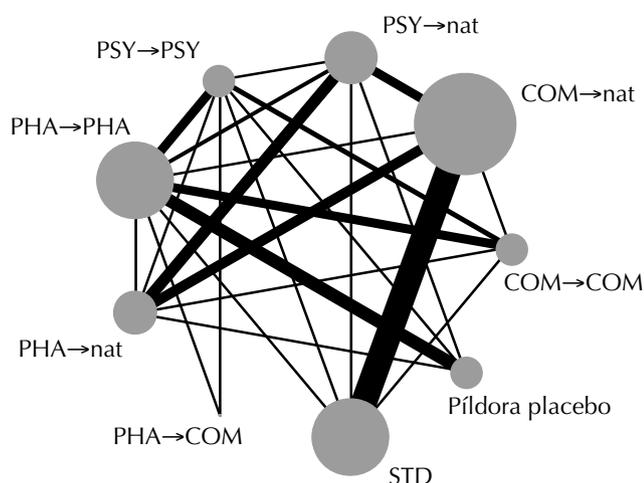


Figura 3 Diagrama en red para la respuesta sostenida. COM, terapias combinadas; PHA, farmacoterapias; PSY, psicoterapias; STD, tratamiento estándar en atención primaria o secundaria; nat, tratamiento discrecional. El tamaño del nodo es proporcional al número de participantes asignados a dicho nodo; la amplitud de la línea es proporcional al número de estudios que analiza esa comparación.

Tabla 2 Metaanálisis en red para respuesta sostenida (eficacia) y abandono por cualquier causa (aceptabilidad) de diversas modalidades de tratamiento

COM → COM	1,92 (1,04-3,54)	1,31 (0,68-2,51)	0,95 (0,57-1,58)	0,68 (0,43-1,07)	1,43 (0,75-2,75)	0,81 (0,19-3,55)	1,45 (0,78-2,68)	0,33 (0,18-0,60)
1,47 (0,85-2,53)	COM → nat	0,68 (0,44-1,07)	0,50 (0,25-0,97)	0,35 (0,20-0,64)	0,75 (0,48-1,16)	0,42 (0,09-1,95)	0,76 (0,56-1,02)	0,17 (0,08-0,35)
1,59 (0,91-2,76)	1,08 (0,74-1,56)	PSY → nat	0,73 (0,36-1,45)	0,52 (0,28-0,94)	1,09 (0,70-1,70)	0,62 (0,13-2,88)	1,11 (0,68-1,81)	0,25 (0,12-0,51)
1,65 (1,04-2,61)	1,12 (0,62-2,03)	1,04 (0,57-1,88)	PSY → PSY	0,71 (0,45-1,14)	1,50 (0,74-3,04)	0,85 (0,20-3,57)	1,52 (0,78-2,99)	0,34 (0,19-0,64)
2,52 (1,66-3,85)	1,72 (1,04-2,84)	1,59 (0,98-2,60)	1,53 (1,00-2,35)	PHA → PHA	2,11 (1,13-3,91)	1,20 (0,29-4,99)	2,13 (1,19-3,84)	0,48 (0,32-0,73)
2,64 (1,46-4,76)	1,80 (1,21-2,67)	1,66 (1,13-2,44)	1,60 (0,85-3,02)	1,05 (0,61-1,81)	PHA → nat	0,57 (0,12-2,65)	1,01 (0,62-1,67)	0,23 (0,11-0,48)
2,97 (0,71-12,45)	2,02 (0,46-8,79)	1,87 (0,43-8,13)	1,80 (0,45-7,26)	1,18 (0,29-4,76)	1,12 (0,25-4,98)	PHA → COM	1,78 (0,39-8,21)	0,40 (0,09-1,78)
2,90 (1,68-5,01)	1,97 (1,51-2,58)	1,83 (1,20-2,78)	1,76 (0,97-3,21)	1,15 (0,69-1,92)	1,10 (0,70-1,73)	0,98 (0,22-4,27)	STD	0,23 (0,11-0,46)
5,05 (3,00-8,51)	3,44 (1,91-6,18)	3,18 (1,79-5,66)	3,06 (1,81-5,18)	2,00 (1,47-2,73)	1,91 (1,02-3,57)	1,70 (0,41-7,13)	1,74 (0,96-3,16)	Píldora placebo

Los valores son odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%. OR>1 en la mitad inferior izquierda indica que el tratamiento de la columna es más eficaz que el tratamiento de la fila. OR<1 en la mitad superior derecha indica que el tratamiento de la fila es más aceptable que el tratamiento de la columna. COM, terapias combinadas; PHA, farmacoterapias; PSY, psicoterapias; STD, tratamiento estándar en atención primaria o secundaria; nat, tratamiento discrecional.

Este estudio ofrece respuestas sólidas a dos preguntas anti-guas sobre las psicoterapias¹¹. En primer lugar, demuestra que los efectos de las psicoterapias en fase aguda son duraderos. Se sospechaba que, aun cuando quienes respondieron a las psicoterapias en fase aguda pero no recibieron psicoterapia posterior tuvieron tan buenos resultados como los que respondieron a las farmacoterapias en fase aguda y recibieron farmacoterapia de mantenimiento⁵, esto no constituiría prueba de que los efectos agudos de las psicoterapias eran duraderos. La suposición era

que quienes respondían a las psicoterapias en fase aguda podían ser sistemáticamente diferentes de los que respondían a las farmacoterapias en fase aguda^{11,41}. En este estudio, solo incluimos ensayos que aleatorizaron a los participantes a psicoterapias o farmacoterapias al inicio del tratamiento agudo y tomaron estos números como denominadores en los análisis según el principio de intención de tratar. Los resultados claramente muestran que las psicoterapias en fase aguda, aun cuando no vayan seguidas de psicoterapias de mantenimiento, tienen mejores resultados que

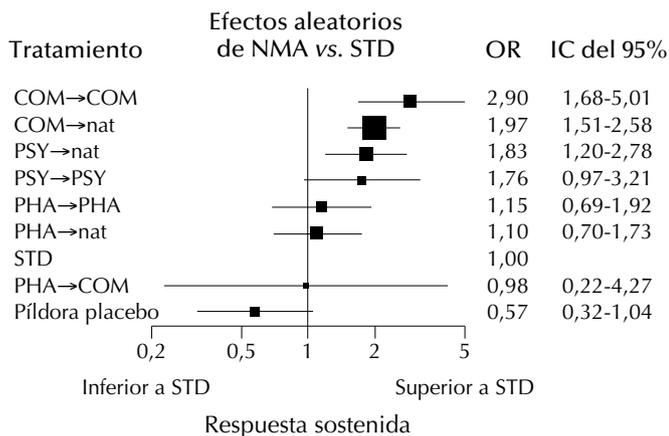


Figura 4 Gráfico de bosque jerarquizado para la respuesta sostenida. NMA, metaanálisis en red; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; COM, terapias combinadas; PHA, farmacoterapias; PSY, psicoterapias; STD, tratamiento estándar en atención primaria o secundaria; nat, tratamiento discrecional.

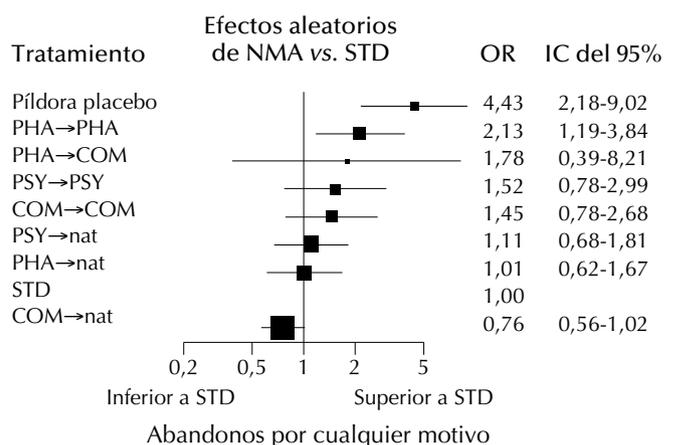


Figura 5 Gráfico de bosque jerarquizado para el abandono por cualquier causa. NMA, metaanálisis en red; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; COM, terapias combinadas; PHA, farmacoterapias; PSY, psicoterapias; STD, tratamiento estándar en atención primaria o secundaria; nat, tratamiento discrecional.

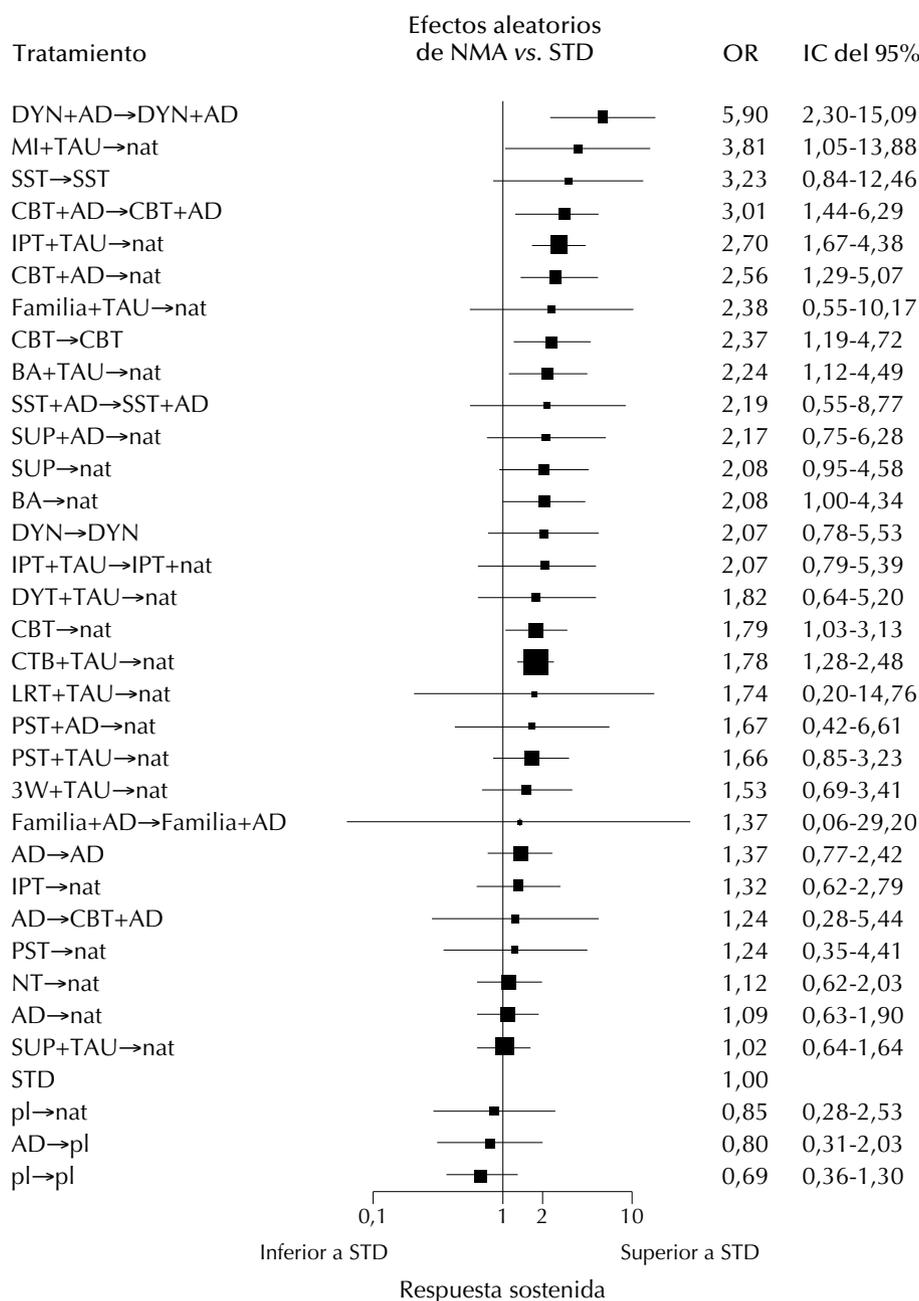


Figura 6 Gráfico de bosque jerarquizado para la respuesta sostenida con subtipos de intervención. NMA, metaanálisis en red; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; STD, tratamiento estándar en atención primaria o secundaria; DYN, terapia psicodinámica; AD, farmacoterapia antidepresiva protocolizada; MI, entrevista motivacional; TAU, tratamiento habitual; nat, tratamiento discrecional; SST, entrenamiento en habilidades sociales; TCC, terapia cognitivo-conductual; IPT, terapia interpersonal; Familia, terapia familiar; BA, terapia de activación conductual; SUP, terapia de apoyo no directivo; LRT, terapia de revisión de la vida; PST, terapia de resolución de problemas; 3W, terapia cognitivo-conductual de tercera ola; NT, sin tratamiento; pl, píldora placebo

las farmacoterapias protocolizadas, el tratamiento estándar y la píldora placebo.

En segundo lugar, los hallazgos sugieren que añadir farmacoterapias no interfiere con los efectos duraderos de las psicoterapias. Las terapias combinadas seguidas de tratamiento discrecional tuvieron la misma eficacia que las psicoterapias correspondientes (OR=1,08; IC del 95%: 0,74-1,56), aunque los intervalos de confianza son relativamente amplios y no pueden excluir por completo las hipótesis de interferencia (según las cuales, OR debería ser inferior a 1,0)^{11,42}.

La duración del tratamiento total fluctuó entre 6 y 24 meses. Sin embargo, la heterogeneidad entre los efectos relativos del tratamiento estuvo dentro de los rangos empíricamente esperados³¹. Por otra parte, la metarregresión en red no mostró evidencia de una influencia del periodo de seguimiento sobre OR para cualquier comparación de tratamientos. Un análisis de sensibilidad limitado a los estudios en que la duración del tratamiento fue de 12 meses o superior también obtuvo resultados similares. Por consiguiente, es seguro suponer que los OR obtenidos para la respuesta sostenida se mantienen razonablemente constantes para

las duraciones totales de tratamiento que oscilan entre 6 y 24 meses. Tal constancia de los índices de efecto relativo está en consonancia con los hallazgos de las farmacoterapias de mantenimiento para la depresión³ y, de forma más general, para las intervenciones médicas³⁶.

Existen muchos tipos de psicoterapias y farmacoterapias. Aunque solo hay evidencia limitada que respalda las diferencias dentro de cada categoría^{1,2}, sería útil para fines clínicos esclarecer qué terapias específicas están respaldadas por evidencia más sólida. Cuando llevamos a cabo el metaanálisis en red para diferentes subtipos de psicoterapias, hubo evidencia constante de que TCC (en combinación o sola) y BA dieron lugar a una respuesta más sostenida que el tratamiento estándar. Hubo tendencias menos consistentes pero similares para DYN e IPT. En otras psicoterapias, hubo muy pocos estudios y los intervalos de confianza correspondientes fueron amplios. En relación con las farmacoterapias, no pudimos examinar las sutiles diferencias entre los antidepresivos individuales y su capacidad para lograr una respuesta sostenida. También se utilizaron demasiados antidepresivos en la red actual (de ahí que fueran muy pocos pacientes para fármacos individuales) y en varios estudios se permitió el uso de diversos antidepresivos diferentes entre sus brazos.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la duración máxima de los estudios incluidos fue de 24 meses. Se desconoce la eficacia relativa de las opciones de tratamiento inicial si se efectuara un seguimiento durante periodos más prolongados. En segundo lugar, en muchos estudios se utilizó un seguimiento naturalista después de su fase de tratamiento agudo protocolizado, y raras veces se notificó el contenido exacto del tratamiento en la fase de seguimiento. Las diferencias en esta fase pueden haber afectado las tasas de respuesta sostenida. Sin embargo, tales inquietudes se ven atenuadas por el hecho de que las evaluaciones entre COM, PSY y PHA fueron similares cuando se acompañaron de tratamiento discrecional o cuando cada una se continuó en la fase de mantenimiento, al igual que en un análisis de sensibilidad que excluyó los estudios que utilizaron seguimiento discrecional.

En tercer lugar, la media ponderada de la tasa de seguimiento fue del 74,5%. La superioridad de COM o PSY en el 12-16% podría verse contrarrestada por lo que pueda haber ocurrido al 25% que se perdió en el seguimiento. Sin embargo, un análisis de sensibilidad limitado a los estudios con un 90% o más de seguimiento confirmó la superioridad de PSY y COM frente a STD. En cuarto lugar, solo los estudios que compararon PHA vs. placebo pudieron haber sido doble ciego, lo cual puede haber dejado en desventaja a PHA en comparación con otros tratamientos que se analizaron únicamente en estudios simple ciego o abiertos. Sin embargo, la red sin estudios controlados con placebo produjo esencialmente estimaciones de eficacia similar para todas las comparaciones.

En quinto lugar, los efectos adversos de las opciones de tratamiento disponibles no estuvieron bien documentados en los estudios originales y, por tanto, no fueron susceptibles de comparaciones sistemáticas en el presente metaanálisis en red. Eventos infrecuentes pero críticos, como la tendencia suicida, y otros efectos adversos más comunes aunque sutiles, como los síntomas de abstinencia de los antidepresivos, deberían medirse de forma más sistemática y notificarse para fundamentar apropiadamente nuestras opciones de tratamiento⁴³.

Por último, no examinamos estudios que aleatorizaron a los pacientes remitidos a tratamientos completamente nuevos después de terapias agudas exitosas⁶. La secuenciación inteligente de dife-

rentes tratamientos tiene un potencial de rendimiento incluso mejor que simplemente elegir el mejor tratamiento inicial⁴⁴⁻⁴⁶.

CONCLUSIONES

Iniciar el tratamiento de un episodio depresivo mayor con terapias combinadas o psicoterapias solas puede dar lugar a incrementos del 12% al 16% en las tasas de respuesta sostenida a un año, en relación con las farmacoterapias protocolizadas o el tratamiento estándar en atención primaria o secundaria. Las psicoterapias con mayor apoyo a dicha superioridad son TCC, BA y en menor medida DYN e IPT. A los pacientes y sus terapeutas se les puede recomendar que consideren seriamente estas psicoterapias como opciones de tratamiento inicial. Sin embargo, la disponibilidad y asequibilidad de las psicoterapias de calidad pueden ser un obstáculo importante⁴⁷⁻⁴⁹.

Combinar psicoterapias con farmacoterapias tiene una ventaja en lo que respecta a la respuesta sostenida, pero conlleva riesgos de efectos secundarios y posibles síntomas de abstinencia. Tales combinaciones pueden reservarse para quienes valoren un alivio más rápido o puedan considerarse difíciles de tratar²². Otros tal vez deseen considerarlos como tratamientos secuenciados cuando fracasan las terapias iniciales.

Los hallazgos de este estudio son lo suficientemente sólidos para poner en perspectiva las prácticas actualmente dominantes basadas en antidepresivos, en especial en el contexto de prescripciones cada vez más prevalentes y prolongadas^{7,8}. En consecuencia, es posible que las directrices clínicas deban actualizarse. También hacemos un llamado para estudios de diseño apropiado y potencia estadística adecuada que examinen estrategias alternativas y secuenciales con el fin de mejorar a los pacientes y mantenerlos bien. Dichos estudios deben tener en cuenta la rentabilidad y vigilar la tendencia suicida y los síntomas de abstinencia de forma sistemática.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue respaldado por la Japan Society for the Promotion of Science (beca n° 17K19808). E.G. Ostinelli está financiado por el National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility, y por el NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (beca n° BRC- 1215-20005). A. Cipriani está financiado por el NIHR Oxford Cognitive Health Clinical Research Facility, por una NIHR Research Professorship (beca n° RP- 2017-08-ST2-006), por el NIHR Oxford and Thames Valley Applied Research Collaboration, y por el NIHR Oxford Health Biomedical Research Centre (beca n° BRC-1215-20005). Se dispone de información complementaria sobre el estudio en <https://osf.io/5qfuv/>.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.

3. Geddes JR, Carney SM, Davies C et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003;361:653-61.
4. Sim K, Lau WK, Sim J et al. Prevention of relapse and recurrence in adults with major depressive disorder: systematic review and meta-analyses of controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv076.
5. Cuijpers P, Hollon SD, van Straten A et al. Does cognitive behaviour therapy have an enduring effect that is superior to keeping patients on continuation pharmacotherapy? A meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3:e002542.
6. Breedvelt JF, Brouwer ME, Harrer M et al. Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* (in press).
7. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS et al. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry* 2017;16:90-9.
8. Luo Y, Kataoka Y, Ostinelli EG et al. National prescription patterns of anti-depressants in the treatment of adults with major depression in the US between 1996 and 2015: a population representative survey based analysis. *Front Psychiatry* 2020;11:35.
9. Shinohara K, Efthimiou O, Ostinelli EG et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in the long-term treatment of major depression: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e027574.
10. Furukawa TA, Miura T, Chaimani A et al. Using the contribution matrix to evaluate complex study limitations in a network meta-analysis: a case study of bipolar maintenance pharmacotherapy review. *BMC Res Notes* 2016;9:218.
11. Hollon SD. Is cognitive therapy enduring or antidepressant medications iatrogenic? Depression as an evolved adaptation. *Am Psychol* 2020;75:1207-18.
12. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med* 2015;162:777-84.
13. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M. A meta-analytic database of randomised trials on psychotherapies for depression. www.osf.io/825c6.
14. Breedvelt JF, Warren FC, Brouwer ME et al. Individual participant data (IPD) meta-analysis of psychological relapse prevention interventions versus control for patients in remission from depression: a protocol. *BMJ Open* 2020;10:e034158.
15. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991;52 (Suppl.):28-34.
16. Campbell LF, Norcross JC, Vasquez MJ et al. Recognition of psychotherapy effectiveness: the APA resolution. *Psychotherapy* 2013;50:98-101.
17. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. Effectiveness and acceptability of cognitive behavior therapy delivery formats in adults with depression: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:700-7.
18. Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C et al. Internet-based cognitive behavioral therapy for depression: a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:361-71.
19. Furukawa TA, Suganuma A, Ostinelli EG et al. Dismantling, optimising and personalising internet cognitive-behavioural therapy for depression: a systematic review and component network meta-analysis using individual participant data. *Lancet Psychiatry* 2021;8:500-11.
20. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:909-22.
21. Cuijpers P, Karyotaki E, de Wit L et al. The effects of fifteen evidence-supported therapies for adult depression: a meta-analytic review. *Psychother Res* 2020;30:279-93.
22. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. A network meta-analysis of the effects of psychotherapies, pharmacotherapies and their combination in the treatment of adult depression. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
23. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C et al. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:49-52.
24. da Costa BR, Rutjes AW, Johnston BC et al. Methods to convert continuous outcomes into odds ratios of treatment response and numbers needed to treat: meta-epidemiological study. *Int J Epidemiol* 2012;41:1445-59.
25. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898.
26. Bakbergenuly I, Hoaglin DC, Kulinskaya E. Pitfalls of using the risk ratio in meta-analysis. *Research Synthesis Methods* 2019;10:398-419.
27. Doi SA, Furuya-Kanamori L, Xu C et al. Questionable utility of the relative risk in clinical research: a call for change to practice. *J Clin Epidemiol* (in press).
28. White IR, Turner RM, Karahalios A et al. A comparison of arm-based and contrast-based models for network meta-analysis. *Stat Med* 2019;38:5197-213.
29. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
30. Higgins JP, Jackson D, Barrett JK et al. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 2012;3:98-110.
31. Turner RM, Davey J, Clarke MJ et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* 2012;41:818-27.
32. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR et al. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol* 2008;61:991-6.
33. Egger M, Davey Smith G, Schneider M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
34. Salanti G, Chaimani A, Furukawa TA et al. Impact of placebo arms on outcomes in antidepressant trials: systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2018;47:1454-64.
35. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT et al. CINeMA: software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev* 2020;16:e1080.
36. Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31:72-6.
37. Alhazzani W, Walter SD, Jaeschke R et al. Does treatment lower risk? Understanding the results. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO et al (eds). *Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2014:87-93.
38. Higgins JP, Thomas J (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 6. <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
39. White IR. Network meta-analysis. *Stata J* 2015;15:951-85.
40. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
41. Klein DF. Preventing hung juries about therapy studies. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:81-7.
42. DeRubeis RJ, Zajecka J, Shelton RC et al. Prevention of recurrence after recovery from a major depressive episode with antidepressant medication alone or in combination with cognitive behavioral therapy: phase 2 of a 2-phase randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2020;77:237-45.
43. Cuijpers P. Targets and outcomes of psychotherapies for mental disorders: an overview. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
44. Guidi J, Fava GA. Sequential combination of pharmacotherapy and psychotherapy in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:261-9.
45. Lavori PW, Dawson R. Dynamic treatment regimes: practical design considerations. *Clin Trials* 2004;1:9-20.
46. Breedvelt JF, Warren FC, Segal Z et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression. An individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* (in press).
47. Hepner KA, Greenwood GL, Azocar F et al. Usual care psychotherapy for depression in a large managed behavioral health organization. *Adm Policy Ment Health* 2010;37:270-8.
48. van Ommeren M. Targets and outcomes of psychological interventions: implications for guidelines and policy. *World Psychiatry* 2019;18:295-6.
49. Jarrett RB. Can we help more? *World Psychiatry* 2020;19:246-7.

DOI:10.1002/wps.20906

Estimulación magnética transcraneal repetitiva para dejar de fumar: ensayo controlado aleatorio a doble ciego multicéntrico pivotal

Abraham Zangen¹, Hagar Moshe¹, Diana Martinez², Noam Barnea-Ygael¹, Tanya Vapnik³, Alexander Bystritsky³, Walter Duffy⁴, Doron Toder^{1,5}, Leah Casuto⁶, Moran Lipkinsky Grosz⁷, Edward V. Nunes², Herbert Ward⁸, Aron Tendler⁹, David Feifel¹⁰, Oscar Morales¹¹, Yiftach Roth¹, Dan V. Iosifescu¹², Jaron Winston¹³, Theodore Wirecki¹⁴, Ahava Stein¹⁵, Frederic Deutsch¹⁶, Xingbao Li¹⁷, Mark S. George^{17,18}

¹Department of Life Sciences and Zlotowski Centre for Neuroscience, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel; ²Department of Psychiatry, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA; ³Pacific Institute of Medical Research, Los Angeles, CA, USA; ⁴Alivation Health, Lincoln, NE, USA; ⁵Beer-Sheva Mental Health Center, Ministry of Health, Beer-Sheva, Israel; ⁶Lindner Center of HOPE, and University of Cincinnati Department of Psychiatry and Behavioral Medicine, Cincinnati, OH, USA; ⁷Tel Aviv University Medical School, Tel Aviv and Be'er Yaacov Mental Health Center, Be'er Yaacov, Israel; ⁸Department of Psychiatry, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA; ⁹Advanced Mental Health Care Inc., Royal Palm Beach, FL, USA; ¹⁰Kadima Neuropsychiatry Institute, La Jolla, CA, USA; ¹¹Harvard Medical School, McLean Hospital, Belmont, MA, USA; ¹²New York University School of Medicine and Nathan Kline Institute, New York, NY, USA; ¹³Senior Adults Specialty Research, Austin, TX, USA; ¹⁴TMS Center of Colorado, Lakewood, CO, USA; ¹⁵A. Stein - Regulatory Affairs Consulting Ltd., Kfar Saba, Israel; ¹⁶Biostatistical Consulting, BioStats, Modiin-Maccabim-Reut, Israel; ¹⁷Brain Stimulation Division, Psychiatry, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA; ¹⁸Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, SC, USA

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) es un método de estimulación cerebral no invasiva que cada vez se utiliza más para tratar trastornos psiquiátricos, principalmente la depresión. Los estudios iniciales sugieren que la rTMS puede ayudar a tratar las adicciones, pero se necesita una evaluación en ensayos controlados aleatorios (ECAs) multicéntricos. Realizamos un ECA multicéntrico doble ciego en 262 fumadores crónicos que cumplían los criterios del DSM-5 para el trastorno por consumo de tabaco, que tenían por lo menos un intento previo fallido para dejarlo, y un 68% tenía al menos tres intentos fallidos. Recibieron durante tres semanas rTMS bilateral diaria, activa o simulada, en las cortezas prefrontal lateral e insular, seguidas de rTMS una vez por semana durante tres semanas. Cada sesión de rTMS se administró siguiendo un procedimiento de deseo inducido por señales, y los participantes fueron monitoreados durante un total de 6 semanas. Se hizo seguimiento a los que estaban en abstinencia durante 12 semanas adicionales. La medida de resultado primaria fue la tasa de abandono continuo de 4 semanas (CQR) hasta la semana 18 en la serie de eficacia por intención de tratar, según se determinó por los diarios de tabaquismo y se verificó mediante determinaciones de las concentraciones urinarias de cotinina. El ensayo se registró en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02126124) (NCT02126124). En la serie de análisis por intención de tratar (N=234), el CQR hasta la semana 18 fue del 19,4% después de la rTMS activa y del 8,7% después de la rTMS simulada ($\chi^2=5,655$; $p=0,017$). Entre los que completaron el tratamiento (N=169), la CQR hasta la semana 18 fue 28,0% y 11,7%, respectivamente ($\chi^2=7,219$; $p=0,007$). La reducción en el consumo de cigarrillos y la ansiedad fue significativamente mayor en el grupo activo que en el grupo simulado ya desde las 2 semanas de tratamiento. Este estudio establece un protocolo de tratamiento seguro que promueve el abandono del hábito de fumar al estimular los circuitos cerebrales relevantes. Representa el primer gran ECA multicéntrico de estimulación cerebral en la medicina de adicciones, y ha dado lugar a la primera aprobación por la US Food and Drug Administration de EE UU de la rTMS como ayuda para el abandono del tabaquismo en adultos.

Palabras clave: abandono del tabaquismo, estimulación magnética transcraneal repetitiva, consumo de cigarrillos, ansia de fumar, corteza prefrontal lateral, insula, medicina de adicciones.

(Zangen A, Moshe H, Martinez D, Barnea-Ygael N, Vapnik T, Bystritsky A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: a pivotal multicenter double-blind randomized controlled trial. World Psychiatry 2021;20:397-404)

La estimulación magnética transcraneal (TMS) estimula de forma no invasiva el tejido neuronal en personas despiertas y se ha utilizado en la investigación desde 1985 y en la práctica clínica desde el 2008¹. Se administran pulsos eléctricos breves mediante una bobina electromagnética colocada sobre áreas cerebrales seleccionadas, que induce corrientes eléctricas en el tejido cortical subyacente y la despolarización neuronal².

Los pulsos de TMS repetitiva (rTMS) aplicados en sesiones diarias pueden inducir modificaciones a largo plazo en el estado de ánimo y la conducta¹. Después de ensayos controlados aleatorios (ECA) multicéntricos que demostraron seguridad y eficacia, se han utilizado bobinas de rTMS y protocolos específicos para el tratamiento de la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo³⁻⁵. En estas condiciones, la rTMS puede servir como alternativa para los pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios de la medicación, o que no se benefician lo suficiente de las opciones farmacológicas o psicoterapéuticas.

Los trastornos por consumo de sustancias afectan a cientos de millones de personas a nivel mundial. Las opciones de tratamiento

son limitadas, pese a los avances en neurociencia que han comenzado a dilucidar las regiones cerebrales involucradas^{6,7}. El trastorno por consumo de tabaco es el trastorno por consumo de sustancias más común en muchos países del mundo. Se caracteriza por el deseo y la abstinencia, el uso compulsivo pese a las consecuencias negativas y las recaídas repetidas, y se asocia con múltiples problemas de salud e intentos fallidos de dejar de fumar⁸⁻¹¹.

Estudios en animales y en personas con muestras pequeñas han demostrado que la rTMS de la corteza prefrontal afecta al sustrato neural de los trastornos por consumo de sustancias y reduce el deseo y el consumo de sustancias de abuso, incluida la nicotina¹²⁻¹⁸. La mayoría de los estudios aplicaron rTMS focal sobre la corteza prefrontal dorsolateral, mientras que un estudio piloto previo de nuestro grupo se centró en capas más profundas de la corteza lateral prefrontal e insular de sujetos con trastorno por consumo de tabaco^{19,20}. En ese estudio, 15 sesiones de rTMS activa (20 minutos/día de la semana durante 3 semanas), en comparación con la simulación, indujeron una tasa de abandono significativamente más elevada y redujeron el consumo de cigarrillos. Se propuso

un mayor control inhibitorio sobre el deseo compulsivo de fumar y la interrupción de los circuitos asociados con el deseo como mecanismos que explican el efecto terapéutico¹⁹.

Aquí, presentamos los resultados de un ECA prospectivo multicéntrico a doble ciego, que se basó en nuestro estudio piloto y siguió las recomendaciones de un documento de consenso que describe los criterios para los estudios de estimulación cerebral en los trastornos por consumo de sustancias²¹. Este ensayo ha facilitado la primera autorización de la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE UU para el uso de la rTMS como ayuda para dejar de fumar en adultos.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

El estudio fue realizado en EE UU (12 centros) e Israel (2 centros), con inscripción activa desde agosto de 2014 hasta agosto de 2019. El protocolo del estudio fue aprobado por las juntas de revisión institucionales locales y fue registrado en clinicaltrials.gov (NCT02126124).

Se incluyeron adultos de 22 a 70 años que eran fumadores crónicos (al menos 10 cigarrillos/día durante al menos 1 año) y cumplían los criterios del DSM-5 para el trastorno por consumo de tabaco⁸. Además, los participantes debían estar motivados para dejar de fumar (respondiendo “muy probable” o “algo probable” a un cuestionario de motivación) y sin un período de abstinencia de más de 3 meses en el último año. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio, y dieron respuestas satisfactorias a un cuestionario de cribado de seguridad para TMS²².

Los criterios claves de exclusión fueron el tratamiento actual del tabaquismo, el uso de nicotina que no sea a través de cigarrillos, cualquier otro trastorno psiquiátrico activo diagnosticado de acuerdo con el DSM-5, cualquier otro trastorno por consumo de sustancias durante los últimos 12 meses antes del reclutamiento, el uso de cualquier medicación psicotrópica con regularidad, antecedentes de epilepsia o convulsiones (excepto las inducidas terapéuticamente mediante terapia electroconvulsiva) o mayor riesgo

de convulsiones por cualquier motivo, cualquier trastorno o lesión neurológica significativa, antecedentes de algún metal en la cabeza (fuera de la boca) o implante metálico, y embarazo o lactancia documentados o sospechados.

Procedimientos

Los participantes elegibles fueron distribuidos al azar y asignados a grupos de tratamiento (1:1). Un sistema central interactivo de aleatorización basado en la web asignó un código de aleatorización único a cada participante, que coincidía con las tarjetas preprogramadas mantenidas en los centros y determinaba la naturaleza de la rTMS (activa o simulada), de manera que los participantes, clínicos y evaluadores desconocían la condición del tratamiento.

El cronograma para el tratamiento y las evaluaciones se proporciona en la Figura 1. Después de la aleatorización y la selección de una fecha objetivo para dejar de fumar dentro de las dos primeras semanas de tratamiento (“período de gracia”), se aplicó rTMS (activa o simulada) diariamente durante 3 semanas (cinco sesiones/semana), mientras que los sujetos proporcionaron registros de tabaquismo diario y (una vez a la semana) muestras de orina para evaluar los niveles de cotinina. En cada visita se registró el número de cigarrillos fumados mediante el Inventario de Consumo de Nicotina (NUI), y se controlaron los efectos adversos. Se administró semanalmente el Cuestionario de Deseo de Tabaco (TCQ)²³ y la Prueba de Fagerström para la Dependencia de la Nicotina (FTND)²⁴.

A continuación, se aplicó rTMS una vez a la semana durante 3 semanas adicionales, mientras los participantes continuaban proporcionando registros de tabaquismo diario. Se recogieron muestras de orina, se vigilaron los efectos adversos, y en cada consulta se administró el TCQ y la FTND. Los participantes que se abstuvieron en la última visita (semana 6) fueron invitados a un seguimiento a largo plazo, con una visita adicional cuatro meses después del “período de gracia” (semana 18). La abstinencia se definió como un autoinforme de no fumar (cero cigarrillos/día) confirmado por los niveles de cotinina en orina inferiores a 200 ng/ml^{25,26}. Durante el seguimiento a largo plazo, los sujetos continuaron proporcionando los registros diarios de tabaquismo. Se recogieron muestras

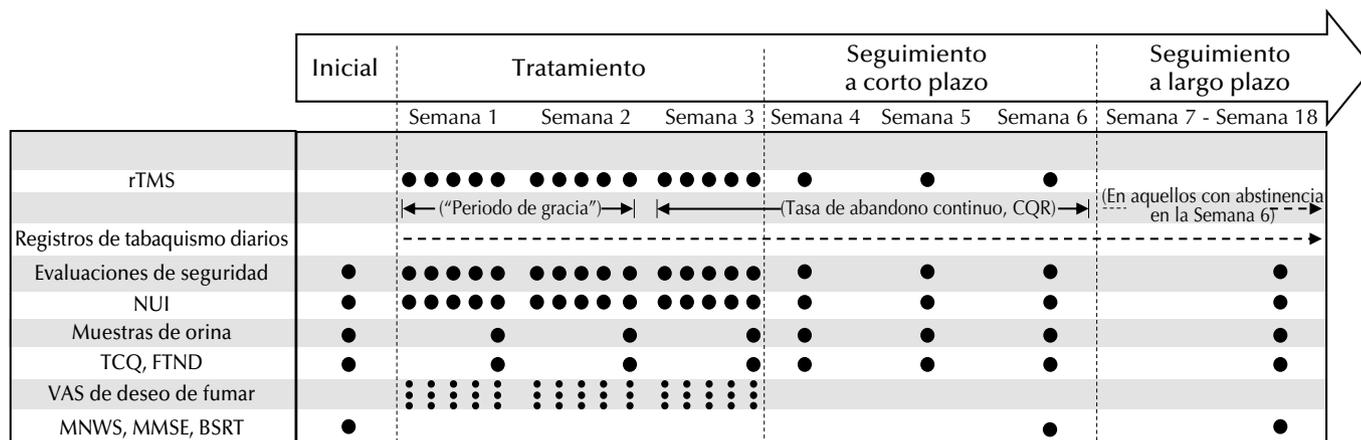


Figura 1 Cronograma para el tratamiento y las evaluaciones. rTMS, estimulación magnética transcraneal repetitiva (activa o simulada); NUI, Inventario de Consumo de Nicotina; TCQ, Cuestionario de Deseo de Fumar; FTND, Prueba de Fagerström para la Dependencia de Nicotina; VAS, Escala Visual Analógica (antes del procedimiento de provocación, después del procedimiento de provocación y después de la sesión de rTMS); MNWS, Escala de Abstinencia de Nicotina de Minnesota; MMSE, Mini-Examen del Estado Mental; BSRT, Prueba de Recordatorio Selectivo de Buschke.

de orina, se controlaron los efectos adversos y se administraron el TCQ y la FTND en la semana 18.

Al inicio y en las semanas 6 y 18 se administraron la Escala de Abstinencia de Nicotina de Minnesota (MNWS)²⁷ (tanto auto-notificada como informada por el observador), el Miniexamen del Estado Mental (MMSE)²⁸ y la Prueba de Recordatorio Selectivo de Buschke (BSRT)²⁹ para evaluar los síntomas de abstinencia y la cognición.

El tratamiento se administró utilizando un estimulador Magstim Rapid2 TMS (Magstim, Reino Unido) equipado con la bobina H4 (BrainsWay, Israel). Se ha demostrado que la bobina H4 estimula bilateralmente las vías neuronales en la corteza prefrontal lateral y la ínsula con una intensidad por encima del umbral neuronal para la activación^{19,30} (ver información complementaria).

En cada participante, se estableció la intensidad de la rTMS utilizando el umbral motor mínimo del individuo, que se obtuvo localizando la posición óptima del casco en el cuero cabelludo para la activación del músculo abductor corto del pulgar derecho¹⁹. Luego se alineó el casco de forma simétrica y se movió 6 cm hacia la parte anterior. A cada participante se le asignó una tarjeta magnética única que, cuando se insertaba en el aparato de TMS, determinaba qué bobina dentro del casco (activa o simulada) se utilizaría. La bobina simulada (encerrada en el mismo casco) inducía sensaciones acústicas y en el cuero cabelludo similares a las inducidas por la bobina activa, pero sin la penetración electromagnética en el cerebro y sin activación neural^{4,19}. La intensidad del estimulador se fijó al 120% del umbral motor mínimo. Se aplicaron 60 trenes de rTMS de 30 pulsos (es decir, un total de 1.800 pulsos) a 10 Hz (3 segundos cada tren) con intervalos entre trenes de 15 segundos.

Se indicó a los participantes que se abstuvieran de fumar durante al menos dos horas antes de cada visita. Cada sesión de rTMS fue precedida por un procedimiento de provocación de 5 minutos, que consistía en que los participantes imaginaran su mayor detonante para el deseo, escucharan un guión de audio con instrucciones para manejar un cigarrillo y un encendedor, y vieran imágenes de fumadores (ver información complementaria). Se evaluó el deseo en 3 ocasiones: antes del procedimiento de provocación, después de la provocación, y después de la sesión de rTMS (Escala Visual Analógica, VAS - respectivamente, VAS1, VAS2 y VAS3). Después de cada sesión de rTMS, se leyó a cada participante una breve charla motivacional (~2 minutos) basada en el folleto "Limpiando el aire" y apoyando la decisión para dejar de fumar³¹ (ver información complementaria).

Medidas de resultado

La medida primaria de resultado fue la tasa de abandono continuo (CQR) durante 4 semanas hasta la semana 18 entre los participantes que constituían la serie de eficacia por intención de tratar (es decir, el porcentaje de personas que abandonaron el hábito de fumar entre todos los participantes asignados al azar que cumplieron los criterios de elegibilidad y tuvieron al menos una evaluación posterior a la inicial). Los criterios secundarios de valoración incluyeron el CQR hasta la semana 18 en la serie de análisis de los que concluyeron, el CQR hasta la semana 6 y los cambios en el consumo y deseo de cigarrillos.

Los criterios para la suspensión consistieron en faltar a tres sesiones consecutivas o cuatro sesiones en total, o la aparición de un efecto adverso grave.

Análisis estadístico

El promedio ponderado de nuestro estudio piloto y de estudios farmacológicos anteriores dieron como resultado una diferencia de aproximadamente el 20% en las tasas de abstinencia entre el grupo asignado a tratamiento y el de control^{19,32-35}. Para alcanzar esta diferencia entre los grupos y una potencia del 80% con un nivel de significancia bilateral del 5%, y teniendo en cuenta una deserción potencial del 40%, se requirió un total de cerca de 270 participantes.

El CQR se comparó entre los grupos de estudio mediante una prueba de χ^2 y se modeló con regresión logística. El número de cigarrillos fumados y las puntuaciones en el TCQ se presentaron en el curso del tiempo y se analizaron con un análisis de medidas repetidas del modelo de covarianza. Se presentaron las puntuaciones del deseo de fumar en VAS en el curso del tiempo y se analizaron con un análisis de medidas repetidas.

Para la comparación de las medias, se utilizó la prueba t de dos muestras o la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Para la comparación de las proporciones, se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se adoptó el enfoque jerárquico para los criterios de valoración planificados a fin de controlar el error de tipo I (es decir, analizando el siguiente criterio de valoración en la jerarquía solo si el análisis del criterio de valoración previo se encontró significativo). Se presentaron los valores p nominales.

En la información complementaria se proporciona una descripción detallada del análisis estadístico.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se inscribió un total de 262 participantes en el estudio, 123 asignados al azar para recibir rTMS activa y 139 rTMS simulada. La muestra de eficacia por intención de tratar incluyó a los 234 participantes asignados al azar que tenían al menos una evaluación posterior al inicio. La muestra de análisis de los que concluyeron el estudio constaba de los 169 participantes aleatorizados que completaron las 3 semanas de tratamiento y las medidas relevantes para la determinación de CQR de 4 semanas (después del "período de gracia") en la semana 6. En la información complementaria se proporciona el diagrama CONSORT.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio con respecto a los datos demográficos o clínicos de referencia, incluidas las escalas de evaluación de la abstinencia de nicotina y la ansiedad, excepto para las puntuaciones en MNWS notificadas por el observador (Tabla 1). Los participantes del grupo activo habían fumado un promedio de 27,1±13,0 años, mientras que los del grupo simulado durante un promedio de 26,2±13,7 años. Todos los participantes habían tenido al menos un intento fallido previo para dejar de fumar utilizando diversos métodos; un 68% había tenido por lo menos tres intentos fallidos y un 27% había tenido más de cinco intentos fallidos (Tabla 1).

Análisis de eficacia

El CQR fue significativamente más alto en el grupo activo hasta la semana 6 y la semana 18 (Figura 2). El CQR de los que comple-

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes aleatorizados para recibir estimulación magnética transcraneal repetitiva activa o simulada

	Activa (N=123)	Simulada (N=139)	p
Género (% de mujeres)	48,8	47,5	0,834
Edad (años, media±DE)	45,0±13,0	44,8±13,4	0,946
Años de escolaridad (%)	45,0±13,0	44,8±13,4	0,946
<9	0	1,4	0,074
9-12	33,3	23,0	
>12	66,7	75,5	
Estado conyugal (%)			
Casado	23,6	28,8	
Soltero	54,5	39,6	0,091
Divorciado	17,1	26,6	
Viudo	4,9	5,0	
Edad a la que se comenzó a fumar (años, media±DE)	16,9±4,0	17,4±5,3	0,390
Años totales de tabaquismo (años, media±DE)	27,1±13,0	26,2±13,7	0,597
N de cigarrillos/día (media±DE)	18,3±7,7	18,2±7,2	0,874
Deseo de abandonar (de 1 – bajo a 10 – alto, media±DE)	8,8±1,4	9,0±1,3	0,238
Número de intentos de abandono (%)			
Uno	14,3	21,9	
Dos	10,9	16,1	
Tres	23,5	18,2	0,283
Cuatro	11,8	9,5	
Cinco	12,6	7,3	
Más de cinco	26,9	27,0	
Periodo más prolongado sin fumar (%)			
1 semana o menos	26,7	26,1	
>1 semana a 1 mes	19,2	13,8	
>1 mes a 6 meses	25,0	26,1	0,728
>6 meses a 1 año	12,5	12,3	
Más de 1 año	16,7	21,7	
Métodos previos de abandono			
Bupropión	12,4	10,1	0,566
Vareniclina	24,0	25,4	0,795
Parche de nicotina	33,9	35,5	0,784
Chicle de nicotina	27,3	26,8	0,934
Pastilla de nicotina	9,1	10,1	0,774
Inhalador oral de nicotina	5,8	4,3	0,597
De golpe	73,6	76,8	0,544
TCC u otra psicoterapia	3,3	2,9	1,000
Hipnosis	10,7	5,8	0,146
Otro	21,5	18,1	0,496
Puntuación total en el cuestionario de deseo de fumar (media±DE)	44,9±15,8	42,7±18,1	0,291
Prueba de Fagerström para la Dependencia de Nicotina (media±DE)	5,5±2,0	5,3±2,0	0,268
Escala de Minnesota para la Abstinencia de Nicotina, autonotificada (media±DE)	7,6±5,4	8,1±6,1	0,450
Escala de Minnesota para la Abstinencia de Nicotina, notificada por el observador (media±DE)	0,8±1,4	1,4±1,9	0,005

TCC, terapia cognitivo-conductual

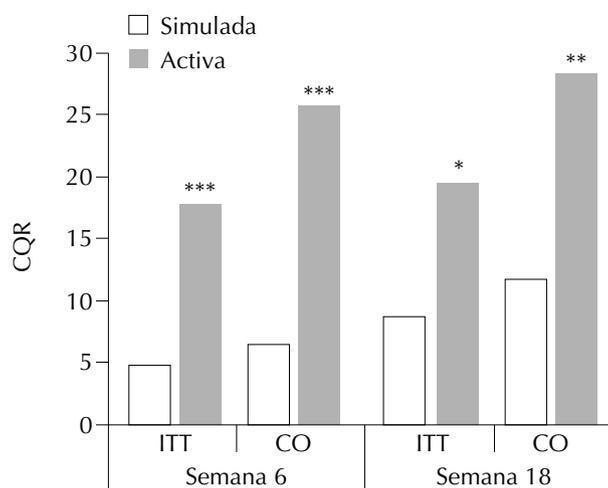


Figura 2 Tasa de abandono continuo de cuatro semanas (CQR) hasta la Semana 6 y la Semana 18 en pacientes que recibieron estimulación magnética transcraneal repetitiva, activa o simulada. Solo a los participantes que se abstuvieron de fumar hasta la Semana 6 se les dio seguimiento hasta la Semana 18. ITT, serie de intención de tratar; CO, serie de análisis de los que completaron el estudio. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

taron el estudio hasta la semana 6 fue del 25,3% para el grupo activo y del 6,4% para el grupo simulado ($X^2=11,885$; $p=0,0006$). Solo los participantes que se abstuvieron en la visita de la semana 6 fueron objeto de seguimiento hasta la semana 18. De estos participantes, un 63% (grupo activo) y un 50% (grupo simulado) se mantuvieron sin fumar hasta la semana 18 ($X^2=8,46$; $p=0,003$). En la serie por intención de tratar, el CQR hasta la semana 18 fue del 19,4% para el grupo activo y del 8,7% para el grupo simulado ($X^2=5,655$; $p=0,017$); mientras que en los que completaron el estudio fue del 28,0% y 11,7%, respectivamente ($X^2=7,219$; $p=0,007$).

El número de cigarrillos fumados y la puntuación total de TCQ (niveles de deseo) disminuyeron significativamente más en el grupo

activo que en el grupo simulado en cada semana después de la fecha objetivo para dejar de fumar, tanto en la serie por intención de tratar como en la serie de análisis de los que completaron el estudio, con la única excepción de la puntuación total de TCQ en la semana 5 de la serie por intención de tratar, que solo se acercó a la significación estadística (Tabla 2).

La diferencia promedio en el número total de cigarrillos fumados desde el inicio hasta la semana 6 entre los grupos activo y simulado fue -79,9 (IC del 95%: -136,69 a -23,05; $p=0,0061$) en la serie por intención de tratar y -95,5 (IC del 95%: -159,16 a -31,91; $p=0,0035$) en la serie de análisis de los que concluyeron el estudio. La reducción semanal promedio en el consumo de cigarrillos fue significativamente mayor en el grupo activo (diferencia semanal media ajustada entre los grupos=15,01; IC del 95%: 2,17-27,85; $p=0,022$).

La reducción semanal promedio en la puntuación total en el TCQ también fue significativamente mayor en el grupo activo (diferencia semanal media ajustada entre los grupos=5,71; IC del 95%: 0,62-10,81; $p=0,028$). Los cambios en las puntuaciones de los cuatro dominios de TCQ también indican diferencias significativas entre los grupos después de la fecha objetivo para dejar de fumar, que fueron duraderos para los dominios de expectativa, compulsividad y determinación, pero no para el dominio de emocionalidad (ver información complementaria).

En la primera consulta de tratamiento, las puntuaciones de VAS en cuanto al deseo después de la provocación aumentaron en ambos grupos (antes de la sesión de rTMS), pero la reducción del deseo después de la rTMS (VAS3 menos VAS2) en el grupo activo fue significativamente mayor que en el grupo simulado ($F_{1,253}=4,85$; $p=0,028$) (Figura 3). Cabe señalar que esta reducción aguda del deseo (VAS3 menos VAS2 en la primera consulta del tratamiento) predijo significativamente el abandono eventual en el grupo activo, pero no en el simulado (odds ratio: activo=1,57; $p=0,004$; simulado=0,85; $p=0,46$). También se observó el efecto de la rTMS activa sobre el deseo comparando las puntuaciones VAS1 en el segundo día frente al primer día de tratamiento, o en todas las visitas de tratamiento (Figura 4).

Tabla 2 Diferencias (activo menos simulado) en el número de cigarrillos fumados y cambio respecto al valor inicial en la puntuación total del Cuestionario de Deseo de Fumar (TCQ) en cada semana de tratamiento

Semana	Número de cigarrillos fumados		Cambio desde el inicio en la puntuación total de TCQ	
	Diferencia media ajustada (IC 95%)	<i>p</i>	Diferencia media ajustada (IC 95%)	<i>p</i>
Serie de análisis por intención de tratar				
2	-16,64 (-27,91 a -5,37)	0,004	-3,94 (-8,63 a 0,76)	0,100
3	-19,14 (-31,14 a -7,14)	0,002	-7,17 (-12,16 a -2,18)	0,005
4	-18,02 (-30,22 a -5,82)	0,004	-6,44 (-11,52 a -1,35)	0,013
5	-18,87 (-31,27 a -6,48)	0,003	-4,83 (-9,99 a 0,33)	0,067
6	-16,14 (-28,79 a -3,48)	0,012	-5,56 (-10,70 a -0,42)	0,034
Serie de análisis de los que completaron el estudio				
2	-20,35 (-32,73 a -7,98)	0,001	-5,50 (-10,56 a -0,43)	0,033
3	-19,18 (-31,66 a -6,69)	0,003	-7,69 (-12,78 a -2,61)	0,003
4	-16,56 (-29,08 a -4,05)	0,010	-5,97 (-11,04 a -0,89)	0,021
5	-18,55 (-31,15 a -5,95)	0,004	-5,61 (-10,71 a -0,50)	0,031
6	-15,01 (-27,85 a -2,17)	0,022	-5,71 (-10,81 a -0,62)	0,028

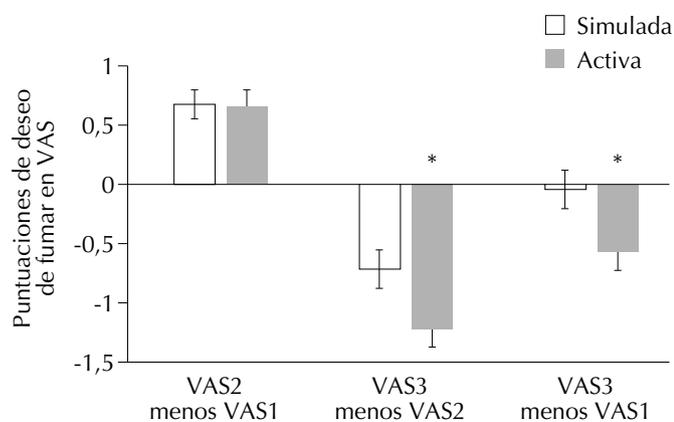


Figura 3 Cambios agudos en las puntuaciones de deseo de fumar en la Escala Visual Analógica (VAS) después de la provocación (VAS2 menos VAS1) y después de la estimulación magnética transcranial repetitiva (VAS3 menos VAS2) en pacientes que recibieron tratamiento activo o simulado en la primera sesión. Los cambios generales en el deseo de fumar durante la primera sesión (VAS3 menos VAS1) indican que el deseo en el grupo simulado vuelve al nivel basal, mientras que se reduce en el grupo activo ($F_{1,253}=5,00$; $p=0,026$). * $p<0,05$.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto al cambio en las puntuaciones de FTND (dependencia) o del autoinforme del MNWS o del informe del observador (síntomas de abstinencia) (ver información complementaria).

Análisis de seguridad y enmascaramiento

No se observaron diferencias entre los grupos en signos vitales, peso o cognición (medidos mediante el MMSE y el BSRT)

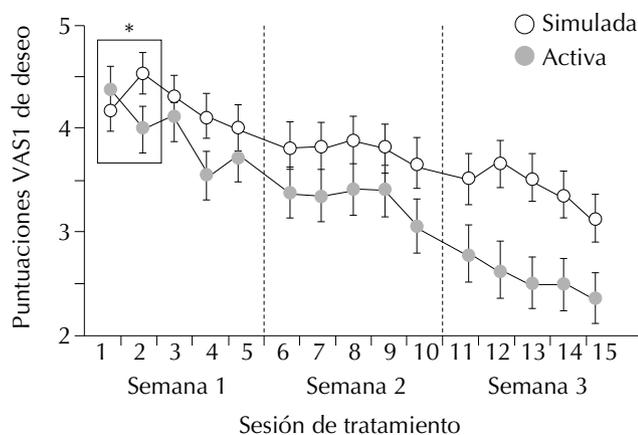


Figura 4 Cambios diarios en las puntuaciones de deseo inicial (VAS1) durante las primeras tres semanas de tratamiento en pacientes que reciben estimulación magnética transcranial repetitiva activa o simulada. El ANOVA que compara las puntuaciones de VAS1 en el segundo día con el primer día de tratamiento (ver recuadro) reveló un efecto de interacción significativo ($F_{1,165} = 3,70$; $p = 0,025$). El ANOVA repetido durante el período de tratamiento reveló efectos principales para el grupo ($F_{1,159} = 4,50$; $p = 0,035$) y el tiempo ($F_{14,2226} = 16,79$; $p < 0,0001$), así como para la interacción grupo x tiempo ($F_{14,2226} = 1,79$; $p = 0,034$). * $p < 0,05$.

en ningún momento (ver información complementaria). La evaluación del enmascaramiento (en la cual se pidió a los sujetos que adivinaran si habían recibido tratamiento activo o simulado) indicó que la mayoría de los sujetos en cada grupo no sabía qué tratamiento había recibido, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,65$).

Los efectos adversos fueron típicos de los de sistemas de rTMS similares y otros dispositivos de TMS, y al menos fueron comparables a los de los medicamentos^{21,36-38}. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea (24,4% y 18,0% en los grupos activo y simulado, respectivamente). Diversas formas de dolor o malestar (dolor/malestar en el sitio de aplicación, dolor en la mandíbula, dolor facial, dolor/espasmo/contracciones musculares, dolor de cuello) por lo general fueron notificadas como leves o moderadas y se resolvieron después del tratamiento. En la mayoría de los participantes, el malestar o dolor desaparecieron una vez que los participantes se acostumbraron al tratamiento.

Aunque se observó una diferencia significativa entre los grupos activo y simulado con respecto a la proporción de participantes que notificaron algún efecto adverso (53,7% frente a 36,0%; $X^2=8,274$; $p=0,004$), no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para ningún efecto adverso específico, con excepción del malestar en el punto de aplicación (ver información complementaria).

Se notificó un efecto adverso importante de acúfeno (que se resolvió) posiblemente relacionado con el tratamiento, y el investigador terminó la participación. La tasa de abandono (en la semana 6) fue del 39% para el grupo activo y del 32% para el grupo simulado, sin diferencias significativas entre los grupos.

DISCUSIÓN

Este estudio es el primer gran ECA multicéntrico que analiza la seguridad y eficacia de la estimulación cerebral en la medicina de adicciones. Descubrimos que 3 semanas de rTMS diaria dirigida a la corteza prefrontal lateral y la ínsula durante el deseo de fumar inducido por señales, seguida de rTMS una vez a la semana durante tres semanas, fue una intervención segura y eficaz en fumadores crónicos con diagnóstico DSM-5 de trastorno por consumo de tabaco que habían hecho por lo menos un intento fallido previo para dejar de fumar (un 68% había hecho al menos tres intentos fallidos). El tratamiento activo aumentó a más del doble la tasa de abandono y redujo significativamente el deseo de fumar y el consumo de cigarrillos, en relación con el control simulado.

Puesto que no hay dispositivos médicos previos que ayuden a dejar de fumar, la seguridad y eficacia de este tratamiento solo se pueden comparar con las de los medicamentos aprobados por la FDA, incluidos bupropión y vareniclina³⁸. Sin embargo, hay varias limitaciones para dicha comparación, pues los tamaños de las muestras fueron más grandes y el periodo de seguimiento más prolongado en los estudios farmacológicos que en el actual. Por otra parte, se efectuaron pruebas de niveles de monóxido de carbono en el aire exhalado en lugar de análisis de orina para determinar las concentraciones de cotinina; por lo que se confirmó la abstinencia durante horas en vez de días.

En este estudio, el perfil de seguridad no fue peor que el de los medicamentos para dejar de fumar y fue similar al observado en otros ensayos multicéntricos de rTMS, mientras que la eficacia fue al menos similar a la de los medicamentos en términos de

mejoría relativa y magnitud del efecto (activo frente a simulado). Por ejemplo, en los estudios de bupropión, las tasas de abandono de los grupos de tratamiento (300 mg/día) fueron del 28% frente al 16% para el placebo de la semana 4 a la 7³⁵, o del 44% frente al 19% para el placebo en la semana 7³³. En otro estudio³², bupropión, vareniclina y placebo indujeron una tasa de abstinencia de la semana 9 a la 12 del 29%, 44% y 18%, respectivamente. Como se señaló, en esos estudios no se efectuaron análisis de orina para determinar los niveles de cotinina.

Un estudio reciente a gran escala que utilizó las concentraciones urinarias de cotinina como medida objetiva para confirmar la abstinencia (como en el presente estudio, en lugar de solo medidas de monóxido de carbono exhalado), reveló que la intervención más eficaz –incluyendo tanto medicamentos como incentivos monetarios– producía una tasa de abstinencia sostenida durante 6 meses del 12,7% entre los participantes activamente comprometidos y motivados; mientras que la tasa de abstinencia entre los que recibieron medicamentos para dejar de fumar sin incentivos monetarios fue solo del 2,9%⁹.

Una característica importante de nuestro estudio fue la combinación de la provocación previa a la rTMS y la charla motivacional posterior a la rTMS (tanto en el grupo activo como en el simulado), aunque no evaluamos si eran necesarias para el efecto terapéutico de la rTMS ni en qué grado. Sin embargo, estudios previos sugieren que la activación del circuito de adicción mediante provocación es más susceptible de modulación, pues la rTMS puede abrir una “ventana de plasticidad” y la intervención conductual puede ser más eficaz³⁹.

En nuestro estudio, los niveles de deseo de fumar de ambos grupos se vieron igualmente afectados por la provocación en la primera consulta, pero la rTMS activa dirigida a la corteza prefrontal lateral y la ínsula condujo a una mayor reducción aguda de las puntuaciones de deseo de fumar de VAS, y la magnitud de esta reducción predijo el abandono eventual. Una posible interpretación de este hallazgo es que la interferencia efectiva con un circuito de deseo de fumar activado puede ser un elemento importante en el mecanismo de la rTMS para el tratamiento de la adicción, y que la excitabilidad neuronal del individuo en estas regiones después de la inducción del deseo de fumar puede afectar a los resultados clínicos.

La influencia directa sugerida de la rTMS sobre estas áreas del cerebro destaca aún más por el rol atribuido de la corteza prefrontal lateral y la ínsula en las funciones medidas por los dominios TCQ. Las dos áreas participan en la anticipación de resultados gratificantes (expectativa), la intención de fumar (determinación) y el control sobre el consumo (compulsividad)^{40,41}; mientras que el dominio de la emocionalidad está más restringido a la corteza insular, que, debido a su ubicación más profunda, puede requerir una dosis de rTMS más alta para implementar modificaciones a largo plazo⁴². Todos estos dominios TCQ se vieron significativamente afectados por el tratamiento activo en comparación con el simulado en nuestro estudio.

En conclusión, este estudio amplía la evidencia que respalda el uso de rTMS para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias al demostrar que es un tratamiento seguro y eficaz para el trastorno por tabaquismo. El estudio representa el primer gran ECA multicéntrico sobre la estimulación cerebral en la medicina de adicciones y ha facilitado la primera aprobación por la FDA para la rTMS como ayuda para dejar de fumar.

Este estudio sugiere que la rTMS afecta directamente los neurocircuitos implicados en el deseo de fumar y podría ser eficaz

también para tratar otras adicciones. Los beneficios clínicos, incluidos el inicio rápido y los menores efectos secundarios, superan los mínimos riesgos implícitos. El tratamiento puede ser particularmente útil en pacientes con diagnóstico DSM-5 de trastorno por tabaquismo que tengan un antecedente prolongado de tabaquismo y hayan hecho varios intentos fallidos para dejar de fumar utilizando las opciones actualmente disponibles.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por una beca no restringida de Brainsway Ltd. Esta empresa no tuvo ninguna participación en el análisis de datos, que fue realizado por una agencia independiente (A. Stein – Regulatory Affairs Consulting and Biostats). A. Zangen e Y. Roth son inventores de bobinas de TMS profunda y tienen interés económico en Brainsway Ltd. A. Tendler es el director médico de Brainsway Ltd. M.S. George es miembro del Consejo Asesor Científico de Brainsway (sin remuneración) y su papel como co-investigador principal del estudio no fue remunerado. A. Zangen y M.S. George son coautores correspondientes de este artículo. Los autores desean agradecer a K. Brady y K. Hartwell por su ayuda con el diseño inicial del estudio y la formación de los investigadores en la provocación de síntomas y las charlas motivacionales. La información complementaria del estudio está disponible en <https://itonline.co.il/data/>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ziemann U. Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand? *Exp Brain Res* 2017;235:973-84.
2. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:361-70.
3. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:931-8.
4. 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.
5. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
6. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann NY Acad Sci* 2019;1451:5-28.
7. Gowing LR, Ali RL, Allsop S et al. Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction* 2015;110:904-19.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
9. Halpern SD, Harhay MO, Saulsger K et al. A pragmatic trial of e-cigarettes, incentives, and drugs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2018;378:2302-10.
10. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med* 2010;362:2295-303.
11. Goodchild M, Nargis N, d'Espaignet ET. Global economic cost of smoking-attributable diseases. *Tob Control* 2018;27:58-64.
12. Amiaz R, Levy D, Vainiger D et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 2009;104:653-60.
13. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003;64:951-3.
14. Levy D, Shabat-Simon M, Shalev U et al. Repeated electrical stimulation of reward-related brain regions affects cocaine but not “natural” reinforcement. *J Neurosci* 2007;27:14179-89.
15. Li X, Hartwell KJ, Owens M et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex reduces nicotine cue craving. *Biol Psychiatry* 2013;73:714-20.

16. Wing VC, Bacher I, Wu BS et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation reduces tobacco craving in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;1:264-6.
17. Strafella AP, Paus T, Barrett J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21:RC157.
18. Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2002;13:2401-5.
19. Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A et al. Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2014;76:742-9.
20. Hauer L, Scarano GI, Brigo F et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: a systematic review. *Psychiatry Res* 2019;281:112562.
21. Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G et al. Transcranial electrical and magnetic stimulation (tES and TMS) for addiction medicine: a consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;104:118-40.
22. Keel JC, Smith MJ, Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2001;112:720.
23. Heishman SJ, Singleton EG, Moolchan ET. Tobacco Craving Questionnaire: reliability and validity of a new multifactorial instrument. *Nicotine Tob Res* 2003;5:645-54.
24. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-27.
25. Bramer SL, Kallungal BA. Clinical considerations in study designs that use cotinine as a biomarker. *Biomarkers* 2003;8:187-203.
26. Schick SF, Blount BC, Jacob P 3rd et al. Biomarkers of exposure to new and emerging tobacco delivery products. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;313:L425-52.
27. Hughes JR. Tobacco withdrawal in self-quitters. *J Consult Clin Psychol* 1992;60:689-97.
28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
29. Buschke H. Selective reminding for analysis of memory and learning. *J Verb Learning Verb Behav* 1973;12:543-50.
30. Fiocchi S, Chiaramello E, Luzi L et al. Deep transcranial magnetic stimulation for the addiction treatment: electric field distribution modeling. *IEEE J Electromagn RF Microw Med Biol* 2018;2:242-8.
31. National Cancer Institute. Clearing the air. <https://www.cancer.gov>.
32. Gonzales D, Rennard S, Nides M et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetyl-choline receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47-55.
33. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
34. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
35. Tashkin D, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001;357:1571-5.
36. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 2014;125:2150-206.
37. Zibman S, Pell GS, Barnea-Ygael N et al. Application of transcranial magnetic stimulation for major depression: coil design and neuroanatomical variability considerations. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;45:73-88.
38. Food and Drug Administration. FDA revises description of mental health side effects of the stop-smoking medicines Chantix (varenicline) and Zyban (bupropion) to reflect clinical trial findings. <https://www.fda.gov>.
39. Tendler A, Sisko E, Barnea-Ygael N et al. A method to provoke obsessive compulsive symptoms for basic research and clinical interventions. *Front Psychiatry* 2019;10:814.
40. Moran LV, Stoeckel LE, Wang K et al. Nicotine increases activation to anticipatory valence cues in anterior insula and striatum. *Nicotine Tob Res* 2018;20:851-8.
41. Janes AC, Nickerson LD, Frederick BD et al. Prefrontal and limbic resting state brain network functional connectivity differs between nicotine-dependent smokers and non-smoking controls. *Drug Alcohol Depend* 2012;125:252-9.
42. Versace F, Engelmann JM, Jackson EF et al. Do brain responses to emotional images and cigarette cues differ? An fMRI study in smokers. *Eur J Neurosci* 2011;34:2054-63.

DOI:10.1002/wps.20905

Dopamina y glutamato en personas con alto riesgo de psicosis: un metaanálisis de los hallazgos de imágenes *in vivo* y su variabilidad en comparación con los controles

Robert A. McCutcheon^{1,4}, Kate Merritt⁵, Oliver D. Howes^{1,4}

¹Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ²Psychiatric Imaging Group, MRC London Institute of Medical Sciences, Hammersmith Hospital, London, UK; ³Institute of Clinical Sciences, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK; ⁴South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ⁵Division of Psychiatry, Institute of Mental Health, University College London, London, UK

Se considera que la disfunción dopaminérgica y glutamatérgica desempeña un papel central en la fisiopatología de la esquizofrenia. Sin embargo, no está claro si las anomalías preceden al inicio de la esquizofrenia en individuos con alto riesgo clínico o genético del trastorno. Hicimos una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios que han utilizado la neuroimagen para investigar la función de la dopamina y el glutamato en individuos con más riesgo clínico o genético de psicosis. Se realizaron búsquedas en las bases de datos de EMBASE, PsycINFO y Medline del 1 de enero de 1960 al 26 de noviembre de 2020. Los criterios de inclusión fueron las medidas de imágenes moleculares de la función dopaminérgica presináptica estriatal, la disponibilidad del receptor de dopamina estriatal o la función del glutamato. Se realizaron metaanálisis separados para individuos con alto riesgo genético y alto riesgo clínico. Calculamos las diferencias de las medias estandarizadas entre individuos de alto riesgo y controles, e investigamos si la variabilidad de estas medidas difería entre ambos grupos. Se identificaron 48 estudios elegibles, que incluyeron 1.288 individuos de alto riesgo y 1.187 controles. Los individuos con alto riesgo genético mostraron evidencia de un aumento de las concentraciones talámicas de glutamato + glutamina (Glx) (g de Hedges = 0,36; IC del 95%: 0,12-0,61; p=0,003). No hubo diferencias significativas entre individuos de alto riesgo y controles en la función dopaminérgica presináptica estriatal, la disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal, el glutamato o Glx en la corteza prefrontal, el glutamato o Glx en el hipocampo o Glx en ganglios basales. En el metaanálisis de variabilidad, los individuos con alto riesgo genético mostraron una disminución de la variabilidad de la disponibilidad del receptor D2/D3 estriatal en comparación con los controles (coeficiente logarítmico del ratio de variación, CVR=-0,24; IC del 95%: -0,46 a -0,02; p=0,03). Las metarregresiones del año de publicación frente al tamaño del efecto demostraron que la magnitud de las diferencias entre individuos con alto riesgo clínico y los controles en la función dopaminérgica presináptica había disminuido con el tiempo (estimaciones=-0,06; IC del 95%: -0,11 a -0,007; p=0,025). Por consiguiente, aparte de las concentraciones talámicas de glutamato, ninguna medida neuroquímica fue significativamente diferente entre individuos con alto riesgo de psicosis y controles. Tampoco hubo evidencia de mayor variabilidad en las medidas de dopamina o glutamato en individuos con alto riesgo en comparación con los controles. Sin embargo, existe una heterogeneidad significativa entre los estudios, lo que no permite descartar la existencia de diferencias clínicamente significativas.

Palabras clave: Esquizofrenia, disfunción dopaminérgica, disfunción glutamatérgica, alto riesgo clínico, alto riesgo genético, glutamato talámico, función dopaminérgica presináptica, disponibilidad del receptor de dopamina.

(McCutcheon RA, Merritt K, Howes OD. Dopamine and glutamate in individuals at high risk for psychosis: a meta-analysis of *in vivo* imaging findings and their variability compared to controls. *World Psychiatry* 2021;20:405-416)

Se ha propuesto que la alteración de la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica es fundamental para la fisiopatología de la esquizofrenia^{1,4}. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten estudiar *in vivo* el sistema dopaminérgico, mientras que la cuantificación *in vivo* de los niveles de glutamato es posible utilizando la espectroscopia de resonancia magnética de protones (¹H-MRS).

Los metaanálisis de los estudios disponibles han mostrado evidencia consistente de una mayor síntesis y capacidad de liberación de dopamina estriatal en la esquizofrenia, y han demostrado que esto ocurre en máximo grado en la región asociativa del cuerpo estriado^{5,6}. En cambio, los metaanálisis de estudios que han investigado la disponibilidad del receptor de dopamina D2/D3 no han mostrado diferencias significativas entre pacientes y controles en la esquizofrenia, aunque han informado de una mayor variabilidad en la disponibilidad del receptor⁶⁻⁹.

Los metaanálisis de estudios que analizan la función del glutamato han demostrado que, en individuos con psicosis, los niveles de glutamato son más altos en los ganglios basales; los de glutamina, metabolito del glutamato, son más altos en el tálamo; mientras que los de glutamato en combinación con glutamina (Glx) son más altos en el hipocampo¹. En un metaanálisis reciente de estudios de 7-Tesla se informó que el glutamato tenía niveles más bajos en la corteza frontal de los pacientes¹⁰.

Estas observaciones indican que en la esquizofrenia existe disfunción de la dopamina y el glutamato, pero plantean la cuestión de si es anterior al inicio del trastorno. Es posible investigar los cambios neuroquímicos previos al inicio de la esquizofrenia estudiando a las personas con más riesgo de desarrollar el trastorno.

Hace tiempo que se ha reconocido la presentación de síntomas subclínicos antes del desarrollo de la psicosis¹¹. Las personas con trastorno esquizotípico presentan síntomas psicóticos subclínicos y tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos, predominantemente esquizofrenia, con un riesgo de 25-48% en el seguimiento a largo plazo¹²⁻¹⁴. La introducción de evaluaciones clínicas estructuradas también ha permitido identificar a individuos con alto riesgo clínico (CHR) de psicosis, en quienes el riesgo de transición a psicosis es de aproximadamente el 20-30% en dos años¹⁵. Para cumplir con los criterios de CHR, una persona necesita mostrar uno o más de los siguientes niveles umbral o por encima del umbral: trastorno esquizotípico más deterioro funcional de inicio reciente y/o síntomas psicóticos intermitentes breves y/o síntomas psicóticos atenuados¹⁶.

Además de estudiar a individuos con alto riesgo clínico, también se han llevado a cabo investigaciones para cuantificar el funcionamiento neuroquímico en individuos con alto riesgo genético (GHR) de esquizofrenia. En estos estudios se han investigado familiares no psicóticos de individuos con esquizofrenia, o individuos con variantes en el número de copias, como la delección en el número

de copias de 1,5 a 5 megabases en 22q11.2, que se asocia con un riesgo de por vida de ~45% de desarrollar psicosis y un riesgo de por vida de ~35% de desarrollar esquizofrenia^{17,18}.

Existe cierta evidencia que indica que la disfunción neuroquímica puede existir principalmente en un subgrupo de individuos de alto riesgo que posteriormente desarrollarán psicosis^{19,20}. Cuando las alteraciones neuroquímicas ocurren solo en un subgrupo de individuos de alto riesgo, es posible que esto conduzca a una mayor variabilidad del parámetro en cuestión en el grupo de alto riesgo²¹. Nuevas técnicas metaanalíticas permiten actualmente cuantificar la variabilidad en los estudios²²⁻²⁴. Por consiguiente, es posible evaluar mediante metaanálisis la hipótesis de que existe una mayor variabilidad en las medidas de dopamina y glutamato en individuos de alto riesgo en comparación con los controles.

En diversos estudios con ¹H-MRS, PET y SPECT se ha investigado el funcionamiento de la dopamina y el glutamato en grupos CHR y GHR²⁵⁻²⁸; pero que sepamos no se ha llevado a cabo ningún metaanálisis sobre los hallazgos de la dopamina, y un metaanálisis previo de los hallazgos del glutamato²⁹ ha quedado obsoleto, pues se han publicado seis nuevos estudios desde su realización³⁰⁻³⁵, aumentando el tamaño de la muestra en 574 sujetos. Además, nunca se ha investigado la variabilidad para los estudios de dopamina o glutamato.

En el presente estudio, metaanalizamos los estudios de neuroimagen de los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico en individuos de alto riesgo clínico o genético de psicosis para proporcionar la mejor estimación de la magnitud y variabilidad de las diferencias de grupo entre muestras y contextos.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y selección de estudio

Se efectuó una búsqueda en EMBASE, PsycINFO y Medline desde el 1 de enero de 1960 hasta el 26 de noviembre de 2020. Se buscaron títulos y resúmenes utilizando las palabras (“esquizofrenia” O “psicosis” O “esquizofreniforme” O “pródromo*” O “estado mental de riesgo” O “alto riesgo” O “22q” O “16p” O “vcfs” O “velocardiofacial”) Y (“tomografía por emisión de positrones” O “PET” O “tomografía por emisión de fotón único” O “SPET” O “tomografía computarizada por emisión de fotón único” O “SPECT” O “MRS” O “espectroscopia”) Y (“dopamina” O “glutamato”).

Incluimos estudios de: a) sujetos que cumplieran los criterios de investigación establecidos para un estado mental de riesgo de psicosis determinado utilizando un instrumento de evaluación estructurada (la Evaluación Exhaustiva de Estados Mentales de Riesgo³⁶ o la Entrevista Estructurada para Síntomas Prodrómicos³⁷); b) sujetos que cumplieran los criterios de DSM o CIE para el diagnóstico de trastorno esquizotípico de la personalidad/trastorno esquizotípico; y c) personas no psicóticas con mayor riesgo genético de esquizofrenia (por ejemplo, familiares de individuos con esquizofrenia o individuos no psicóticos con un diagnóstico de síndrome de delección 22q11.2 o síndrome de duplicación 16p11.2). Estos estudios tuvieron que informar de una o más medidas de imágenes de la función dopaminérgica presináptica estriatal, la disponibilidad del receptor D2/D3 estriatal, las concentraciones de glutamato o Glx, para grupos de pacientes y controles. Al igual que en metaanálisis anteriores^{5,6}, los estudios de la función de la dopamina presináptica estriatal incluyeron los de la capacidad de síntesis de dopamina,

la capacidad de liberación de dopamina y los niveles de dopamina sináptica. Por otra parte, los estudios tenían que proporcionar datos que permitieran estimar las diferencias medias estandarizadas entre los grupos de pacientes y de control para el parámetro relevante.

Excluimos los datos de individuos con dependencia concomitante de sustancias, pues esto puede tener efectos importantes en el sistema dopaminérgico³⁸⁻⁴⁰.

Extracción de datos

El resultado primario de interés fue el parámetro de imagen notificado para los grupos de pacientes y de control. Además, se extrajeron el primer autor, año de estudio, número de participantes, edad de los participantes, género de los participantes, tratamiento antipsicótico, transiciones a la psicosis observadas durante el seguimiento clínico y puntuaciones de los síntomas.

Cuando no se proporcionaron las medidas de dopamina para todo el cuerpo estriado, pero se informó de los datos para el núcleo caudado y el putamen, se calcularon los valores de todo el cuerpo estriado ponderando estos valores por sus volúmenes, según se informó en el Atlas del Estriado Estructural-Anatómico de Oxford-GSK-Imanova (43% y 57%, respectivamente). Si se notificaron los datos para el cuerpo estriado ventral, se utilizaron las siguientes ponderaciones para derivar el resultado resumido del cuerpo estriado completo: 36% para el núcleo caudado, 48% para el putamen, y 16% para el cuerpo estriado ventral⁴¹. Si sólo se notificaron subdivisiones funcionales, se utilizaron las siguientes ponderaciones, basados en plantillas utilizadas en estudios de imágenes previos²⁵⁻⁴², para derivar un resultado resumido para todo el cuerpo estriado: 12,1% para el cuerpo estriado límbico; 61,9% para el cuerpo estriado asociativo; y 26,0% para el cuerpo estriado sensoriomotor.

Análisis de datos

Para el metaanálisis de las diferencias de medias, se calcularon las magnitudes de efecto estándar (g de Hedges) para los estudios individuales.

La relativa variabilidad de las medidas de imagen en individuos de alto riesgo en comparación con los controles se puede cuantificar utilizando el cociente de variabilidad (VR), donde ln es el logaritmo natural; $\hat{\sigma}_h$ y $\hat{\sigma}_c$ son las estimaciones no sesgadas de la desviación estándar de la población para los grupos de alto riesgo y de control; S_h y S_c son las desviaciones estándar modificadas; y n_h y n_c son los tamaños de la muestra.

$$VR = \ln \left(\frac{\hat{\sigma}_h}{\hat{\sigma}_c} \right) = \ln \left(\frac{S_h}{S_c} \right) + \frac{1}{2(n_h - 1)} - \frac{1}{2(n_c - 1)}$$

Sin embargo, en los sistemas biológicos, la varianza a menudo escala con la media^{22,23}, y, por lo tanto, utilizamos el coeficiente de variación logarítmica (CVR) como medida de resultado primaria en este análisis, donde \bar{x}_h y \bar{x}_c son las puntuaciones medias de los síntomas de los grupos de alto riesgo y de control.

$$CVR = \ln \left(\frac{\hat{\sigma}_h / \bar{x}_h}{\hat{\sigma}_c / \bar{x}_c} \right) = \ln \left(\frac{S_h / \bar{x}_h}{S_c / \bar{x}_c} \right) + \frac{1}{2(n_h - 1)} - \frac{1}{2(n_c - 1)}$$

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo utilizando el paquete 'metafor' (versión 2.0.0) en el lenguaje de programación estadística R (versión 3.3.1). Se llevaron a cabo metaanálisis separados para individuos GHR y CHR. En el caso de los estudios de dopamina, se diferenció entre los estudios de la función dopaminérgica presináptica y los de disponibilidad de receptor D2/D3. Se analizaron los estudios de glutamato por separado en función de la región estudiada y de si evaluaron glutamato o Glx. El metaanálisis solo se realizó cuando se contó con un mínimo de tres estudios elegibles. Se realizaron la prueba de Egger, los gráficos en embudo y los análisis de recorte y relleno para evaluar el sesgo de publicación, y se utilizó la estadística I^2 para cuantificar la inconsistencia de los estudios.

Tanto en el metaanálisis de las diferencias de medias estandarizadas como en el de CVR, se ingresaron las magnitudes de efecto de los estudios individuales en un modelo metaanalítico de efectos aleatorios utilizando la estimación de la máxima probabilidad restringida.

El periodo de riesgo es más prolongado en personas con trastorno esquizotípico que en individuos que cumplen los criterios de estado mental de riesgo. Por lo tanto, se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para determinar el efecto de excluir los estudios del trastorno esquizotípico sobre los hallazgos.

Se realizaron metarregresiones para investigar las posibles asociaciones entre las magnitudes de efecto del estudio y la edad, composición por género y año de publicación. Se efectuaron estos análisis en todos los casos en que hubo por lo menos cinco estudios elegibles.

Para todos los análisis se utilizó un nivel de significancia de $p < 0,05$ (de dos colas).

RESULTADOS

Se identificó un total de 5.454 artículos. Cuarenta y ocho de estos cumplieron los criterios de inclusión, refiriendo datos de 1.288 individuos de alto riesgo y 187 controles (Figura 1). La edad promedio de los participantes en los estudios fue 26,5 años y 52,6% de los participantes eran hombres.

Función dopaminérgica presináptica estriatal en sujetos con alto riesgo clínico

Ocho estudios de individuos CHR cumplieron los criterios de inclusión^{18,42-48} (Tabla 1). Los estudios incluyeron un total de 188 individuos CHR y 151 controles. Ambos grupos no difirieron significativamente en lo que respecta a la función dopaminérgica presináptica estriatal (g de Hedges=0,28; IC del 95%: -0,03 a 0,59; $p=0,07$) (Figura 2). El valor de I^2 fue del 46%, lo que indicó inconsistencia moderada entre los estudios. Ni la prueba de Egger ($p=0,75$) ni el análisis de recorte y relleno señalaron sesgo de publicación.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad excluyendo los dos estudios de trastorno esquizotípico, y se obtuvieron resultados similares (g de Hedges=0,25; IC del 95%: -0,10 a 0,60; $p=0,17$). Cuando se analizaron los seis estudios que notificaron subdivisiones funcionales sobre la base de la subdivisión, no hubo evidencia de diferencias en la función dopaminérgica presináptica estriatal en ninguna subdivisión (asociativa: $g=0,20$; $p=0,20$; sensoriomotora: $g=0,20$; $p=0,12$; límbica: $g=0,21$, $p=0,26$).

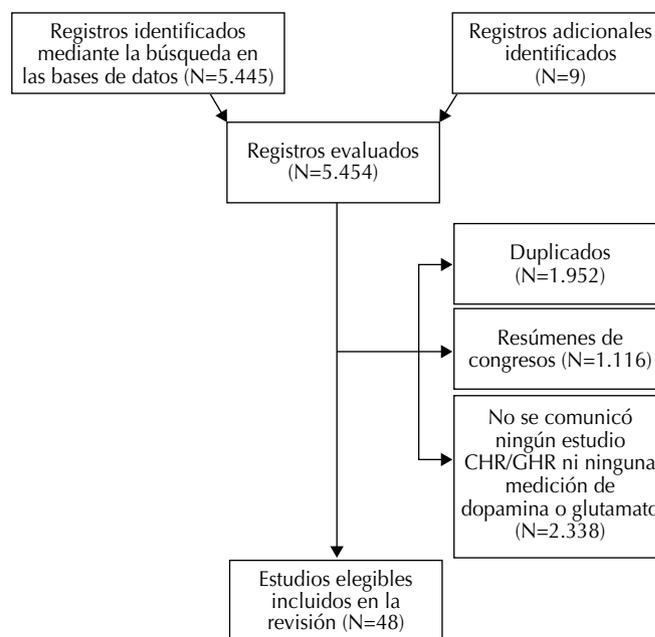


Figura 1 Algoritmo PRISMA. CHR, alto riesgo clínico; GHR, alto riesgo genético.

El metaanálisis de la variabilidad no mostró diferencias en la variabilidad para individuos CHR en comparación con los controles (CVR=0,13; IC del 95%: -0,01 a 0,27, $p=0,06$) (Figura 3).

Función dopaminérgica presináptica estriatal en sujetos con alto riesgo genético

En seis estudios se informó de los hallazgos en individuos con mayor riesgo genético de esquizofrenia, cuatro de los cuales examinaron familiares de individuos con esquizofrenia^{27,28,49,50}, y en dos se notificaron hallazgos en individuos con síndrome de delección de 22q11^{51,52} (Tabla 1). En estos estudios se informó de datos de 81 individuos GHR y 105 controles. No hubo diferencia significativa en la función dopaminérgica presináptica estriatal entre los dos grupos (g de Hedges=0,24; IC del 95%: -0,40 a 0,88; $p=0,46$) (Figura 2). La estadística de I^2 fue del 77%, lo que indicó una sustancial inconsistencia entre los estudios. La prueba de Egger fue significativa ($p=0,02$), aunque el análisis de recorte y relleno no sugirió ningún estudio potencialmente faltante.

El metaanálisis de variabilidad no mostró diferencias en la variabilidad para individuos GHR en comparación con los controles (CVR=-0,04; IC del 95%: -0,25 a 0,17; $p=0,72$) (Figura 3).

Disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal en individuos con alto riesgo clínico

En cinco estudios^{43,46-48,53} se examinó la disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal en 83 individuos CHR y 79 controles (Tabla 1). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (g de Hedges=-0,08; IC del 95%: -0,48 a 0,33; $p=0,70$) (Figura 2). El valor I^2 fue del 39%, indicando inconsistencia moderada entre los estudios. Ni la prueba de Egger ($p=0,9$) ni el análisis de recorte y relleno indicaron sesgo de publicación.

Tabla 1 Estudios que investigan la dopamina estriatal en individuos con alto riesgo clínico o genético para la psicosis

Función	Estudio	Probandos				Controles		
		N	Edad (años, media)	Grupo de riesgo	Tratamiento antipsicótico	N	Edad (años, media)	Rastreador de PET
Función dopaminérgica presináptica	Huttunen et al ⁴⁹	17	34,1	FDR	Todos sin tratamiento previo	17	33,0	¹⁸ F-DOPA
	Brunelin et al ²⁸	8	28,5	FDR	Todos sin tratamiento previo	10	27,7	¹¹ C-racloprida + estrés metabólico
	Shotbolt et al ²⁷	7	43,0	1 MZ, 6 DZ	Todos sin tratamiento previo	20	39,0	¹⁸ F-DOPA
	Kasanova et al ⁵⁰	16	42,4	FDR	Todos sin tratamiento previo	16	38,1	¹⁸ F-faliprida + tarea con recompensa
	van Duin et al ⁵¹	12	33,1	22q	Todos sin tratamiento previo	16	38,1	¹⁸ F-faliprida + tarea con recompensa
	Rogdaki et al ⁵²	21	26,1	22q	Todos sin tratamiento previo	26	26,1	¹⁸ F-DOPA
	Abi-Dargham et al ⁴³	13	36,0	SPD	Libres durante ≥21 días	13	34,0	[¹²³ I] IBZM + AMPH
	Howes et al ¹⁸	30	24,2	CHR	Todos sin tratamiento previo	29	25,6	¹⁸ F-DOPA
	Egerton et al ⁴⁴	26	22,7	CHR	24 libre/sin tratamiento previo, 2 medicados	20	24,5	¹⁸ F-DOPA
	Bloemen et al ⁴⁵	14	22,0	CHR	Todos libres y menos de 1 semana de uso de por vida	15	22,2	[¹²³ I]IBZM + AMPT
	Tseng et al ⁴⁶	24	23,6	CHR	Todos sin tratamiento previo	25	25,1	[¹¹ C]-(+)-PHNO + MIST
	Howes et al ⁴²	51	23,0	CHR	Todos sin tratamiento previo	19	25,1	¹⁸ F-DOPA
	Girgis et al ⁴⁷	14	22,4	CHR	Todos libres	14	22,7	[¹¹ C]-(+)-PHNO + AMPH
Thompson et al ⁴⁸	16	37,4	SPD	Todos sin tratamiento previo	16	37,0	¹¹ C-racloprida + AMPH	
Disponibilidad de receptor D2/D3	Hirvonen et al ⁵⁴	11	50,2	6 MZ, 5 DZ	Todos sin tratamiento previo	13	51,5	¹¹ C-racloprida
	Lee et al ⁵⁵	11	25,1	2 MZ, 9 FDR	Todos sin tratamiento previo	11	25,5	¹¹ C-racloprida
	Brunelin et al ²⁸	8	27,7	FDR	Todos sin tratamiento previo	10	28,5	¹¹ C-racloprida
	van Duin et al ⁵¹	12	33,1	22q	Todos sin tratamiento previo	16	38,1	¹⁸ F-faliprida
	Vingerhoets et al ⁵³	15	28,2	22q	Todos sin tratamiento previo	11	26,6	[¹²³ I]IBZM
	Abi-Dargham et al ⁴³	13	36,0	SPD	Libres durante ≥21 días	13	34,0	[¹²³ I]IBZM
	Tseng et al ⁴⁶	24	23,6	CHR	Todos sin tratamiento previo	25	25,1	[¹¹ C]-(+)-PHNO
	Vingerhoets et al ⁵³	16	23,1	CHR	Todos sin tratamiento previo	11	26,6	[¹²³ I]IBZM
	Girgis et al ⁴⁷	14	22,4	CHR	Todos libres	14	22,7	[¹¹ C]-(+)-PHNO
Thompson et al ⁴⁸	16	37,4	SPD	Todos sin tratamiento previo	16	37,0	¹¹ C-racloprida	

CHR, alto riesgo clínico; FDR, familiar de primer grado; MZ, gemelos monocigóticos; DZ, gemelos dicigóticos; 22q, síndrome de delección de 22q11; SPD, trastorno esquizotípico; PET, tomografía por emisión de positrones; AMPH, dextroanfetamina; AMPT, depleción de alfa-metil-paratirosina; MIST, Prueba de Estrés de Imágenes de Montreal; IBZM, 1-(S)-2-hidroxi-3-yodo-6-metoxi-N-[1-etil-2-pirrolidinil]-metil benzamida.

El metaanálisis de variabilidad no mostró diferencias en la variabilidad para individuos CHR en comparación con los controles (CVR=0,11; IC del 95%: -0,17 a 0,39; $p=0,43$) (Figura 3).

con los controles (CVR=-0,24; IC del 95%: -0,46 a -0,02; $p=0,03$) (Figura 3).

Disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal en sujetos con alto riesgo genético

En cinco estudios^{28,51,53-55} se examinó la disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal en 57 individuos GHR y 61 controles. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos (g de Hedges=-0,03; IC del 95%: -0,39 a 0,34; $p=0,88$) (Figura 2). El valor I^2 fue del 0%, lo que indicó una baja inconsistencia entre los estudios. Ni la prueba de Egger ($p=0,9$) ni el análisis de recorte y relleno indicaron sesgo de publicación.

El metaanálisis de variabilidad mostró una reducción significativa en la variabilidad para los individuos GHR en comparación

Función del glutamato en sujetos con alto riesgo clínico

En tres estudios^{35,56,57} se midió el glutamato (215 individuos CHR, 133 controles), y en diez estudios^{33,35,56-63} se midió Glx (375 individuos CHR, 306 controles) en la corteza prefrontal (Tabla 2). Ninguna serie de estudios mostró diferencias significativas entre individuos CHR y controles (glutamato: $g=0,01$; IC del 95%: -0,21 a 0,22; $p=0,96$. Glx: $g=0,01$; IC del 95%: -0,15 a 0,16; $p=0,92$) (Figura 2). Tanto los estudios del glutamato como de Glx mostraron baja inconsistencia entre los estudios ($I^2=0\%$). Ninguna serie de estudios mostró evidencia de sesgo de publicación según se examinó utilizando la prueba de Egger (glutamato: $p=0,63$; Glx: $p=0,93$) y el análisis de recorte y relleno.

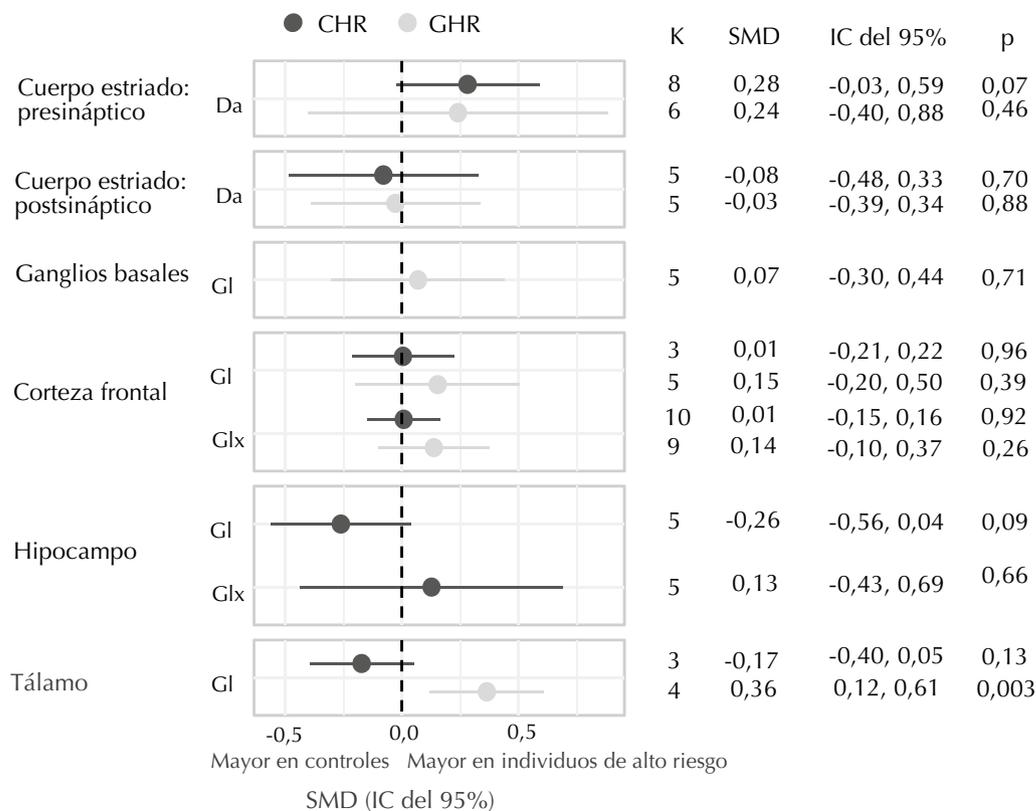


Figura 2 Diagramas de bosque de estudios que investigan diferencias medias estandarizadas de las medidas de dopamina y glutamato en individuos de alto riesgo clínico o genético de psicosis. SMD, diferencia de medias estandarizada (g de Hedges); CHR, alto riesgo clínico; GHR, alto riesgo genético; Da, dopamina; Glu, glutamato; Glx, glutamato + glutamina; K, número de estudios.

No hubo diferencias significativas de variabilidad en glutamato ni en Glx entre individuos CHR y controles (glutamato: CVR=0,18; IC del 95%: -0,12 a 0,48; $p=0,24$. Glx: CVR=0,08; IC del 95%: -0,05 a 0,20; $p=0,23$) (Figura 3).

En cinco estudios^{30,64-67} se midió el glutamato (177 individuos CHR, 141 controles), y en cinco estudios^{30,34,64,67,68} se midió Glx (240 individuos CHR, 126 controles) en el hipocampo (Tabla 2). Ninguna serie de estudios mostró diferencias significativas entre individuos CHR y controles (glutamato: $g=-0,26$; IC del 95%: -0,56 a 0,04; $p=0,09$. Glx: $g=0,13$; IC del 95%: -0,43 a 0,69; $p=0,66$) (Figura 2). La inconsistencia entre estudios fue menor en los estudios de glutamato ($I^2=36\%$) en comparación con los estudios de Glx ($I^2=83\%$). Ninguna serie de estudios mostró indicios de sesgo de publicación según se determinó con la prueba de Egger (glutamato: $p=0,10$; Glx: $p=0,78$) o análisis de recorte y relleno.

Ninguna serie de estudios mostró diferencias de variabilidad significativas entre individuos CHR y controles (glutamato: CVR=0,05; IC del 95%: -0,29 a 0,18; $p=0,66$. Glx: CVR=0,03; IC del 95%: -0,11 a 0,17; $p=0,64$) (Figura 3).

En tres estudios^{35,56,58} se midió Glx (200 individuos CHR, 130 controles) en el tálamo. En general, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (g de Hedges = -0,17; IC del 95%: -0,40 a 0,05; $p=0,13$) (Figura 2). La inconsistencia entre estudios fue baja ($I^2=0\%$) y no hubo indicios de sesgo de publicación (prueba de Egger: $p=0,85$).

No hubo evidencia de diferencias de variabilidad entre individuos CHR y controles para la medida de resultado primaria (CVR=-0,21; IC del 95%: -0,45 a 0,04; $p=0,10$) (Figura 3). Sin embargo, la

VR se redujo en individuos CHR en comparación con los controles (VR=-0,23; IC del 95%: -0,45 a -0,01; $p=0,04$).

Función del glutamato en individuos con alto riesgo genético

En cinco estudios^{32,70,73} se midió el glutamato (96 individuos GHR, 105 controles), y en nueve estudios^{31,32,70,71,74-78} se determinó Glx (210 individuos GHR, 259 controles) en la corteza prefrontal (Tabla 2). Ninguna serie de estudios mostró diferencia significativa alguna entre individuos GHR y controles (glutamato: $g=0,15$; IC del 95%: -0,20 a 0,50; $p=0,39$. Glx: $g=0,14$; IC del 95%: -0,10 a 0,37; $p=0,26$) (Figura 2). Los estudios sobre glutamato y Glx mostraron niveles similares de inconsistencias entre estudios (glutamato: $I^2=43\%$; Glx: $I^2=34\%$). Ninguna serie de estudios mostró datos de sesgo de publicación según se determinó utilizando la prueba de Egger (glutamato: $p=0,40$; Glx: $p=0,71$) y el análisis de recorte y relleno.

No hubo diferencias significativas de variabilidad en el glutamato ni en el Glx entre individuos GHR y controles (glutamato: CVR=0,04; IC del 95%: -0,27 a -0,35; $p=0,81$. Glx: CVR=0,05; IC del 95%: -0,13 a 0,23; $p=0,59$) (Figura 3).

En cuatro estudios^{31,32,75,78} se determinó el Glx en el tálamo en 113 individuos GHR y 163 controles (Tabla 2). Fueron insuficientes los estudios de glutamato solo para efectuar el metaanálisis. Las concentraciones de Glx estaban significativamente elevadas en individuos GHR en comparación con los controles (g de Hedges=0,36;

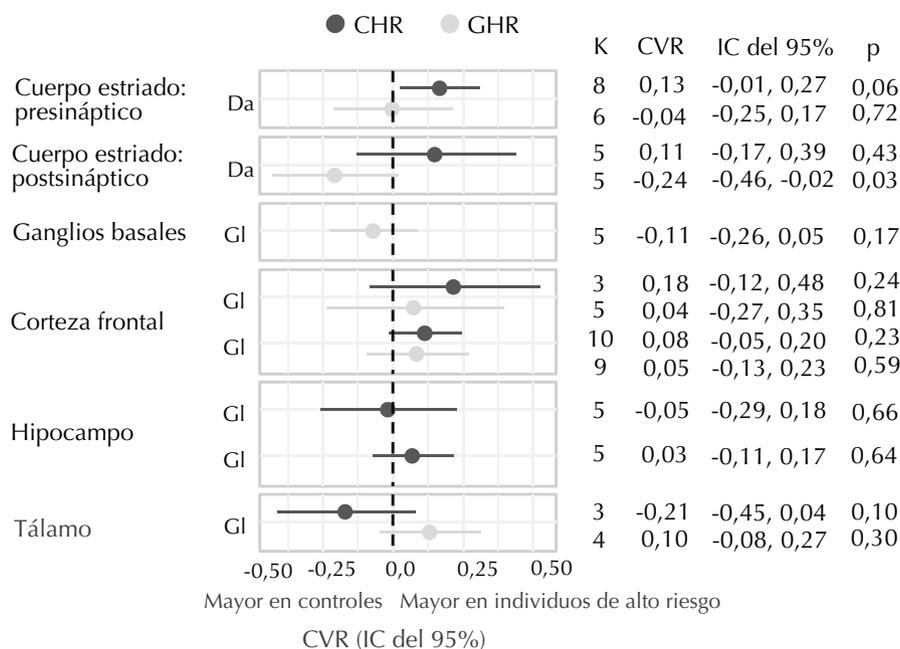


Figura 3 Diagramas de bosque de estudios en que se investigan diferencias en la variabilidad de las medidas de dopamina y glutamato en individuos de alto riesgo clínico o genético para la psicosis. CVR, coeficiente de variación; CHR, alto riesgo clínico; GHR, alto riesgo genético; Da, dopamina; Glu, glutamato; Glx, glutamato + glutamina; K, número de estudios.

IC del 95%: 0,12 a 0,61; $p=0,003$) (Figura 2). El valor de I^2 fue 0%, lo que indica baja inconsistencia entre los estudios. Tanto la prueba de Egger ($p=0,9$) como el análisis de recorte y relleno no indicaron sesgo de publicación.

No hubo indicios de diferencias de variabilidad (CVR=0,10; IC del 95%: -0,08 a 0,27; $p=0,30$) (Figura 3).

En cinco estudios^{31,74,78-80} se midió el Glx en ganglios basales en 138 individuos GHR y 145 controles (Tabla 2). Fueron insuficientes los estudios del glutamato solo para realizar el metaanálisis. No hubo diferencias significativas en las concentraciones de Glx entre individuos GHR y controles (g de Hedges=0,07; IC del 95%: -0,30 a 0,44; $p=0,71$) (Figura 2). El valor de I^2 fue del 55%, lo que indica una moderada inconsistencia entre los estudios. Ni la prueba de Egger ($p=0,93$), ni el análisis de recorte y relleno indicaron la posibilidad de sesgo de publicación.

No hubo evidencia de diferencias de variabilidad (CVR=-0,11; IC del 95%: -0,26 a 0,05; $p=0,17$) (Figura 3).

Metarregresiones

La magnitud de las diferencias entre individuos CHR y de control en la función dopaminérgica presináptica estriatal y la disponibilidad de receptor D2/D3 fue mayor en estudios publicados previamente (función dopaminérgica presináptica: estimación=-0,06; IC del 95%: -0,11 a -0,007; $p=0,025$. Disponibilidad de receptor D2/D3: estimación=-0,06; IC del 95%: -0,12 a -0,007; $p=0,028$) (Figura 4). El año de publicación no mostró una asociación significativa con ninguna medida de la función del glutamato.

La magnitud de las diferencias entre CHR y controles en los niveles de glutamato en el hipocampo fueron mayores en los estudios que contenían mayor proporción de pacientes masculinos (estimación=0,07; IC del 95%: 0,006-0,13; $p=0,030$) (Figura 4). El género no se asoció con ninguna otra medida. La edad de los

participantes no mostró relación significativa alguna con ninguna medida.

DISCUSIÓN

Nuestro primer hallazgo principal es que el Glx en el tálamo tiene niveles más altos en personas con alto riesgo genético de psicosis en relación con los controles, con una magnitud de efecto pequeña a moderada ($g=0,36$), mientras que no hay diferencias notables en las medidas de glutamato o dopamina en otras regiones cerebrales examinadas hasta ahora. Nuestro segundo hallazgo principal es que es poco probable que haya diferencias marcadas en las medidas de dopamina o glutamato en personas con alto riesgo clínico de psicosis en relación con los controles.

Aunque no encontramos diferencias significativas en las medidas de dopamina presináptica estriatal entre las personas con alto riesgo clínico o genético de psicosis y los controles, los intervalos de confianza incluyen efectos de moderados a grandes y, en el caso de personas con alto riesgo clínico de psicosis, estos efectos se aproximan a la significancia, lo que indica que es prematuro descartar la posibilidad de diferencias significativas de grupo.

Encontramos evidencia de menor variabilidad de la disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal en personas con riesgo genético de esquizofrenia en relación con los controles. En cambio, no hubo evidencia de variabilidad significativamente mayor en individuos de alto riesgo en comparación con los controles con respecto a cualquier medida.

Función de la dopamina

Los primeros estudios de la función dopaminérgica presináptica estriatal en individuos CHR proporcionaron evidencia de

Tabla 2 Estudios que investigan la función del glutamato en individuos con alto riesgo genético para la psicosis

	Estudio	Probandos				Controles		
		N	Edad (años, media)	Grupo de riesgo	Tratamiento antipsicótico (AP)	N	Edad (años, media)	Sustancia medida
Corteza prefrontal	Byun et al ⁵⁸	20	21,8	CHR	N=8 con dosis baja de AP	20	22,0	Glx
	Natsubori et al ⁵⁹	24	21,7	CHR	N=10 tomaban AP	26	22,3	Glx
	Egerton et al ⁵⁶	75	23,3	CHR	N=3 tomaban AP	55	24,6	Glu, Glx
	de la Fuente-Sandoval et al ⁶⁰	23	21,4	CHR	Todos sin tratamiento previo	24	20,7	Glx
	Liemburg et al ⁶¹	16	23,0	CHR	Todos sin tratamiento previo	36	27,1	Glx
	Wang et al ⁶²	21	21,1	CHR	Todos sin tratamiento previo	23	22,5	Glx
	Menschikov et al ³³	21	20,2	CHR	NS	26	20,2	Glx
	Modinos et al ⁵⁷	21	23,7	CHR	Todos sin tratamiento previo	20	22,2	Glu, Glx
	Da Silva et al ⁶³	35	21,3	CHR	Todos sin tratamiento previo	18	20,6	Glx
	Wenneberg et al ³⁵	119	23,9	CHR	N=57 sin tratamiento previo, N=44 libres	58	25,3	Glu, Glx
	Block et al ⁷⁴	35	49,2	FDR, SDR	Todos sin tratamiento previo	19	40,2	Glx
	Tibbo et al ⁷⁰	20	16,4	FDR	Todos sin tratamiento previo	22	16,7	Glu, Glx
	Purdon et al ⁷¹	15	46,3	FDR	Todos sin tratamiento previo	14	43,5	Glu, Glx
	Yoo et al ⁷⁵	22	22,6	FDR	Todos sin tratamiento previo	22	23,1	Glx
	Lutkenhoff et al ⁷²	12	49,5	FDR	Todos sin tratamiento previo	21	55,7	Glu
	Da Silva et al ⁷⁶	7	28,5	22q	Todos sin tratamiento previo	23	31,2	Glx
Capizzano et al ⁷⁷	24	19,5	FDR, SDR	Todos sin tratamiento previo	20	20,2	Glx	
Tandon et al ⁷⁸	23	15,9	FDR	Todos sin tratamiento previo	24	15,6	Glx	
Rogdaki et al ³¹	20	28,6	22q	N=2 tomaban AP	30	27,6	Glx	
Vingerhoets et al ⁷³	17	30,7	22q	Todos sin tratamiento previo	20	34,2	Glu	
Legind et al ³²	44	42,2	FDR	NS	85	41,2	Glu, Glx	
Hipocampo	Stone et al ⁶⁴	24	25,0	CHR	N=6 tomaban AP	27	25,0	Glu, Glx
	Bloemen et al ⁶⁵	11	21,3	CHR	NS	11	22,2	Glu
	Nenadic et al ⁶⁶	31	23,7	CHR	Todos sin tratamiento previo	42	23,8	Glu
	Shakory et al ⁶⁷	25	22,2	CHR	N=6 con dosis baja de AP	31	21,0	Glu, Glx
	Bossong et al ³⁰	86	24,7	CHR	N=10 tomaban AP, N=4 AP previo	30	22,4	Glu, Glx
	Wood et al ⁶⁸	61	19,2	CHR	Todos sin tratamiento previo	25	21,1	Glx
	Provenzano et al ³⁴	44	21,2	CHR	NS	13	23,3	Glx
	Lutkenhoff et al ⁷²	12	49,5	FDR	Todos sin tratamiento previo	21	57,3	Glu
	Da Silva et al ⁷⁶	7	28,5	22q	Todos sin tratamiento previo	16	31,2	Glu, Glx
	Capizzano et al ⁷⁷	35	19,4	FDR, SDR	Todos sin tratamiento previo	24	20,2	Glx
Rogdaki et al ³¹	23	28,6	22q	N=2 tomaban AP	17	27,6	Glx	
Ganglios basales	de la Fuente Sandoval et al ⁶⁹	18	19,6	CHR	Todos sin tratamiento previo	40	21,8	Glu, Glx
	de la Fuente Sandoval et al ⁶⁰	23	21,4	CHR	Todos sin tratamiento previo	24	20,7	Glx
	Block et al ⁷⁴	35	49,2	FDR, SDR	Todos sin tratamiento previo	19	40,2	Glx
	Keshavan et al ⁷⁹	40	15,6	FDR	Todos sin tratamiento previo	48	15,6	Glx
	Tandon et al ⁷⁸	23	15,9	FDR	Todos sin tratamiento previo	24	15,6	Glx
	Thakkar et al ⁸⁰	23	31,2	FDR	Todos sin tratamiento previo	24	33,9	Glx
	Rogdaki et al ³¹	17	28,6	22q	N=2 tomaban AP	30	27,6	Glx
	Vingerhoets et al ⁷³	20	30,7	22q	Todos sin tratamiento previo	16	34,2	Glu

Tabla 2 (Cont.) Estudios que investigan la función del glutamato en individuos con alto riesgo genético para la psicosis

	Probandos					Controles		
	Estudio	N	Edad (años, media)	Grupo de riesgo	Tratamiento antipsicótico (AP)	N	Edad (años, media)	Sustancia medida
Tálamo	Byun et al ⁵⁸	20	21,8	CHR	N=8 con AP en dosis baja	20	22,0	Glx
	Egerton et al ⁵⁶	75	23,3	CHR	N=3 tomaban AP	55	24,6	Glu, Glx
	Wenneberg et al ³⁵	105	23,9	CHR	N=57 sin tratamiento previo, N=44 libres	55	25,3	Glu, Glx
	Tandon et al ⁷⁸	23	15,9	FDR	Todos sin tratamiento previo	24	15,6	Glx
	Legind et al ³²	48	42,2	FDR	Todos sin tratamiento previo	88	41,2	Glu, Glx
	Yoo et al ⁷⁵	22	22,6	FDR	Todos sin tratamiento previo	22	23,1	Glx
	Rogdaki et al ³¹	20	28,6	22q	N=2 tomaban AP	29	27,6	Glx

CHR, alto riesgo clínico; FDR, familiar en primer grado; SDR, familiar de segundo grado; 22q, síndrome de delección de 22q11; NS, no especificado; Glu, glutamato; Glx, glutamato + glutamina.

hiperactividad dopaminérgica estriatal^{25,43,44}. Por consiguiente, es potencialmente sorprendente la falta de una diferencia significativa entre los individuos CHR y los controles en el metaanálisis actual. Sin embargo, se debe tener presente a la luz de cuatro tipos de pruebas: el amplio intervalo de confianza en torno al efecto promedio estimado ($g=0,28$; IC del 95%: $-0,03$ a $0,59$); la correlación negativa entre la magnitud de efecto y el año de publicación; el hallazgo de que las tasas de transición a psicosis han disminuido con el tiempo¹⁵; y el hecho de que la hiperactividad dopaminérgica estriatal puede ser específica de individuos en curso de desarrollar psicosis, en vez de todos los sujetos CHR¹⁸.

Las tasas de transición a un trastorno psicótico en sujetos de alto riesgo clínico han disminuido de 30-40% a 15-20% en los últimos estudios¹⁵. Esto se refleja en los estudios de imagen incluidos en nuestros análisis, donde los estudios de por lo menos los últimos dos años^{42,47} notifican tasas de transición de 20% y 14%, respectivamente; mientras que un estudio en 2011 informó una tasa del 38%¹⁸. Por consiguiente, la falta de diferencias observadas entre los individuos CHR y los controles puede ser resultado de cohortes de estudios más recientes que contienen una menor proporción de individuos en transición a psicosis, y, por lo tanto, una menor proporción de individuos con hiperactividad dopaminérgica estriatal.

No se observaron anomalías dopaminérgicas significativas en individuos con mayor riesgo genético de esquizofrenia. Sin embargo, de nuevo hubo un intervalo de confianza amplio alrededor del efecto estimado de la función dopaminérgica presináptica ($g=0,24$; IC del 95%: $-0,40$ a $0,88$). Un factor importante a considerar es que muchos de estos estudios fueron realizados en familiares de personas con esquizofrenia, que pueden no portar genes de riesgo para el trastorno, y los estudios de hecho no confirmaron que los sujetos fueran portadores de genes de riesgo. Además, muchos de los individuos incluidos tenían una edad superior a la edad de riesgo máximo de inicio de la esquizofrenia (la edad media de los sujetos examinados fue 33,7 años). En consecuencia, es muy posible que los individuos estudiados no estuviesen genéticamente enriquecidos para el riesgo de esquizofrenia.

En el caso de los estudios de delección de 22q, los sujetos fueron evaluados para confirmar directamente que tenían mayor riesgo genético. Uno de estos estudios mostró un gran aumento de la capacidad de síntesis de dopamina en los portadores de delección 22q11.2 en relación con los controles⁵². Las futuras investigaciones

podrían beneficiarse de explorar la relación entre las medidas de la función neuroquímica y otras medidas más directas del riesgo genético como las puntuaciones de riesgo poligénico.

No encontramos diferencias medias en la disponibilidad del receptor D2/D3 estriatal en ningún grupo de riesgo en comparación con los controles. Esto es consistente con los hallazgos observados en la esquizofrenia⁶. Los estudios PET de los receptores D2/D3 se complican por el hecho de que la dopamina endógena compite con el radioligando, lo que podría encubrir un aumento concomitante en la densidad del receptor^{6,8}, aunque los hallazgos hasta la fecha no indican diferencias en los niveles de dopamina sináptica⁶⁵. Observamos una variabilidad significativamente reducida en los individuos GHR para las medidas de disponibilidad del receptor D2/D3 estriatal. Esto parece indicar que los individuos GHR muestran mayor homogeneidad neurobiológica, potencialmente debida a un aumento de la similitud genética dentro del grupo.

Función del glutamato

Un metaanálisis previo demostró que el Glx prefrontal era significativamente mayor en individuos de alto riesgo en comparación con controles sanos¹. En nuestro metaanálisis, pudimos incluir siete estudios adicionales para esta región, y en estos estudios adicionales no se encontraron diferencias entre los grupos. Este hallazgo tiene el intervalo de confianza más estrecho de los cuatro resultados ($g=0,01$; IC del 95%: $-0,15$ a $0,16$), lo que indica que, si existen algunas diferencias entre casos y controles, a lo sumo serán de pequeña magnitud.

Nuestros hallazgos para el glutamato prefrontal, el glutamato y Glx del hipocampo, y el Glx de los ganglios basales incluyen más sujetos que el metaanálisis previo, pero son consistentes con sus hallazgos, por cuanto no se observaron diferencias de grupo en estas regiones. Sin embargo, los intervalos de confianza tendían a ser más amplios para estas regiones y, por consiguiente, no es posible descartar de manera concluyente diferencias significativas entre grupos.

El hallazgo de un aumento de Glx en el tálamo de individuos GHR se suma a la evidencia de un aumento de glutamina talámica en la esquizofrenia, aunque no detectamos alteraciones significativas de Glx en sujetos CHR y no hay evidencia de diferencias de Glx con respecto a los controles en la esquizofrenia¹.

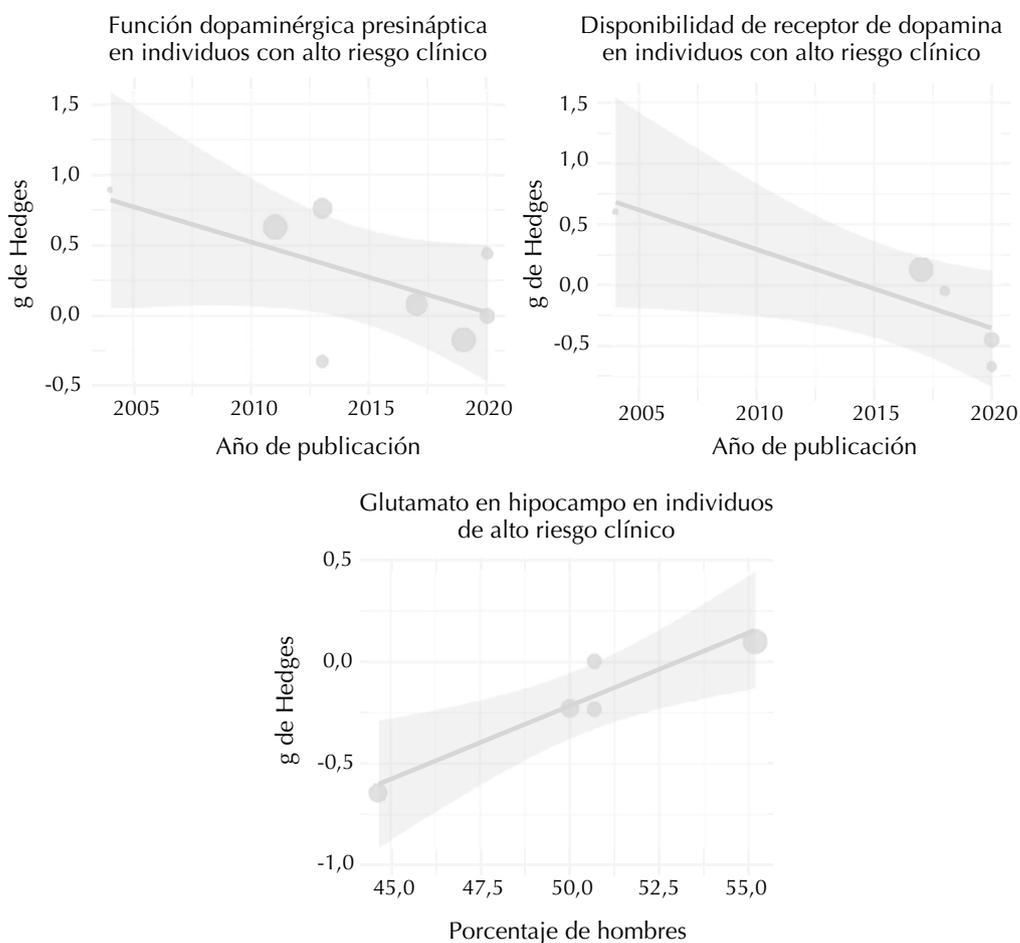


Figura 4 Metarregresiones de diferencias de medias estandarizadas contra el nivel de las variables del estudio.

Consideraciones metodológicas

Se observó inconsistencia moderada entre los estudios en la mayoría de los análisis realizados. Además de los factores metodológicos, como diferencias en los escáneres, ligandos utilizados y posicionamiento de vóxeles, las diferencias en las características clínicas de los pacientes podían contribuir a la heterogeneidad entre los estudios. Una vez más, el aumento de la actividad dopaminérgica en grupos de alto riesgo clínico puede restringirse a aquellos que experimentan deterioro clínico⁸¹⁻⁸³. De forma similar, para el glutamato, las elevaciones pueden ocurrir solo en individuos de alto riesgo con malos resultados. Esto está respaldado por informes que indican que los niveles elevados de glutamato en el hipocampo son específicos de individuos que avanzan en la transición³⁰, y que los niveles del glutamato temporal medial se asocian positivamente con la gravedad de los síntomas en la esquizofrenia⁸⁴.

Es poco probable que el uso de antipsicóticos haya tenido un efecto significativo en nuestros hallazgos, dado que la gran mayoría de los estudios informaron de cohortes sin tratamiento previo con antipsicóticos. Sin embargo, no se notificó el uso de otros fármacos psicotrópicos en muchos estudios, y esto podría contribuir a las inconsistencias. Una recomendación para estudios futuros es que se informe de todo uso de fármacos psicotrópicos a fin de facilitar las comparaciones.

Combinamos estudios de capacidad de síntesis, capacidad de liberación y niveles de dopamina sináptica, como en metaanálisis

previos^{5,6}. Sin embargo, hay evidencia de que estos paradigmas capturan aspectos separados, aunque relacionados, de la función dopaminérgica⁸⁵⁻⁸⁷.

Direcciones futuras

Nuestra revisión ha identificado diversas fuentes de heterogeneidad fenotípica que no se han abordado por completo en los estudios actualmente disponibles. En el caso de individuos GHR, es necesaria la caracterización del riesgo genético para determinar si los sujetos están realmente en riesgo. Esto a su vez debería permitir estimaciones más precisas de cualquier anomalía neuroquímica potencial. En los sujetos CHR, los factores clave son el riesgo de transición, la edad y los síntomas específicos⁸⁸. En ambos grupos, también son fundamentales muestras más grandes y seguimiento clínico de los sujetos para determinar la transición.

Nos enfocamos en la función dopaminérgica presináptica estriatal y la disponibilidad de receptor D2/D3, ya que estas variables se midieron en un número suficiente de estudios para permitir un metaanálisis. Sin embargo, en estudios recientes se ha analizado la función dopaminérgica cortical y nigroestriatal^{46,89}. Sería útil que en estudios futuros se combinaran medidas de función dopaminérgica cortical y nigroestriatal para determinar la especificidad regional de los hallazgos. También sería interesante ver si las magnitudes de efectos son mayores en estudios en los que la población de

pacientes muestra mayor gravedad de los síntomas, lo que en la actualidad no es posible por el hecho de que se utilizan muchas escalas diferentes para evaluar los síntomas.

CONCLUSIONES

Se observó un aumento de las concentraciones talámicas de Glx en individuos con mayor riesgo genético de psicosis. No hubo diferencias significativas entre individuos de alto riesgo y controles en la función dopaminérgica presináptica estriatal, la disponibilidad de receptor D2/D3 estriatal, el glutamato o Glx en la corteza prefrontal, el glutamato o Glx en el hipocampo o el Glx en los ganglios basales. Tampoco hubo evidencia de mayor variabilidad de las medidas de dopamina o glutamato en individuos de alto riesgo en comparación con los controles. Sin embargo, existe una heterogeneidad significativa entre los estudios, lo que no permite descartar un aumento en la síntesis y capacidad de liberación de dopamina estriatal en sujetos con riesgo clínico elevado.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de investigación de R.A. McCutcheon está financiado por una beca de Wellcome Trust (n° 200102/Z/15/Z) y becas del National Institute for Health Research (NIHR) del Reino Unido. K. Merritt está financiado por una subvención del Medical Research Council del Reino Unido (n° MR/S003436/1). O.D. Howes está financiado por el Medical Research Council del Reino Unido y el NIHR Biomedical Research Centre en South London y el Maudsley NHS Foundation Trust y el King's College London. Las opiniones expresadas son de los autores y no necesariamente de los organismos financiadores. R.A. McCutcheon y K. Merritt contribuyeron en igual medida a este artículo. Hay información complementaria sobre el estudio disponible en <https://doi.org/10.5281/zenodo.4739435>.

BIBLIOGRAFÍA

- Merritt K, Egerton A, Kempton MJ et al. Nature of glutamate alterations in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:665-74.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.
- Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:4-15.
- McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020;19:15-33.
- McCutcheon R, Beck K, Jauhar S et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull* 2018;44:1301-11.
- Howes OD, Kambeitz J, Stahl D et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:776-86.
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8104-9.
- Slifstein M, Abi-Dargham A. Is it pre- or postsynaptic? Imaging striatal dopamine excess in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018;83:635-7.
- Brugger SP, Angelescu I, Abi-Dargham A et al. Heterogeneity of striatal dopamine function in schizophrenia: meta-analysis of variance. *Biol Psychiatry* 2020;87:215-24.
- Sydnor VJ, Roalf DR. A meta-analysis of ultra-high field glutamate, glutamine, GABA and glutathione 1HMRS in psychosis: implications for studies of psychosis risk. *Schizophr Res* 2020;226:61-9.
- Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S. Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl. 2):74-84.
- Debbané M, Eliez S, Badoud D et al. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015;41:S396-407.
- Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapił TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull* 2015;41:S408-16.
- Nordentoft M, Thorup A, Petersen L et al. Transition rates from schizotypal disorder to psychotic disorder for first-contact patients included in the OPUS trial. A randomized clinical trial of integrated treatment and standard treatment. *Schizophr Res* 2006;83:29-40.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
- Cannon TD, Cornblatt B, McGorry P. The empirical status of the ultra high-risk (prodromal) research paradigm. *Schizophr Bull* 2007;33:661-4.
- Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2008;10:148-57.
- Schneider M, Debbané M, Bassett AS et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014;171:627-39.
- Howes O, Bose S, Turkheimer FE et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1311-7.
- de la Fuente-Sandoval C, Leon-Ortiz P, Azcárraga M et al. Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective 1H-MRS imaging study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:471-5.
- Pillinger T, Osimo EF, Brugger S et al. A meta-analysis of immune parameters, variability, and assessment of modal distribution in psychosis and test of the immune subgroup hypothesis. *Schizophr Bull* 2019;45:1120-33.
- Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1104-11.
- Nakagawa S, Poulin R, Mengersen K et al. Meta-analysis of variation: ecological and evolutionary applications and beyond. *Methods Ecol Evol* 2015;6:143-52.
- McCutcheon R, Pillinger T, Mizuno Y et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2021;26:1310-20.
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:13-20.
- Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71:561-7.
- Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF et al. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 2011;41:2331-8.
- Brunelin J, d'Amato T, van Os J et al. Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress. *Psychiatry Res* 2010;181:130-5.
- Wenneberg C, Glenthøj BY, Hjorthøj C et al. Cerebral glutamate and GABA levels in high-risk of psychosis states: a focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophr Res* 2020;215:38-48.
- Bosson MG, Antoniadis M, Azis M et al. Association of hippocampal glutamate levels with adverse outcomes in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry* 2019;76:199-207.
- Rogdaki M, Hathway P, Gudbrandsen M et al. Glutamatergic function in a genetic high-risk group for psychosis: a proton magnetic resonance spectroscopy study in individuals with 22q11.2 deletion. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29:1333-42.
- Legind CS, Broberg BV, Mandl RCW et al. Heritability of cerebral glutamate levels and their association with schizophrenia spectrum disorders: a [1H]-spectroscopy twin study. *Neuropsychopharmacology* 2019;44:581-9.
- Menschikov PE, Semenova NA, Ublinskiy MV et al. 1H-MRS and ME-GA-PRESS pulse sequence in the study of balance of inhibitory and excitatory neurotransmitters in the human brain of ultra-high risk of schizophrenia patients. *Dokl Biochem Biophys* 2016;468:168-72.
- Provenzano FA, Guo J, Wall MM et al. Hippocampal pathology in clinical high-risk patients and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2020;87:234-42.
- Wenneberg C, Nordentoft M, Rostrup E et al. Cerebral glutamate and gamma-aminobutyric acid levels in individuals at ultra-high risk for psychosis and the association with clinical symptoms and cognition. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2020;5:569-79.

36. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD et al. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:964-71.
37. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL et al. Prodromal assessment with the Structured Interview for Prodromal Syndromes and the Scale of Prodromal Symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-15.
38. Thompson JL, Urban N, Slifstein M et al. Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence. *Mol Psychiatry* 2013;18:909-5.
39. Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M et al. Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [11C]-+PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:673-82.
40. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry* 2014;75:470-8.
41. Tziortzi AC, Searle GE, Tzimopoulou S et al. Imaging dopamine receptors in humans with [11C]-(+)-PHNO: dissection of D3 signal and anatomy. *Neuroimage* 2011;54:264-77.
42. Howes OD, Bonoldi I, McCutcheon RA et al. Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:641-8.
43. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodo-benzamide. *Biol Psychiatry* 2004;55:1001-6.
44. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013;74:106-12.
45. Bloemen OJN, de Koning MB, Gleich T et al. Striatal dopamine D2/3 receptor binding following dopamine depletion in subjects at ultra high risk for psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:126-32.
46. Tseng H-H, Watts JJ, Kiang M et al. Nigral stress-induced dopamine release in clinical high risk and antipsychotic-naïve schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:542-51.
47. Girgis RR, Slifstein M, Brucato G et al. Imaging synaptic dopamine availability in individuals at clinical high-risk for psychosis: a [11C]-(+)-PHNO PET with methylphenidate challenge study. *Mol Psychiatry* (in press).
48. Thompson JL, Rosell DR, Slifstein M et al. Amphetamine-induced striatal dopamine release in schizotypal personality disorder. *Psychopharmacology* 2020;237:2649-59.
49. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:114-7.
50. Kasanova Z, Ceccarini J, Frank MJ et al. Intact striatal dopaminergic modulation of reward learning and daily-life reward-oriented behavior in first-degree relatives of individuals with psychotic disorder. *Psychol Med* 2018;48:1909-14.
51. van Duin EDA, Kasanova Z, Hernaes D et al. Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018;28:732-42.
52. Rogdaki M, Devroye C, Ciampoli M et al. Striatal dopaminergic alterations in individuals with copy number variants at the 22q11.2 genetic locus and their implications for psychosis risk: a [18F]-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* (in press).
53. Vingerhoets C, Bloemen OJN, Boot E et al. Dopamine in high-risk populations: a comparison of subjects with 22q11.2 deletion syndrome and subjects at ultra high-risk for psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;272:65-70.
54. Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptor balance in twins at increased genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006;146:13-20.
55. Lee KJ, Lee JS, Kim SJ et al. Loss of asymmetry in D2 receptors of putamen in unaffected family members at increased genetic risk for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:200-8.
56. Egerton A, Stone JM, Chaddock CA et al. Relationship between brain glutamate levels and clinical outcome in individuals at ultra high risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2014;39:2891-9.
57. Modinos G, Egerton A, McLaughlin A et al. Neuroanatomical changes in people with high schizotypy: relationship to glutamate levels. *Psychol Med* 2018;48:1880-9.
58. Byun MS, Choi JS, Yoo SY et al. Depressive symptoms and brain metabolite alterations in subjects at ultra-high risk for psychosis: a preliminary study. *Psychiatry Investig* 2009;6:264-71.
59. Natsubori T, Inoue H, Abe O et al. Reduced frontal glutamate + glutamine and N-acetylaspartate levels in patients with chronic schizophrenia but not in those at clinical high risk for psychosis or with first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40:1128-39.
60. de la Fuente-Sandoval C, Reyes-Madrigo F, Mao X et al. Cortico-striatal GABAergic and glutamatergic dysregulations in subjects at ultra-high risk for psychosis investigated with proton magnetic resonance spectroscopy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv105.
61. Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L et al. Prefrontal NAA and Glx levels in different stages of psychotic disorders: a 3T 1H-MRS study. *Sci Rep* 2016;6:21873.
62. Wang J, Tang Y, Zhang T et al. Reduced γ -aminobutyric acid and glutamate+glutamine levels in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia but not in those at ultrahigh risk. *Neural Plast* 2016;2016:3915703.
63. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM et al. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *J Psychiatry Neurosci* 2019;44:111-1.
64. Stone JM, Day F, Tsagaraki H et al. Glutamate dysfunction in people with prodromal symptoms of psychosis: relationship to gray matter volume. *Biol Psychiatry* 2009;66:533-9.
65. Bloemen OJN, Gleich T, de Koning MB et al. Hippocampal glutamate levels and striatal dopamine D(2/3) receptor occupancy in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2011;70:e1-2.
66. Nenadic I, Dietzek M, Schönfeld N et al. Brain structure in people at ultra-high risk of psychosis, patients with first-episode schizophrenia, and healthy controls: a VBM study. *Schizophr Res* 2015;161:169-76.
67. Shakory S, Watts JJ, Hafizi S et al. Hippocampal glutamate metabolites and glial activation in clinical high risk and first episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:2249-55.
68. Wood SJ, Kennedy D, Phillips LJ et al. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: a multi-modal magnetic resonance study. *Neuroimage* 2010;52:62-8.
69. de la Fuente-Sandoval C, León-Ortiz P, Favila R et al. Higher levels of glutamate in the associative-striatum of subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1781-91.
70. Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A et al. 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1116-8.
71. Purdon SE, Valiakalayil A, Hanstock CC et al. Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-oX) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:218-24.
72. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:308-18.
73. Vingerhoets C, Tse DHY, van Oudenaren M et al. Glutamatergic and GABAergic reactivity and cognition in 22q11.2 deletion syndrome and healthy volunteers: a randomized double-blind 7-Tesla pharmacological MRS study. *J Psychopharmacol* 2020;34:856-63.
74. Block W, Bayer TA, Tepest R et al. Decreased frontal lobe ratio of N-acetyl aspartate to choline in familial schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurosci Lett* 2000;289:147-51.
75. Yoo SY, Yeon S, Choi C-H et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res* 2009;111:86-93.
76. da Silva Alves F, Boot E, Schmitz N et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in 22q11 deletion syndrome. *PLoS One* 2011;6:e21685.
77. Capizzano AA, Nicoll Toscano JL, Ho BC. Magnetic resonance spectroscopy of limbic structures displays metabolite differences in young unaffected relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2011;131:4-10.
78. Tandon N, Bolo NR, Sanghavi K et al. Brain metabolite alterations in young adults at familial high risk for schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophr Res* 2013;148:59-66.
79. Keshavan MS, Dick RM, Diwadkar VA et al. Striatal metabolic alterations in non-psychotic adolescent offspring at risk for schizophrenia: a (1)H spectroscopy study. *Schizophr Res* 2009;115:88-93.
80. Thakkar KN, Rösler L, Wijnen JP et al. 7T proton magnetic resonance spectroscopy of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine reveals altered concentrations in patients with schizophrenia and healthy siblings. *Biol Psychiatry* 2017;81:525-35.
81. Valli I, Howes OD, Tyrer P et al. Longitudinal PET imaging in a patient with schizophrenia did not show marked changes in dopaminergic function with relapse of psychosis. *Am J Psychiatry* 2008;165:1613-4.
82. Howes O, Bose S, Turkheimer F et al. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 2011;16:885-6.

83. Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R et al. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 1999;46:56-72.
84. Merritt K, McGuire P, Egerton A et al. Association of age, antipsychotic medication, and symptom severity in schizophrenia with proton magnetic resonance spectroscopy brain glutamate level: a mega-analysis. *JAMA Psychiatry* (in press).
85. McCutcheon R, Nour MM, Dahoun T et al. Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2019;85:368-78.
86. Berry AS, Shah VD, Furman DJ et al. Dopamine synthesis capacity is associated with D2/3 receptor binding but not dopamine release. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1201-11.
87. Nour MM, McCutcheon R, Howes OD. The relationship between dopamine synthesis capacity and release: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018;43:1195-6.
88. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
89. Schifani C, Tseng H-H, Kenk M et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain* 2018;41:1897-9.

DOI:10.1002/wps.20893

Factores de riesgo y de protección para los trastornos mentales más allá de la genética: un atlas basado en la evidencia

Celso Arango^{1,3}, Elena Dragioti⁴, Marco Solmi⁵⁻⁷, Samuele Cortese⁸⁻¹¹, Katharina Domschke^{12,13}, Robin M. Murray¹⁴, Peter B. Jones^{15,16}, Rudolf Uher¹⁷⁻²⁰, Andre F. Carvalho^{21,22}, Abraham Reichenberg²³⁻²⁵, Jae Il Shin^{26,27}, Ole A. Andreassen²⁸, Christoph U. Correll²⁹⁻³², Paolo Fusar-Poli^{5,33,34}

¹Departamento de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España; ²Instituto de Investigaciones en Salud (IIGSM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España; ³Centro de Investigación Biomédica en Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España; ⁴Pain and Rehabilitation Centre and Department of Health, Medicine and Caring Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden; ⁵Early Psychosis: Interventions and Clinical-detection (EPIC) Lab, Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁶Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy; ⁷Department of Psychiatry, University of Ottawa and Department of Mental Health, Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada; ⁸Centre for Innovation in Mental Health, School of Psychology, Faculty of Environmental and Life Sciences, University of Southampton, Southampton, UK; ⁹Clinical and Experimental Sciences (CNS and Psychiatry), Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ¹⁰Division of Psychiatry and Applied Psychology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK; ¹¹Hassenfeld Children's Hospital at NYU Langone, New York, NY, USA; ¹²Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center and Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ¹³Center for Basics in NeuroModulation, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ¹⁴Department of Psychosis Studies, King's College London, London, UK; ¹⁵Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK; ¹⁶CAMEO Early Intervention Service, Cambridgeshire and Peterborough National Health Service Foundation Trust, Cambridge, UK; ¹⁷Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; ¹⁸Nova Scotia Health, Halifax, NS, Canada; ¹⁹IWK Health Centre, Halifax, NS, Canada; ²⁰Department of Medical Neuroscience, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; ²¹IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Barwon Health, Deakin University, Geelong, VIC, Australia; ²²Department of Psychiatry, University of Toronto, and Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada; ²³Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²⁴Department of Environmental Medicine and Public Health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²⁵Seaver Center for Autism Research and Treatment, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA; ²⁶Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, South Korea; ²⁷Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Seoul, South Korea; ²⁸NORMENT - Institute of Clinical Medicine, Division of Mental Health and Addiction, University of Oslo and Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ²⁹Department of Psychiatry, Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ³⁰Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, NY, USA; ³¹Center for Psychiatric Neuroscience, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ³²Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ³³OASIS Service, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, London, UK; ³⁴Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy

Décadas de investigación han revelado numerosos factores de riesgo para los trastornos mentales más allá de la genética, pero persisten las dudas sobre su consistencia y magnitud. Llevamos a cabo una síntesis sistemática "meta-global" de revisiones generales, que son revisiones sistemáticas de metaanálisis de estudios individuales, mediante la búsqueda en bases de datos internacionales desde el inicio hasta el 1 de enero de 2021. Incluimos revisiones generales sobre riesgo no puramente genético o factores de protección para cualquiera de los trastornos mentales de CIE/DSM, aplicando una clasificación establecida de credibilidad de la evidencia: clase I (convinciente), clase II (muy sugerente), clase III (sugerente), clase IV (débil). Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad en estudios prospectivos para evaluar la temporalidad (causalidad inversa), se aplicaron los criterios TRANSD para evaluar la transdiagnosticidad de los factores y se utilizó una Herramienta de Medición para Evaluar Revisiones Sistemáticas (AMSTAR) para abordar la calidad de los metaanálisis. Se identificaron 14 revisiones generales elegibles, que resumían 390 metaanálisis y 1.180 asociaciones entre factores de riesgo o de protección putativos y trastornos mentales. Incluimos 176 asociaciones con evidencia de clase I a III, en relación con 142 factores de riesgo/protección. Los factores de riesgo más sólidos (clase I o II, de diseños prospectivos) fueron 21. Para la demencia, incluyeron diabetes mellitus tipo 2 (cociente de riesgo, RR de 1,54 a 2,28), depresión (RR de 1,65 a 1,99) y baja frecuencia de contactos sociales (RR=1,57). Para los trastornos por consumo de opioides, el factor de riesgo más sólido fue el tabaquismo (odds ratio, OR=3,07). En el caso de trastornos psicóticos no orgánicos, los factores de riesgo más sólidos fueron el estado de alto riesgo clínico para psicosis (OR=9,32), el consumo de cannabis (OR=3,90) y las adversidades en la infancia (OR=2,80). Para los trastornos depresivos, fueron viudez (RR=5,59), disfunción sexual (OR=2,71), tres (OR=1,99) o cuatro-cinco (OR=2,06) factores metabólicos, abuso físico (OR=1,98) y sexual (OR=2,42) en la infancia, tensión laboral (OR=1,77), obesidad (OR=1,35), y alteraciones del sueño (RR=1,92). En el caso del trastorno del espectro autista, el factor de riesgo más importante fue el sobrepeso materno antes o durante el embarazo (RR=1,28). Para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), fueron obesidad materna pregestacional (OR=1,63), tabaquismo materno durante el embarazo (OR=1,60) y sobrepeso materno antes y durante el embarazo (OR=1,28). Solo se detectó un factor protector sólido: alta actividad física (hazard ratio, HR=0,62) para la enfermedad de Alzheimer. En total, 32,9% de las asociaciones fueron de alta calidad, 48,9% de calidad media y 18,2% de calidad baja. Los factores de riesgo/protección transdiagnósticos de clase I-III intervinieron principalmente en el periodo temprano del neurodesarrollo. El atlas basado en la evidencia de los factores clave de riesgo y protección identificados en este estudio representa un punto de referencia para avanzar en la caracterización clínica y la investigación, y para expandir la intervención temprana y las estrategias preventivas para los trastornos mentales.

Palabras clave: Factores de riesgo, factores protectores, trastornos mentales, demencia, trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, intervención temprana, estrategias preventivas.

(Arango C, Dragioti E, Solmi M, Cortese S, Domschke K, Murray RM, et al. Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry* 2021;20:417-436)

Los trastornos mentales son entidades complejas de etiopatología incierta. Aunque resulta evidente una predisposición genética (por ejemplo, para los trastornos psicóticos¹⁻³, trastornos bipolares^{4,5}, trastornos depresivos y de ansiedad^{6,7}), incluso las puntuaciones genéticas de riesgo múltiple, en sí mismas, explican solo una pequeña proporción de la varianza fenotípica⁸⁻¹⁰. Se dispone de

evidencia sólida de que los factores ambientales subyacen en gran parte de la variación en los fenotipos clínicos y neurobiológicos de los trastornos mentales y sus resultados¹¹, y hay indicios de interacciones dinámicas tridimensionales gen-por-ambiente-por-tiempo.

El conocimiento etiopatológico en psiquiatría ha estado a menudo plagado de pesimismo científico. Sin embargo, última-

mente ha habido avances exponenciales en la investigación, al grado en que se han identificado múltiples factores de riesgo no puramente genéticos para los trastornos mentales. El momento de su efecto abarca las fases prenatal o perinatal, infancia, fases posteriores (adolescencia/adulto joven) o antecedente (poco antes de la aparición de un trastorno).

El número de estudios individuales en que se explora el riesgo de factores protectores para los trastornos mentales ha crecido en las últimas décadas y se han publicado varios metaanálisis. Más recientemente¹², los métodos de revisión general (es decir, revisiones sistemáticas de metaanálisis¹³) han permitido comparaciones entre diferentes metaanálisis, resumiendo los hallazgos con un enfoque uniforme para todos los factores de riesgo/protección, entre ellos la variabilidad esperada en la calidad, el foco de interés y varios tipos de sesgos en los metaanálisis¹⁴⁻¹⁶.

Las revisiones generales también pueden aplicar criterios de clasificación sólidos¹⁷ para clasificar la credibilidad de la evidencia, controlando al mismo tiempo varios sesgos¹⁸⁻²¹, lo que ayuda a superar los hallazgos metaanalíticos conflictivos sobre temas complejos¹³. Por consiguiente, se utilizan las revisiones globales con una clasificación de la credibilidad de la evidencia para ayudar a sintetizar la literatura disponible a fin de orientar tanto la atención clínica como las políticas de salud pública. Colectivamente, las revisiones globales ocupan la parte superior en la jerarquía de la evaluación de la evidencia^{16,22}.

Aunque en varias revisiones globales recientes se ha evaluado la consistencia y magnitud de los factores de riesgo y protección para cada trastorno mental específico, hasta ahora en ninguna síntesis sistemática se ha evaluado de manera conjunta la evidencia para todos los trastornos mentales existentes. Por lo tanto, en la actualidad se desconoce el grado en el que estos factores pueden ejercer de manera diferente su influencia en trastornos específicos o entre diferentes trastornos.

Presentamos aquí la primera síntesis sistemática de revisiones globales de factores de riesgo y de protección no puramente genéticos para los trastornos mentales. A este enfoque se le ha denominado “metaglobal” y ofrece un panorama general de campo amplio para evaluar exhaustivamente un determinado tema²³. Nuestros objetivos fueron proporcionar un atlas comparativo de síntesis de evidencia de la consistencia y magnitud de los factores de riesgo y de protección para los trastornos mentales más allá de la genética, y formular recomendaciones para la próxima generación de investigación etiopatológica y psiquiatría preventiva.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se llevó a cabo una revisión sistemática metaglobal de revisiones globales²³. La estrategia de búsqueda siguió las directrices PRISMA²⁴. Se efectuó una búsqueda bibliográfica sistemática de múltiples pasos por investigadores independientes para explorar las bases de datos Web of Science (Clarivate Analytics) (que incluye Web of Science Core Collection, BIOSIS Citation Index, MEDLINE, base de datos de revistas científicas coreanas KCI, SciELO Citation Index y Russian Science Citation Index), PubMed, el Registro Central de Revisiones de Cochrane y las bases de datos Ovid/PsycINFO, desde su origen hasta el 1 de enero de 2021.

Se aplicaron los siguientes términos de búsqueda generales: “revisión global” y (“riesgo” o “protec*”). Los artículos identi-

cados fueron examinados inicialmente con base en el título y la lectura del resumen. Después de excluir los que no eran relevantes en función del tema investigado, se evaluaron con más detalle los textos completos de los artículos restantes para determinar su inclusión. También se revisaron las referencias de las revisiones globales incluidas en la serie de datos final para identificar artículos elegibles adicionales.

Los estudios incluidos fueron: a) revisiones globales, definidas como recopilaciones sistemáticas y evaluaciones de múltiples revisiones sistemáticas y/o metaanálisis publicados sobre un tema de investigación específico^{14,15}; b) datos cuantitativos notificados de estudios individuales observacionales (es decir, casos-controles, cohortes, estudios transversales o ecológicos) sobre factores de riesgo y/o protectores no puramente genéticos para los trastornos mentales basados en criterios establecidos para clasificar la credibilidad de la evidencia¹⁸⁻²¹ (véase adelante); y c) investigaciones principalmente entre la asociación entre factores de riesgo y/o protectores y los trastornos mentales de la CIE (cualquier versión) o del DSM (cualquier versión).

Los trastornos mentales fueron estratificados utilizando los correspondientes bloques diagnósticos de la CIE-10: trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos; trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicoactivas; esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes; trastornos del estado de ánimo (afectivos); trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos; síndromes conductuales asociados con alteraciones psicológicas y factores físicos; trastornos de la personalidad y el comportamiento del adulto; retraso mental; trastornos del desarrollo psicológico; y trastornos emocionales y del comportamiento que suelen aparecer en la infancia y la adolescencia.

Los estudios excluidos fueron: a) revisiones sistemáticas o metaanálisis que no sean revisiones globales, estudios individuales (incluidos estudios de aleatorización mendeliana y ensayos controlados aleatorios), casos clínicos, actas de congresos y protocolos de estudio; b) revisiones globales que no informaban de datos cuantitativos; c) revisiones globales que abordaban resultados diferentes al inicio de un trastorno mental establecido (por ejemplo, las relacionadas con resultados clínicos como recaída, remisión o respuesta al tratamiento^{15,23}, o biomarcadores); d) revisiones globales que empleaban otras estrategias de clasificación, como GRADE²⁵, pues estas se aplican principalmente a efectos de intervenciones, no a la etiología²⁶.

No incluimos factores genéticos puros o biomarcadores, pues la causalidad genética/de biomarcador se evalúa con otros métodos analíticos (como los estudios de asociación de todo el genoma y los meta/mega-análisis). Cuando hubo dos o más revisiones globales del mismo centro, se contactó con los autores para aclarar las superposiciones. Cuando dos artículos presentaron conjuntos de datos superpuestos sobre el mismo factor de riesgo/protector para el mismo trastorno, solo se retuvo para el análisis el artículo con la serie de datos más grande. Los desacuerdos en la búsqueda y selección se resolvieron a través del debate y el consenso.

Medidas y extracción de datos

Al menos dos investigadores independientes extrajeron una serie predeterminada de variables que caracterizaban a cada revisión global, incluyendo primer autor y año de publicación, el bloque o bloques diagnósticos correspondientes en la CIE-10, el número

de metaanálisis incluidos, la mediana del número de estudios individuales y de casos (con rango intercuartílico) por asociación, el número total de factores de riesgo/protección investigados, y el intervalo de años para los que se revisó la evidencia.

Se extrajeron variables adicionales para caracterizar la asociación entre cada factor de riesgo/protección específico y cada trastorno mental. Registramos cada factor de riesgo/protección (si se especificaba el momento del efecto, este se notificó también, por ejemplo, infancia, mediana edad, vejez). Siguiendo un enfoque pragmático, cada factor de riesgo/protección se definió tal y como fue operacionalizado originalmente en cada estudio, sin redefinirlo a menos que fuera estrictamente necesario para mejorar la claridad de los informes. Puesto que cada factor (por ejemplo, tabaquismo) puede asociarse con múltiples resultados (por ejemplo, cáncer de pulmón y páncreas), el número total de asociaciones evaluadas en revisiones globales generalmente supera al de los factores²⁷.

Registramos el trastorno mental específico que fue el foco de cada revisión global y lo hicimos coincidir con el bloque diagnóstico correspondiente de la CIE-10. Además, registramos el número de estudios individuales y casos analizados por cada asociación, la fuerza de la asociación y su medición—odds ratio (OR), cociente de riesgos (RR), cociente de tasa de incidencia (IRR), hazard ratio (HR), *g* de Hedges, *d* de Cohen y *r*—con los intervalos de confianza (IC) del 95% correspondientes. Un valor de OR, RR, IRR, o HR y su IC del 95% superior a 1, o un valor de *g* de Hedges, *d* de Cohen o *r* superior a 0, indica una asociación con mayor probabilidad de trastorno mental (es decir, factor de riesgo). Un valor de OR, RR, IRR o HR y su IC del 95% inferior a 1, o un valor de *g* de Hedges, *d* de Cohen o *r* inferior a 0, indica una asociación con una probabilidad reducida de trastorno mental (es decir, factor protector). También proporcionamos el OR equivalente (eOR) para todas las métricas; un eOR superior a 1 indica una asociación con una mayor probabilidad de trastorno mental (es decir, factor de riesgo); mientras que un eOR inferior a 1 indica una asociación con una menor probabilidad de trastorno mental (es decir, factor protector)¹⁵. Por último, extrajimos la clase general de evidencia según se notificó para cada asociación y la clase de evidencia notificada en estudios prospectivos de cada asociación (véase adelante).

Estrategia para la síntesis de datos

Los resultados fueron estratificados sistemáticamente en los bloques diagnósticos correspondientes de la CIE-10 y descritos en tres secciones: a) evidencia de asociaciones entre factores de riesgo/protección y trastornos mentales individuales; b) evidencia de asociaciones transdiagnósticas de factores de riesgo/protección; c) evidencia de factores que tienen asociaciones tanto de riesgo como de protección con diversos trastornos mentales.

Para el primer análisis, informamos sobre la clasificación de la credibilidad de la evidencia en las revisiones globales incluidas de acuerdo con criterios establecidos^{13,18-20}: clase I, convincente (número de casos >1.000, $p < 10^{-6}$, $I^2 < 50\%$, intervalo de predicción del 95% excluyendo los efectos nulos, los efectos de estudios pequeños y cualquier sesgo de significancia excesiva); clase II, muy sugerente (número de casos >1.000; $p < 10^{-6}$, estudio más grande con un efecto estadísticamente significativo, y sin cumplir los criterios de clase I); clase III, sugerente (número de casos >1.000; $p < 10^{-3}$, y sin cumplir los criterios de clase I-II); clase IV, débil ($p < 0,05$ y sin cumplir los criterios de clase I-III); y no

significativa ($p > 0,05$). Consideramos solo factores con una clase de evidencia de I a III, y principalmente centrados en aquellos con evidencia sólida (es decir, clases I y II). Así mismo, informamos de la clase de evidencia para cada asociación cuando se restringieron los análisis a estudios prospectivos (si lo proporcionaban las revisiones globales incluidas). Este análisis de sensibilidad aborda el problema de la causalidad inversa, que puede afectar, por ejemplo, a los estudios de casos y controles²⁰. Además, indicamos si las asociaciones que implican tratamientos médicos tenían probabilidad de confundirse con trastornos subyacentes, que por sí mismos podían aumentar el riesgo de trastornos mentales (confusión por la indicación)²⁸. También notificamos la calidad de los metaanálisis incluidos medidos con AMSTAR (Herramienta de Medición para Evaluar Revisiones Sistemáticas, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)²⁹.

El segundo análisis (asociaciones transdiagnósticas) se llevó a cabo solo para los factores de riesgo que eran compartidos al menos por dos trastornos. Aplicamos los criterios TRANSD, que empíricamente evalúan la consistencia y alcance de supuestos constructos transdiagnósticos en seis dominios^{30,31}. Para que sea validada, una asociación transdiagnóstica debe adoptar una definición diagnóstica transparente (criterio T) de acuerdo con el gold standard; informar claramente (criterio R) del resultado primario del estudio; ser evaluada (criterio A) como “entre diagnósticos y dentro del espectro” o “a través de espectros diagnósticos”; numerar (criterio N) las categorías diagnósticas y espectros correspondientes en CIE-10; y mostrar (criterio S) una clase transdiagnóstica de evidencia de por lo menos III, y no inferior a la clase de evidencia más baja para las correspondientes asociaciones específicas del trastorno. Asimismo, se notificó la clase transdiagnóstica de evidencia dentro de los estudios prospectivos para demostrar (criterio D) la posibilidad de generalización del factor transdiagnóstico.

El tercer análisis se basó en una descripción sistemática de los hallazgos.

RESULTADOS

Base de datos

En total, se recuperaron 1.361 registros, se examinaron 800 artículos adecuados y 14 revisiones globales fueron elegibles^{6,15,27,32-42} (Figura 1). Las revisiones globales elegibles fueron publicadas entre 2017 y 2021; y los estudios individuales revisados entre 1995 y 2020. Las 14 revisiones globales elegibles (Tabla 1) incluyeron 390 metaanálisis. La mediana del número de metaanálisis por revisión global fue 26 (rango intercuartílico: 9-43).

Evidencia de asociación entre factores de riesgo/protección y trastornos mentales

En conjunto, se analizaron 1.180 asociaciones entre factores de riesgo o protección putativos y trastornos mentales. Entre ellos, 497 fueron no significativos y 507 de clase IV, quedando 176 asociaciones con factores de riesgo/protección de clase I-III, que se incluyeron en el presente estudio. Veintiuna asociaciones cumplen con la clase I o II de diseños prospectivos (asociaciones más sólidas). En la Tabla 2 se resumen las asociaciones de factores de riesgo/protección y trastornos mentales, estratificadas por bloques diagnósticos de la CIE-10.

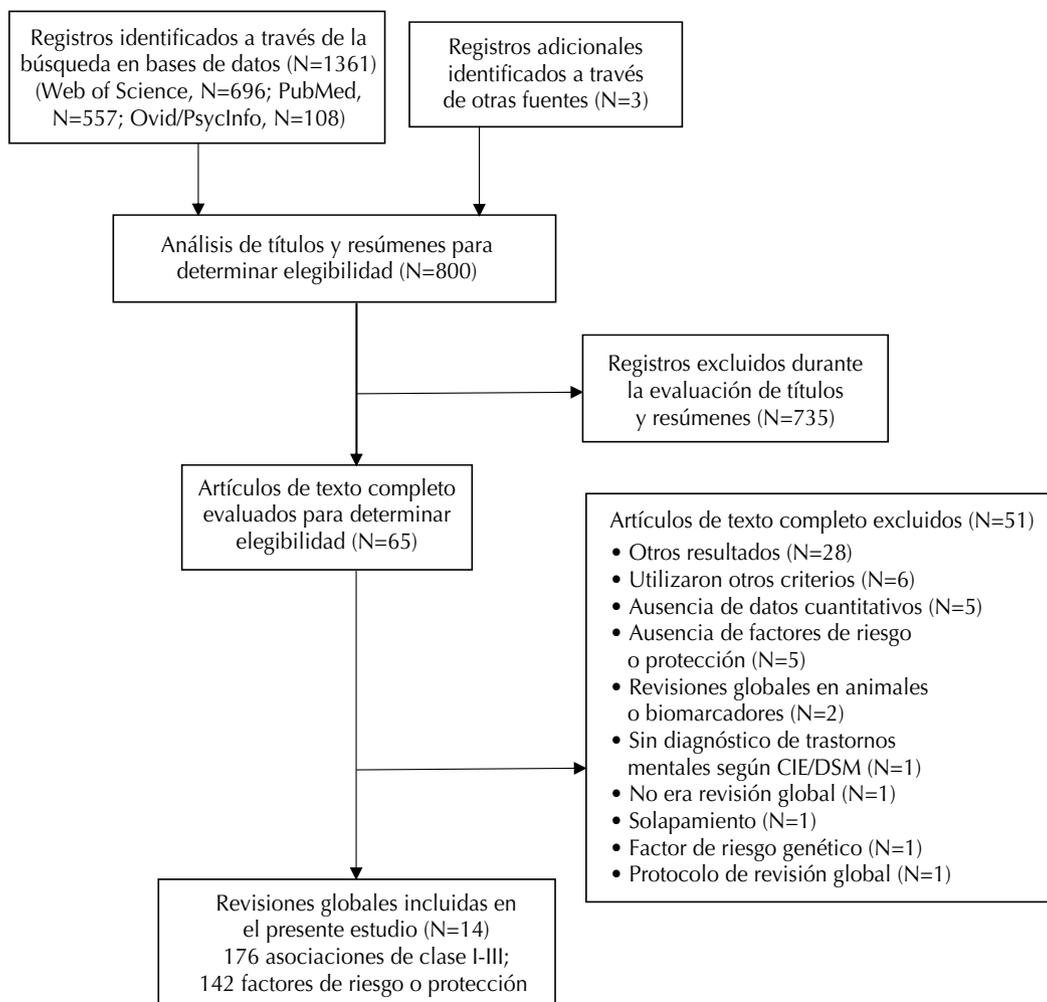


Figura 1 Organigrama PRISMA que describe el proceso de selección de estudios.

Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos

Se evaluaron 21 asociaciones con alguna demencia, enfermedad de Alzheimer o demencia vascular dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10²⁷. Siete asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase I (Tabla 2). Cuatro factores de riesgo intervinieron en estas asociaciones: diabetes mellitus tipo 2 (con demencia vascular, RR=2,28; y con enfermedad de Alzheimer, RR=1,54); depresión (con cualquier demencia, RR=1,99); depresión en la vejez (con cualquier demencia, RR=1,85; y con enfermedad de Alzheimer, RR=1,65); baja frecuencia de contactos sociales (con cualquier demencia, RR=1,57); y uso de benzodiazepinas (con cualquier demencia, RR=1,49; probable factor de confusión por indicaciones tales como dificultades para dormir y ansiedad crónica con o sin depresión).

Cuatro asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2). Estas implicaron dos factores de riesgo, a saber, depresión a cualquier edad (con enfermedad de Alzheimer, RR=1,77) y diabetes mellitus tipo 2 (con cualquier demencia, RR=1,60); y 2 factores de protección, a saber, antecedente de cáncer (con enfermedad de Alzheimer, HR=0,62; posiblemente debido al sesgo de supervivencia) y actividad física elevada (con enfermedad de Alzheimer, HR=0,62).

Diez asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2), que incluyeron 6 factores de riesgo (obesidad en la mediana edad, bajo nivel educativo, campos electromagnéticos de baja frecuencia, exposición a aluminio, depresión en la infancia e infección por el virus del herpes); y 3 factores protectores (uso de estatinas, elevada actividad física y utilización de antiinflamatorios no esteroideos).

Todos los factores con evidencia de clase I y II se mantuvieron en el mismo nivel de evidencia en análisis prospectivos. Para los factores con evidencia de clase III, no se dispuso de datos de análisis prospectivos (Tabla 2).

Trastornos mentales y del comportamiento debidos a la utilización de sustancias psicoactivas

Se evaluaron 12 asociaciones entre el trastorno relacionado con el tabaco, el trastorno relacionado con el alcohol y el trastorno por consumo de opioides dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10^{38,41}. Ninguna de las asociaciones estuvo respaldada por evidencia de clase I. Solo una asociación estuvo apoyada por evidencia de clase II, que involucra el tabaquismo como factor de riesgo para el trastorno por consumo de opioides (OR=3,07).

Tabla 1 Características generales de las revisiones globales incluidas en el presente estudio

	Bloque diagnóstico de la CIE-10	Número de metaanálisis incluidos	Número medio de estudios individuales (IQR) por asociación	Número medio de casos (IQR) por asociación	Número de factores de riesgo o protectores evaluados	Evidencia revisada (rango de años)
Bellou et al ²⁷	Trastornos mentales orgánicos, incluidos sintomáticos	43	7 (5-13)	1.139 (590-3.537)	53	2008-2016
Bortolato et al ³²	Trastornos del estado de ánimo (afectivos)	7	8 (4-11)	1.163 (313-50.358)	7	2006-2016
Belbasis et al ³³	Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes	41	7 (5-10)	384 (254-939)	41	1995-2016
Kohler et al ³⁴	Trastornos del estado de ánimo (afectivos)	70	7,5 (5-11)	2.269 (621-9.090)	134	2003-2017
Radua et al ¹⁵	Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes	55	5 (3-9)	424 (226-1.193)	170	1995-2017
Kim et al ³⁵	Trastornos del desarrollo psicológico	46	8 (2-24)	3.764 (1.000-8.831)	67	2011-2019
Tortella-Feliu et al ⁶	Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos	33	1 (1-4)	46 (22-82)	130	2000-2018
Fullana et al ³⁶	Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos	19	1 (1-1)	100 (54-224)	427	2000-2017
Kim et al ³⁷	Trastornos conductuales y emocionales que suelen aparecer en la infancia y adolescencia	35	6 (4-8)	16.850 (1.490-37.086)	40	2012-2020
Solmi et al ³⁹	Trastornos conductuales y emocionales que suelen aparecer en la infancia y adolescencia	10	6 (4-9)	485 (70-2.081)	12	2013-2018
Solmi et al ³⁸	Trastornos mentales y de la conducta debidos a consumo de sustancias psicoactivas	12	8 (4-12)	1.348 (842-2.064)	12	2003-2019
Solmi et al ⁴⁰	Síndromes conductuales asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos	9	32 (17-82)	514 (196-1.103)	49	2002-2019
Solmi et al ⁴¹	Trastornos mentales y de la conducta debidos a consumo de sustancia psicoactivas	5	10 (7-14)	634 (366-1.621)	12	2011-2019
Solmi et al ⁴²	Trastornos de la personalidad y la conducta del adulto; retraso mental	5	5 (3-14)	214 (98-2.420)	26	1999-2020

IQR, rango intercuartílico.

Once asociaciones estuvieron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2) e implicaron 8 factores de riesgo y dos factores protectores. Los 3 factores de riesgo para trastornos relacionados con el tabaco fueron el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), comportamiento de fumar entre los compañeros y el tabaquismo en las películas; los 5 factores de riesgo para el trastorno relacionado con el alcohol fueron rasgos de personalidad relacionados con la impulsividad en la universidad, o en adolescentes en la escuela o la comunidad, el suministro de alcohol por parte de los padres y síntomas externalizantes en adolescentes. Los 2 factores de protección fueron sobrevivir a un cáncer en la infancia (para el trastorno relacionado con alcohol y tabaco) y reglas paternas más estrictas sobre el alcohol (para el trastorno relacionado con el alcohol).

Para la evidencia de clase II, el análisis prospectivo mostró que el tabaquismo se mantuvo al mismo nivel de evidencia como factor de riesgo para el trastorno por consumo de opioides. Para los factores de evidencia de clase III restantes, no se contó con datos de análisis prospectivos (Tabla 2).

Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes

Se evaluaron 22 asociaciones con cualquier trastorno psicótico no orgánico y trastornos del espectro de la esquizofrenia dentro

de este bloque diagnósticos de la CIE-10^{15,33}. Solo 3 asociaciones estuvieron respaldadas por evidencia de clase I (Tabla 2). Todas incluyeron factores de riesgo: estado de alto riesgo clínico de psicosis (con cualquier trastorno psicótico no orgánico, OR=9,32), origen étnico afro-caribeño en Inglaterra (con cualquier trastorno psicótico no orgánico, IRR=4,87), y complicaciones obstétricas (con trastornos del espectro de la esquizofrenia, OR=1,97).

Nueve asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2). Siete implicaron factores de riesgo, a saber, anomalías físicas menores (g de Hedges = 0,92), anhedonia como rasgo (g de Hedges = 0,82), minoría étnica en un área de baja densidad étnica (IRR=3,71), y ser inmigrante de segunda generación (IRR=1,68) con cualquier trastorno psicótico no orgánico; y consumo de cannabis (OR=3,90), eventos estresantes (OR=3,11) y adversidades en la infancia (OR=2,80), con trastornos del espectro de la esquizofrenia. Dos asociaciones implicaron factores protectores: CI premórbido (g de Hedges = -0,42) y capacidad de identificación olfativa (g de Hedges = -0,91) con cualquier trastorno psicótico no orgánico.

Diez asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2). Todas implicaron factores de riesgo: aislamiento social en la infancia, tabaquismo, ser inmigrante norteafricano en Europa, vivir en un entorno urbano, minoría étnica en áreas de densidad étnica alta, ser inmigrante de primera generación, IgG contra *Toxoplasma gondii*, ser zurdo, edad paterna >35 años y nacimiento en el hemisferio norte en temporada de invierno/primavera.

Tabla 2 Evidencia sobre las asociaciones entre factores de riesgo o de protección no puramente genéticos y trastornos mentales

Factor de riesgo o protección	Trastorno mental	Número de estudios individuales (casos)	Fuerza de la asociación, medida	IC del 95%	Clase de evidencia (clase de evidencia prospectiva)	Calidad (AMSTAR)	ORE
Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos							
Diabetes mellitus tipo 2	Demencia vascular	14 (1.396)	2,28, RR	1,94-2,66	I (I)	Alta	2,28
Depresión	Cualquier demencia	33 (25.106)	1,99, RR	1,84-2,16	I (I)	Alta	1,99
Depresión en la vejez	Cualquier demencia	25 (4.957)	1,85, RR	1,67-2,05	I (I)	Media	1,85
Depresión en la vejez	Enfermedad de Alzheimer	16 (3.358)	1,65, RR	1,42-1,92	I (I)	Media	1,65
Baja frecuencia de contactos sociales	Cualquier demencia	8 (1.122)	1,57, RR	1,32-1,85	I (I)	Media	1,57
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad de Alzheimer	21 (3.537)	1,54, RR	1,39-1,72	I (I)	Alta	1,54
Uso de benzodiazepinas*	Cualquier demencia	5 (11.741)	1,49, RR	1,30-1,72	I (I)	Alta	1,49
Depresión	Enfermedad de Alzheimer	25 (5.101)	1,77, RR	1,48-2,13	II (II)	Alta	1,77
Diabetes mellitus tipo 2	Cualquier demencia	22 (15.707)	1,60, RR	1,43-1,79	II (II)	Alta	1,60
Actividad física elevada	Enfermedad de Alzheimer	9 (1.358)	0,62, HR	0,52-0,72	II (II)	Media	0,62
Antecedente de cáncer	Enfermedad de Alzheimer	7 (4.635)	0,62, HR	0,53-0,74	II (II)	Media	0,62
Obesidad a una edad mediana	Cualquier demencia	5 (1.914)	1,91, RR	1,40-2,62	III (NA)	Media	1,91
Bajo nivel educativo	Cualquier demencia	23 (8.739)	1,88, RR	1,51-2,33	III (NA)	Alta	1,88
Bajo nivel educativo	Enfermedad de Alzheimer	16 (2.769)	1,82, RR	1,36-2,43	III (NA)	Alta	1,82
Campos electromagnéticos de baja frecuencia	Enfermedad de Alzheimer	25 (3.238)	1,74, RR	1,37-2,21	III (NA)	Alta	1,74
Exposición a aluminio	Enfermedad de Alzheimer	8 (1.383)	1,72, OR	1,33-2,21	III (NA)	Media	1,72
Depresión en la infancia	Cualquier demencia	9 (3.538)	1,63, RR	1,27-2,11	III (NA)	Alta	1,63
Infección por el virus del herpes	Enfermedad de Alzheimer	33 (1.330)	1,38, OR	1,14-1,65	III (NA)	Media	1,38
Uso de estatinas	Cualquier demencia	12 (37.798)	0,83, RR	0,76-0,91	III (NA)	Alta	0,83
Actividad física elevada	Cualquier demencia	21 (3.845)	0,76, RR	0,66-0,86	III (NA)	Media	0,76
Uso de AINEs	Enfermedad de Alzheimer	16 (53.372)	0,74, RR	0,64-0,86	III (NA)	Alta	0,74
Trastornos mentales y del comportamiento debidos a uso de sustancias psicoactivas							
Tabaquismo	Trastorno por consumo de opioides	10 (2.447)	3,07, OR	2,27-4,14	II (II)	Baja	3,07
Rasgos de personalidad relacionados con impulsividad en adolescentes universitarios	Trastorno relacionado con el alcohol	15 (NA)	0,53, d	0,43-0,64	III (NA)	Media	2,63
TDAH	Trastorno relacionado con el tabaco	4 (NA)	2,36, OR	1,71-3,27	III (NA)	Media	2,36
Rasgos de personalidad relacionados con impulsividad en adolescentes de la comunidad	Trastorno relacionado con el alcohol	9 (NA)	0,45, d	0,33-0,56	III (NA)	Media	2,26
Rasgos de personalidad relacionados con impulsividad en adolescentes escolares	Trastorno relacionado con el alcohol	12 (NA)	0,43, d	0,34-0,52	III (NA)	Media	2,18
Suministro de alcohol por los padres	Trastorno relacionado con el alcohol	8 (NA)	2,00, OR	1,72-2,32	III (NA)	Media	2,00
Hábito de fumar en compañeros	Trastorno relacionado con el tabaco	71 (NA)	1,92, OR	1,76-2,09	III (NA)	Media	1,92
Síntomas externalizantes en adolescentes	Trastorno relacionado con el alcohol	23 (NA)	1,63, OR	1,39-1,90	III (NA)	Media	1,63
Tabaquismo en las películas	Trastorno relacionado con el tabaco	9 (4.398)	1,46, RR	1,23-1,73	III (NA)	Media	1,46
Superviviente de cáncer en la infancia	Trastorno relacionad con el alcohol	3 (1.348)	0,78, OR	0,68-0,88	III (NA)	Media	0,78
Superviviente de cáncer en la infancia	Trastorno relacionado con el tabaco	6 (2.064)	0,54, OR	0,42-0,70	III (NA)	Media	0,54
Reglas paternas sobre el alcohol más estrictas	Trastorno relacionado con el alcohol	2 (NA)	0,41, OR	0,33-0,51	III (NA)	Media	0,41
Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y delirantes							
Estado de alto riesgo clínico de psicosis	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	9 (1.226)	9,32, OR	4,91-17,72	I (I)	Alta	9,32

Tabla 2 (Cont.) Evidencia sobre las asociaciones entre factores de riesgo o de protección no puramente genéticos y trastornos mentales

Factor de riesgo o protección	Trastorno mental	Número de estudios individuales (casos)	Fuerza de la asociación, medida	IC del 95%	Clase de evidencia (clase de evidencia prospectiva)	Calidad (AMSTAR)	ORe
Origen étnico afro-caribeño en Inglaterra	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	9 (3.446)	4,87, IRR	3,96-6,00	I (IV)	Alta	4,87
Complicaciones obstétricas	Trastornos del espectro de la esquizofrenia	18 (1.000)	1,97, OR	1,55-2,50	I (NA)	Baja	1,97
Anomalías físicas leves	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	14 (1.212)	0,92, g	0,61-1,23	II (NA)	Media	5,30
Anhedonia como rasgo	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	44 (1.601)	0,82, g	0,72-0,92	II (NA)	Media	4,41
Consumo de cannabis	Trastornos del espectro de la esquizofrenia	10 (4.036)	3,90, OR	2,84-5,35	II (II)	Alta	3,90
Minoría étnica en área de baja densidad étnica	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	5 (1.328)	3,71, IRR	2,47-5,58	II (IV)	Alta	3,71
Eventos estresantes	Trastornos del espectro de la esquizofrenia	13 (2.218)	3,11, OR	2,31-4,18	II (NA)	Media	3,11
Adversidades en la infancia	Trastornos del espectro de la esquizofrenia	34 (7.738)	2,80, OR	2,34-3,34	II (II)	Media	2,80
Inmigrante de segunda generación	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	26 (28.753)	1,68, IRR	1,42-1,92	II (IV)	Alta	1,68
CI premórbido	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	16 (4.459)	-0,42, g	-0,52 a -0,33	II (IV)	Media	0,47
Capacidad de identificación olfativa	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	55 (1.703)	-0,91, g	-1,05 a -0,78	II (NA)	Alta	0,19
Aislamiento social en la infancia	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	15 (1.810)	0,59, g	0,33-0,85	III (IV)	Alta	2,91
Tabaquismo	Trastorno del espectro de la esquizofrenia	17 (NA)	2,34, OR	1,65-3,33	III (NA)	Alta	2,34
Inmigrante norteafricano en Europa	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	12 (2.577)	2,22, IRR	1,58-3,12	III (IV)	Alta	2,22
Residencia en ámbito urbano	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	8 (45.791)	2,19, OR	1,55-3,09	III (III)	Media	2,19
Minoría étnica en área de alta densidad étnica	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	5 (1.328)	2,11, IRR	1,39-3,20	III (IV)	Alta	2,11
Inmigrante de primera generación	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	42 (25.063)	2,10, IRR	1,72-2,56	III (IV)	Alta	2,10
IgG contra <i>Toxoplasma gondii</i>	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	42 (8.796)	1,82, OR	1,51-2,18	III (IV)	Alta	1,82
Zurdo	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	41 (2.652)	1,58, OR	1,35-1,86	III (NS)	Media	1,58
Edad paterna >35	Trastornos del espectro de la esquizofrenia	10 (NA)	1,28, OR	1,11-1,48	III (NA)	Media	1,28
Nacimiento en el hemisferio norte en temporada de invierno/primavera	Cualquier trastorno psicótico no orgánico	27 (115.010)	1,04, OR	1,02-1,06	III (NA)	Alta	1,04
Trastornos del estado de ánimo (afectivos)							
Viudez	Trastornos depresivos	5 (2.720)	5,59, RR	3,79-8,23	I (I)	Baja	5,59
Disfunción sexual	Trastornos depresivos	6 (5.488)	2,71, OR	1,93-3,79	I (I)	Alta	2,71
Síndrome del intestino irritable	Trastornos bipolares	6 (177.117)	2,48, OR	2,35-2,61	I (NA)	Alta	2,48
Cuatro o cinco factores de riesgo metabólico	Trastornos depresivos	8 (1.191)	2,06, OR	1,59-2,68	I (I)	Baja	2,06
Abuso físico en la infancia	Trastornos depresivos	10 (3.886)	1,98, OR	1,68-2,33	I (I)	Media	1,98

Tabla 2 (Cont.) Evidencia sobre las asociaciones entre factores de riesgo o de protección no puramente genéticos y trastornos mentales

Factor de riesgo o protección	Trastorno mental	Número de estudios individuales (casos)	Fuerza de la asociación, medida	IC del 95%	Clase de evidencia (clase de evidencia prospectiva)	Calidad (AMSTAR)	ORe
Tensión laboral	Trastornos depresivos	7 (1.909)	1,77, OR	1,46-2,13	I (I)	Media	1,77
Obesidad	Trastornos depresivos	8 (7.673)	1,35, OR	1,21-1,50	I (I)	Baja	1,35
Zinc dietético	Trastornos depresivos	8 (3.708)	0,65, RR	0,57-0,75	I (NA)	Media	0,65
Ingesta de té	Trastornos depresivos	13 (4.373)	0,68, RR	0,61-0,77	I (NA)	Media	0,68
Xeroftalmía con síndrome de Sjögren	Trastornos depresivos	7 (3.062)	4,25, OR	2,67-6,76	II (NA)	Baja	4,25
Mala salud física	Trastornos depresivos en la vejez	11 (8.630)	4,08, OR	3,25-5,12	II (NA)	Baja	4,08
Adversidades en la infancia	Trastornos bipolares	13 (1.146)	2,86, OR	2,03-4,04	II (NA)	Alta	2,86
Abuso emocional en la infancia	Trastornos depresivos	8 (4.112)	2,78, OR	1,89-4,09	II (III)	Media	2,78
Enfermedad crónica	Trastornos depresivos en la vejez	10 (9.090)	2,59, OR	1,78-3,76	II (III)	Baja	2,59
Violencia de género contra mujeres	Trastornos depresivos	9 (3.003)	2,57, RR	2,25-2,94	II (NA)	Baja	2,57
Abuso sexual en la infancia	Trastornos depresivos	14 (4.586)	2,42, OR	1,94-3,02	II (II)	Media	2,42
Veterano de la guerra del Golfo	Trastornos depresivos	11 (16.826)	2,37, OR	1,91-2,93	II (NA)	Baja	2,37
Asma	Trastornos depresivos en la infancia	7 (2.828)	2,08, OR	1,56-2,77	II (NA)	Baja	2,08
Tres factores de riesgo metabólico	Trastornos depresivos	8 (3.014)	1,99, OR	1,60-2,48	II (II)	Baja	1,99
Mala visión	Trastornos depresivos en la vejez	12 (11.066)	1,94, OR	1,67-2,25	II (NA)	Media	1,94
Trastornos del sueño	Trastornos depresivos en la vejez	11 (2.610)	1,92, RR	1,59-2,33	II (II)	Alta	1,92
Psoriasis	Trastornos depresivos	9 (86.945)	1,64, OR	1,41-1,90	II (NA)	Media	1,64
Baja escolaridad	Trastornos depresivos en la vejez	24 (16.590)	1,58, OR	1,38-1,82	II (IV)	Baja	1,58
Síndrome metabólico	Trastornos depresivos	27 (20.924)	1,42, OR	1,28-1,57	II (IV)	Media	1,42
Conducta sedentaria	Trastornos depresivos	24 (60.526)	1,25, RR	1,16-1,35	II (NA)	Media	1,25
Negligencia en la infancia	Trastornos depresivos	6 (1.668)	2,75, OR	1,59-4,74	III (NA)	Media	2,75
Insomnio	Trastornos depresivos	21 (NA)	2,60, OR	1,98-3,42	III (NA)	Baja	2,60
Enfermedad pulmonar crónica	Trastornos depresivos	4 (297.031)	2,38, RR	1,47-3,85	III (NA)	Media	2,38
Xeroftalmía sin síndrome de Sjögren	Trastornos depresivos	6 (611.517)	2,24, OR	1,50-3,34	III (NA)	Baja	2,24
Deficiencia de vitamina D	Trastornos depresivos	3 (NA)	2,22, HR	1,42-3,47	III (III)	Alta	2,22
Asma	Trastornos bipolares	4 (50.358)	2,12, OR	1,57-2,87	III (NA)	Media	2,12
Malos tratos en la infancia	Trastornos depresivos en la infancia	5 (1.400)	2,03, OR	1,37-3,01	III (NA)	Alta	2,03
Exposición a acto terrorista	Trastornos depresivos	6 (NA)	2,02, OR	1,38-2,96	III (NA)	Alta	2,02
Diabetes	Trastornos depresivos en la vejez	9 (1.814)	1,88, OR	1,31-2,70	III (NA)	Media	1,88
Cardiopatía	Trastornos depresivo en la vejez	6 (1.911)	1,81, OR	1,41-2,31	III (NA)	Media	1,81
Obesidad	Trastornos bipolares	9 (12.259)	1,77, OR	1,40-2,23	III (NA)	Baja	1,77
Alteraciones en la audición	Trastornos depresivos en la vejez	7 (4.448)	1,71, OR	1,28-2,27	III (NA)	Media	1,71

Tabla 2 (Cont.) Evidencia sobre las asociaciones entre factores de riesgo o de protección no puramente genéticos y trastornos mentales

Factor de riesgo o protección	Trastorno mental	Número de estudios individuales (casos)	Fuerza de la asociación, medida	IC del 95%	Clase de evidencia (clase de evidencia prospectiva)	Calidad (AMSTAR)	ORe
Edad >65	Trastornos depresivos en la vejez	6 (15.017)	1,63, OR	1,24-2,16	III (NA)	Baja	1,63
Vivir solo	Trastornos depresivos en la vejez	16 (10.478)	1,55, OR	1,23-1,95	III (NA)	Baja	1,55
Edad >85	Trastornos depresivos en la vejez	12 (4.559)	1,52, OR	1,20-1,93	III (NA)	Baja	1,52
Dos factores de riesgo metabólicos	Trastornos depresivos	8 (6.691)	1,45, OR	1,17-1,80	III (NA)	Baja	1,45
Bajo peso al nacer (≤ 2.500 g)	Trastornos depresivos	21 (NA)	1,38, OR	1,16-1,65	III (NA)	Baja	1,38
Edad >75	Trastornos depresivos en la vejez	19 (11.219)	1,35, OR	1,17-1,56	III (NA)	Baja	1,35
Diabetes mellitus tipo 2	Trastornos depresivos	11 (37.964)	1,24, OR	1,09-1,40	III (NA)	Media	1,24
Desempleo	Trastornos depresivos	13 (40.679)	1,16, OR	1,09-1,23	III (NA)	Media	1,16
Ingesta de frutas	Trastornos depresivos	8 (NA)	0,85, RR	0,77-0,93	III (NA)	Baja	0,85
Patrones dietéticos tradicionales/saludables	Trastornos depresivos	17 (NA)	0,76, RR	0,68-0,86	III (NA)	Baja	0,76
Ingesta de hierro	Trastornos depresivos	3 (1.045)	0,40, RR	0,24-0,65	III (NA)	Media	0,40
Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos							
Abuso físico en la infancia	Trastorno de ansiedad social	4 (1.191)	2,59, OR	2,17-3,10	I (IV)	Alta	2,59
Antecedente de enfermedad física	TEPT	4 (2.161)	2,29, OR	2,07-2,52	I (NA)	Alta	2,29
Antecedente familiar de trastorno psiquiátrico	TEPT	12 (1.765)	1,80, OR	1,48-2,19	I (NA)	Media	1,80
Ser indígena americano	TEPT	5 (3.214)	1,47, OR	1,28-1,69	I (NA)	Alta	1,47
Exposición acumulada a experiencias potencialmente traumáticas	TEPT	17 (3.094)	5,24, OR	3,54-7,76	II (NA)	Alta	5,24
Gravedad del trauma	TEPT	25 (2.017)	0,66, g	0,44-0,88	II (IV)	Media	3,32
Quedar atrapado en un terremoto	TEPT	1 (2.028)	2,86, OR	2,52-3,25	II (NA)	Alta	2,86
Género femenino	TEPT	112 (9.137)	1,65, OR	1,45-1,87	II (NA)	Media	1,65
Exposición a tortura	TEPT	10 (1.357)	4,46, OR	2,39-8,31	III (NA)	Baja	4,46
Abuso sexual en la infancia	Trastornos de ansiedad social	5 (1.239)	3,18, OR	1,73-5,86	III (IV)	Alta	3,18
Antecedente psiquiátrico personal	TEPT	27 (1.753)	2,45, OR	1,67-3,61	III (IV)	Media	2,45
Sobrepotección del padre	Trastorno obsesivo/compulsivo	6 (716)	0,44, g	0,21-0,68	III (NA)	Alta	2,24
Síndromes conductuales asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos							
Victimización por burlas relacionadas con el aspecto	Cualquier trastorno de la conducta alimentaria	10 (1.341)	2,91, OR	2,05-4,12	II (NA)	Media	2,91
Abuso sexual en la infancia	Bulimia nerviosa	26 (1.103)	2,73, OR	1,96-3,79	II (NA)	Media	2,73
TDAH	Cualquier trastorno de la conducta alimentaria	12 (3.618)	4,24, OR	2,62-6,87	III (NA)	Media	4,24
Abuso físico en la infancia	Trastorno de alimentación por atracón	4 (NA)	3,10, OR	2,48-3,88	III (NA)	Media	3,10
Abuso sexual en la infancia	Trastorno de alimentación por atracón	7 (NA)	2,31, OR	1,66-3,20	III (NA)	Media	2,31
Dieta autoinformada	Bulimia nerviosa	4 (NA)	0,22, r	0,14-0,30	III (NA)	Media	2,26
Insatisfacción corporal	Cualquier trastorno de la conducta alimentaria	11 (NA)	0,14, r	0,11-0,17	III (NA)	Media	1,67
Presión percibida para estar delgado	Cualquier trastorno de la conducta alimentaria	4 (NA)	0,11, r	0,08-0,14	III (NA)	Media	1,51
Afecto negativo	Cualquier trastorno de la conducta alimentaria	11 (NA)	0,09, r	0,06-0,12	III (NA)	Media	1,38
Puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos	Anorexia nerviosa	33 (2.701)	1,32, OR	1,17-1,49	III (NA)	Media	1,32

Tabla 2 (Cont.) Evidencia sobre las asociaciones entre factores de riesgo o de protección no puramente genéticos y trastornos mentales

Factor de riesgo o protección	Trastorno mental	Número de estudios individuales (casos)	Fuerza de la asociación, medida	IC del 95%	Clase de evidencia (clase de evidencia prospectiva)	Calidad (AMSTAR)	ORe
Trastornos de la personalidad y la conducta del adulto							
Abuso emocional en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	27 (3.525)	28,15, OR	17,46-53,68	II (NA)	Media	28,15
Negligencia emocional en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	21 (3.225)	22,86, OR	11,55-45,22	II (NA)	Media	22,86
Adversidades en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	97 (16.098)	14,32, OR	10,80-18,98	II (NA)	Media	14,32
Abuso físico en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	30 (2.869)	9,30, OR	6,57-13,17	II (NA)	Media	9,30
Abuso sexual en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	31 (3.748)	7,95, OR	6,21-10,17	II (NA)	Media	7,95
Negligencia física en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	20 (3.072)	5,73, OR	3,21-10,21	II (NA)	Media	5,73
Retraso mental							
Ninguno de los factores fue apoyado por evidencia de clase I, II o III							
Trastornos del desarrollo psicológico							
Uso materno de ISRS durante el embarazo*	Trastorno del espectro autista	7 (19.670)	1,84, OR	1,60-2,11	I (II)	Media	1,84
Uso materno de antidepresivos antes del embarazo*	Trastorno del espectro autista	7 (22.877)	1,48, RR	1,29-1,71	I (NA)	Media	1,48
Hipertensión crónica materna	Trastorno del espectro autista	4 (22.864)	1,48, OR	1,29-1,70	I (NA)	Media	1,48
Hipertensión gestacional materna	Trastorno del espectro autista	9 (4.334)	1,37, OR	1,21-1,54	I (NA)	Media	1,37
Preeclampsia materna	Trastorno del espectro autista	10 (10.699)	1,32, RR	1,20-1,45	I (NA)	Media	1,32
Edad materna ≥35 años	Trastorno del espectro autista	11 (>1.000)	1,31, RR	1,18-1,45	I (NA)	Baja	1,31
Sobrepeso materno antes y durante el embarazo	Trastorno del espectro autista	5 (7.872)	1,28, RR	1,19-1,36	I (II)	Baja	1,28
Grupo de edad paterna más alta frente a grupo de referencia	Trastorno del espectro autista	20 (2.920)	1,55, OR	1,39-1,73	II (NA)	Media	1,55
Edad paterna >45 años	Trastorno del espectro autista	18 (>1.000)	1,43, OR	1,33-1,53	II (III)	Alta	1,43
Grupo de edad materna más alta frente a grupo de referencia	Trastorno del espectro autista	19 (2.254)	1,42, OR	1,29-1,55	II (IV)	Media	1,42
Edad paterna de 40-45 años	Trastorno del espectro autista	12 (>1.000)	1,37, OR	1,23-1,53	II (IV)	Alta	1,37
Enfermedad autoinmune materna	Trastorno del espectro autista	10 (9.775)	1,37, OR	1,21-1,54	II (NA)	Media	1,37
Mayor edad paterna (por incremento de 10 años)	Trastorno del espectro autista	17 (47.373)	1,21, OR	1,18-1,24	II (NA)	Media	1,21
Uso materno de paracetamol durante el embarazo*	Trastorno del espectro autista	5 (>100)	1,20, RR	1,14-1,26	II (NA)	Media	1,20
Edad materna 30-34 años	Trastorno del espectro autista	8 (>1.000)	1,14, RR	1,09-1,18	II (NA)	Baja	1,14
Discapacidad auditiva	Trastorno del espectro autista	7 (4.370)	14,16, RR	4,53-44,22	III (NA)	Media	14,16
Puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos	Trastorno del espectro autista	6 (3.676)	1,67, OR	1,34 -2,09	III (NA)	Media	1,67
Antecedente familiar de psoriasis	Trastorno del espectro autista	8 (>1.000)	1,59, OR	1,28-1,97	III (NA)	Media	1,59
Antecedente familiar de artritis reumatoide	Trastorno del espectro autista	8 (>1.000)	1,51, OR	1,19-1,91	III (NA)	Media	1,51
Diabetes materna	Trastorno del espectro autista	16 (8.872)	1,49, RR	1,28-1,74	III (NA)	Alta	1,49
Antecedente familiar de diabetes tipo 1	Trastorno del espectro autista	13 (>1.000)	1,49, RR	1,23-1,81	III (NA)	Media	1,49
Infección materna que requiere hospitalización	Trastorno del espectro autista	3 (34.547)	1,30, OR	1,14-1,50	III (NA)	Media	1,30
Antecedente familiar de alguna enfermedad autoinmune	Trastorno del espectro autista	17 (1.894)	1,28, OR	1,12-1,48	III (NA)	Media	1,28
Grupo de referencia frente a grupo de edad paterna más baja	Trastorno del espectro autista	15 (2.295)	1,24, OR	1,12-1,37	III (NA)	Media	1,24

Tabla 2 (Cont.) Evidencia sobre las asociaciones entre factores de riesgo o de protección no puramente genéticos y trastornos mentales

Factor de riesgo o protección	Trastorno mental	Número de estudios individuales (casos)	Fuerza de la asociación, medida	IC del 95%	Clase de evidencia (clase de evidencia prospectiva)	Calidad (AMSTAR)	ORe
Edad materna más alta (por incremento de 10 años)	Trastorno del espectro autista	14 (46.025)	1,18, OR	1,10-1,26	III (NA)	Media	1,18
Edad paterna 35-40 años	Trastorno del espectro autista	16 (>1.000)	1,14, OR	1,08-1,21	III (NA)	Alta	1,14
Trastornos de la conducta y emocionales que suelen aparecer en la infancia y adolescencia							
Obesidad materna antes del embarazo	TDAH	11 (40.880)	1,63, OR	1,49-1,77	I (I)	Baja	1,63
Eccema en la infancia	TDAH	6 (10.636)	1,31, OR	1,20-1,44	I (IV)	Baja	1,31
Trastornos hipertensivos maternos durante el embarazo	TDAH	8 (37.128)	1,29, OR	1,22-1,36	I (NA)	Alta	1,29
Preeclampsia materna	TDAH	6 (>1.000)	1,28, OR	1,21-1,35	I (I)	Alta	1,28
Uso materno de paracetamol durante el embarazo*	TDAH	8 (>1.000)	1,25, RR	1,17-1,34	II (II)	Alta	1,25
Tabaquismo materno durante el embarazo	TDAH	20 (50.044)	1,60, OR	1,45-1,76	II (NA)	Alta	1,60
Asma en la infancia	TDAH	11 (32.539)	1,51, OR	1,40-1,63	II (I)	Alta	1,51
Sobrepeso materno antes y durante el embarazo	TDAH	9 (23.525)	1,28, OR	1,21-1,35	III (NA)	Baja	1,28
Parto prematuro	TDAH	11 (1.542)	1,84, OR	1,36-2,49	III (NA)	Alta	1,84
Estrés materno durante el embarazo	TDAH	8 (25.547)	1,72, OR	1,27-2,34	III (NA)	Alta	1,72
Uso materno de ISRS durante el periodo previo al embarazo*	TDAH	3 (39.097)	1,59, RR	1,23-2,06	III (NA)	Alta	1,59
Uso materno de antidepresivos no ISRS durante el embarazo*	TDAH	6 (23.064)	1,50, RR	1,24-1,82	III (NA)	Alta	1,50
Uso materno de ISRS durante el embarazo*	TDAH	5 (56.502)	1,37, RR	1,16-1,63	III (NA)	Alta	1,37
Niño 4 meses más joven que sus compañeros de la escuela	TDAH	30 (>1.000)	1,36, RR	1,25-1,47	III (NA)	Alta	1,36
Diabetes materna	TDAH	2 (>1.000)	1,36, HR	1,19-1,55	III (NA)	Alta	1,36
Puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos	TDAH	7 (37.414)	1,30, OR	1,11-1,52	III (NA)	Alta	1,30
Alta frecuencia de uso materno de teléfono móvil durante el embarazo	TDAH	5 (6.922)	1,29, OR	1,12-1,48	III (NA)	Baja	1,29
Parto por cesárea	TDAH	14 (92.426)	1,17, OR	1,08-1,26	III (NA)	Alta	1,17
Presentación de nalgas/transversa	TDAH	5 (29.051)	1,14, OR	1,06-1,22	III (NA)	Alta	1,14

AMSTAR, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas); OR, odds ratio; RR, cociente de riesgo; IRR, cociente de tasa de incidencia; HR, hazard ratio; eOR, OR equivalente; NA, no disponible; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TEPT, trastorno de estrés postraumático; AINE, antiinflamatorio no esteroideo; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; *documentado o posible confusión por indicación.

Para la evidencia de clase I, el análisis prospectivo de factores de riesgo mostró que solo el estado de alto riesgo clínico para la psicosis mantuvo el mismo nivel de evidencia, mientras que el origen étnico afro-caribeño en Inglaterra disminuyó a evidencia de clase IV, y para las complicaciones obstétricas no estaba disponible el nivel de evidencia. En el caso de la evidencia de clase II, el análisis prospectivo de factores de riesgo mostró que el consumo de cannabis y las adversidades en la infancia se mantuvieron en el mismo nivel de evidencia, mientras que la minoría étnica en área de densidad étnica baja y ser inmigrante de segunda generación se redujeron a evidencia de clase IV. Un

factor de protección con evidencia de clase II, el CI premórbido, también disminuyó a evidencia de clase IV. Para los factores de clase II restantes, no estaba disponible el nivel de evidencia en los estudios prospectivos.

Para los factores de riesgo con evidencia de clase III, el análisis prospectivo mostró que solo vivir en un entorno urbano se mantenía en el mismo nivel de evidencia, mientras que el aislamiento social en la infancia, ser inmigrante norteafricano en Europa, pertenecer a una minoría étnica en área de alta densidad étnica, ser inmigrante de primera generación y la IgG contra *Toxoplasma gondii*, disminuyeron a evidencia de clase IV. Los factores restantes disminuyeron

a un nivel de no significancia o no estaba disponible el nivel de evidencia (Tabla 2).

Trastornos del estado de ánimo (afectivos)

Se evaluaron 48 asociaciones con trastorno depresivo o bipolar dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10^{32,34}. Nueve asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase I (Tabla 2). De estas, 6 fueron factores de riesgo para trastornos depresivos: viudez (RR=5,59), disfunción sexual (OR=2,71), cuatro o cinco factores de riesgo metabólico (OR=2,06), maltrato físico en la infancia (OR=1,98), tensión laboral (OR=1,77) y obesidad (OR=1,35). Uno fue un factor de riesgo para el trastorno bipolar: síndrome del intestino irritable (OR=2,48). Dos fueron factores de protección para los trastornos depresivos: zinc dietético (RR=0,65) e ingesta de té (RR=0,68).

Dieciséis asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2). Estas incluyeron 9 factores de riesgo para trastornos depresivos: xeroftalmía con síndrome de Sjögren (OR=4,25), abuso emocional en la infancia (OR=2,78), violencia de género contra las mujeres (RR=2,57), abuso sexual en la infancia (OR=2,42), ser veterano de la guerra del Golfo (OR=2,37), tres factores de riesgo metabólico (OR=1,99), psoriasis (OR=1,64), síndrome metabólico (OR=1,42) y comportamiento sedentario (RR=1,25). Hubo 5 factores de riesgo para trastornos depresivos en la vejez: mala salud física (OR=4,08), enfermedad crónica (OR=2,59), mala visión (OR=1,94), alteraciones del sueño (RR=1,92) y baja escolaridad (OR=1,58). Hubo un factor de riesgo para trastornos depresivos en la infancia: asma (OR=2,08). Hubo un factor de riesgo para el trastorno bipolar: adversidades en la infancia (OR=2,86).

Veintitrés asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2). Estas incluyeron 10 factores de riesgo para trastornos depresivos: negligencia en la infancia, insomnio, enfermedad pulmonar crónica, xeroftalmía sin síndrome de Sjögren, deficiencia de vitamina D, exposición a actos terroristas, dos factores de riesgo metabólico, bajo peso al nacer (≤ 2500 g), diabetes mellitus tipo 2 y desempleo. Hubo un factor de riesgo para trastornos depresivos en la infancia (malos tratos) y 7 factores de riesgo para trastornos depresivos en la vejez (diabetes, cardiopatía, discapacidad auditiva, edad >65 años, vivir solo, edad >85 años y edad >75 años). Hubo dos factores de riesgo para el trastorno bipolar: asma y obesidad. También hubo 3 factores de protección para los trastornos depresivos: ingesta de frutas, dieta alimenticia tradicional/sana e ingesta de hierro.

En cuanto a la evidencia de clase I, el análisis prospectivo mostró que 6 factores de riesgo para trastornos depresivos –viudez, disfunción sexual, cuatro o cinco factores de riesgo metabólico, abuso físico en la infancia, tensión laboral y obesidad– se mantuvieron en el mismo nivel de evidencia, mientras que la ingesta dietética de zinc y té, así como el síndrome del intestino irritable, que se asoció con el trastorno bipolar, fueron degradados a un nivel no significativo, o no estaba disponible el nivel de evidencia. Para la evidencia de clase II, el análisis prospectivo mostró que 2 factores de riesgo para trastornos depresivos (abuso sexual en la infancia y 3 factores de riesgo metabólico), y un factor de riesgo para trastornos depresivos en la vejez (alteraciones del sueño) se mantuvieron en el mismo nivel de evidencia. Dos factores de riesgo de clase II para trastornos depresivos (abuso emocional en la infancia y síndrome metabólico) y 2 factores de riesgo para trastornos

depresivos en la vejez (enfermedad crónica y baja escolaridad) fueron degradados a evidencia de clase III o IV. Para los factores de clase II restantes, no se contó con el nivel de evidencia en los estudios prospectivos. En cuanto a la evidencia de clase III, el análisis prospectivo mostró que un factor de riesgo para trastornos depresivos (deficiencia de vitamina D) se mantuvo en el mismo nivel de evidencia, mientras que todos los demás factores fueron degradados al nivel no significativo o no se contó con el nivel de evidencia (Tabla 2).

Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos

Doce asociaciones en 3 trastornos mentales –trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático (TEPT)– fueron evaluados dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10^{6,36}. Cuatro asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase I (Tabla 2). Estas implicaron un factor de riesgo para trastorno de ansiedad social, a saber, abuso físico en la infancia (OR=2,59); y 3 factores de riesgo para TEPT: antecedente de enfermedad física (OR=2,29), antecedente familiar de trastorno psiquiátrico (OR=1,80) y ser indígena americano (OR=1,47).

Cuatro asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2). Todas estas implicaron factores de riesgo para TEPT: exposición acumulada a experiencias potencialmente traumáticas (OR=5,24), gravedad del trauma (g de Hedges = 0,66), quedar atrapado en un terremoto (OR=2,86) y género femenino (OR=1,65).

Cuatro asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2), que implicaron 2 factores de riesgo para TEPT (exposición a tortura y antecedente psiquiátrico personal); un factor de riesgo para el trastorno de ansiedad social (abuso sexual en la infancia); y un factor de riesgo para el trastorno obsesivo-compulsivo (sobrepotección del padre).

Para la evidencia de clase I, el análisis prospectivo mostró que ningún factor conservó su clase de evidencia. El abuso físico en la infancia, como factor de riesgo para el trastorno de ansiedad social, fue degradado a evidencia de clase IV, mientras que los otros factores fueron degradados a un nivel no significativo o no fueron computables o no estuvieron disponibles. Para la evidencia de clase II, el análisis prospectivo mostró que la gravedad del trauma como factor de riesgo para TEPT se redujo a evidencia de clase IV. Para la evidencia de clase III, el análisis prospectivo mostró que el antecedente psiquiátrico personal como factor de riesgo para TEPT, y el abuso sexual en la infancia como factor de riesgo para el trastorno de ansiedad social, fueron degradados a evidencia de clase IV. Para los factores restantes con evidencia de clase II y III, no se contó con datos de análisis prospectivos (Tabla 2).

Síndromes conductuales asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos

Diez asociaciones con trastornos de la conducta alimentaria (cualquier trastorno de la conducta alimentaria, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa, trastorno por atracón) fueron evaluadas dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10⁴⁰. Ninguna de las asociaciones estuvo respaldada por evidencia de clase I. Dos asociaciones

estuvieron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2), implicando 2 factores de riesgo: victimización por burlas relacionadas con el aspecto (con cualquier trastorno de la conducta alimentaria, OR=2,91), y abuso sexual en la infancia (con bulimia nerviosa, OR=2,73).

Ocho asociaciones fueron apoyadas por evidencia de clase III (Tabla 2), que incluían TDAH, abuso físico y sexual en la infancia, dieta autoinformada, insatisfacción corporal, presión percibida para estar delgado, afecto negativo y puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos.

No se dispuso de datos de análisis prospectivos para ninguno de los factores (Tabla 2).

Trastornos de la personalidad y del comportamiento en el adulto

Seis asociaciones con el trastorno límite de la personalidad fueron evaluadas dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10⁴². Todas las asociaciones estuvieron respaldadas por evidencia de clase II, que implicaron abuso emocional (OR=28,15), físico (OR=9,30) y sexual (OR=7,95); negligencia emocional (OR=22,86) y física (OR=5,73); y adversidades en la infancia (OR=14,32) (Tabla 2).

El nivel de evidencia en estudios prospectivos no estaba disponible.

Retraso mental

No se identificaron factores de riesgo de clase I-III para el retraso mental.

Trastornos del desarrollo psicológico

Dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10, se evaluaron 26 asociaciones con el trastorno del espectro autista³⁵. Siete asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase I (Tabla 2). Estas implicaron 7 factores de riesgo: uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) por la madre durante el embarazo (OR=1,84; factor de confusión por indicación como trastornos mentales maternos subyacentes), uso materno de antidepresivos antes del embarazo (RR=1,48, factor de confusión por indicación como se señaló anteriormente), hipertensión crónica materna (OR=1,48), hipertensión gestacional materna (OR=1,37), preeclampsia materna (RR=1,32), edad materna ≥ 35 años (RR=1,31) y sobrepeso materno antes/durante el embarazo (RR=1,28).

Ocho asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2) y todas implicaron factores de riesgo. Estas fueron: grupo de edad paterna más alta vs. grupo de referencia (OR=1,55), edad paterna >45 años (OR=1,43), grupo de edad materna más alta vs. grupo de referencia (OR=1,42), edad paterna de 40-45 años (OR=1,37), enfermedad autoinmune materna (OR=1,37), mayor edad paterna por incremento de 10 años (OR=1,21), uso de materno de paracetamol durante el embarazo (RR=1,20, probablemente factor de confusión por indicación como comorbilidades maternas que implicaron inflamación o infección) y edad materna de 30-34 años (RR=1,14).

Once asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2), y todas implicaron factores de riesgo: discapacidad audi-

tiva, puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos, antecedente familiar de psoriasis, antecedente familiar de artritis reumatoide, diabetes materna, antecedente familiar de diabetes tipo 1, infección materna que requiere hospitalización, antecedente familiar de alguna enfermedad autoinmune, grupo de referencia vs. grupo de edad paterna más baja, mayor edad materna por incremento de 10 años y edad paterna de 35-40 años.

Para la evidencia de clase I, el análisis prospectivo mostró que ninguno de los factores de riesgo se mantuvo al mismo nivel. El uso materno de ISRS durante el embarazo (confusión por indicación) y el sobrepeso materno antes y durante el embarazo fueron rebajados a evidencia de clase II, mientras que todos los demás factores de clase I fueron rebajados a niveles no significativos o no se contó con evidencia prospectiva. Para la evidencia de clase II, el análisis prospectivo mostró que ninguno de los factores mantuvo el mismo nivel de evidencia. La edad paterna >45 años, el grupo de edad materna más alto frente al grupo de referencia, y la edad paterna de 40-45 años fueron rebajados a evidencia de clase III o IV. Para los factores con evidencia de clase II restantes y todos los factores con evidencia de clase III, no se dispuso de datos de análisis prospectivos (Tabla 2).

Trastornos conductuales y emocionales que suelen aparecer en la infancia y adolescencia

Se evaluaron 19 asociaciones con TDAH dentro de este bloque diagnóstico de la CIE-10³⁷. Cinco asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase I (Tabla 2), y todas incluyeron factores de riesgo: obesidad materna antes del embarazo (OR=1,63), eccema en la infancia (OR=1,31), trastornos hipertensivos maternos durante el embarazo (OR=1,29), preeclampsia materna (OR=1,28), y uso materno de paracetamol durante el embarazo (OR=1,25, probablemente confusión por indicación).

Tres asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase II (Tabla 2), implicando 3 factores de riesgo: tabaquismo materno durante el embarazo (OR=1,60), asma en la infancia (OR=1,51), y sobrepeso materno antes/durante el embarazo (OR=1,28).

Once asociaciones fueron respaldadas por evidencia de clase III (Tabla 2), todas ellas relacionadas con factores de riesgo: parto prematuro, estrés materno durante el embarazo, uso materno de ISRS durante el periodo previo al embarazo, uso materno de antidepresivos no ISRS durante el embarazo, uso materno de ISRS durante el embarazo (confusión por indicación para todas las exposiciones a antidepresivos), niño 4 meses más joven que sus compañeros de la escuela, diabetes materna, puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos, alta frecuencia de uso materno de teléfono móvil durante el embarazo, parto por cesárea y presentación de nalgas o transversa.

Para la evidencia de clase I, el análisis prospectivo mostró que la obesidad materna previa al embarazo y el uso materno de paracetamol durante el embarazo (probablemente confusión por indicación) se mantuvieron en el mismo nivel de evidencia, mientras que el eccema en la infancia fue degradado a evidencia de clase IV, y no hubo datos prospectivos para los factores restantes. Para la evidencia de clase II, el análisis prospectivo mostró que el tabaquismo materno durante el embarazo se mantuvo en el mismo nivel de evidencia, mientras que el sobrepeso materno antes y durante el embarazo fue actualizado a factor de nivel de clase I (no hubo más efectos de estudios pequeños). Para los factores con evidencia de clase II y clase III restantes, no se contó con datos de análisis prospectivos (Tabla 2).

Evaluación de la calidad

Según la evaluación de AMSTAR, 58 asociaciones (32,9%) cumplieron el nivel de alta calidad, 86 (48,9%) fueron de calidad media, y 32 (18,2%) fueron de baja calidad (Tabla 2).

Evidencia para factores de riesgo/protección transdiagnósticos

Dieciocho factores de riesgo tuvieron una definición consistente en las revisiones globales y se asociaron con diferentes trastornos mentales, lo que permitió agruparlos y evaluar su transdiagnóstico contra los criterios TRANSD (Tabla 3).

El abuso sexual en la infancia cumplió los criterios transdiagnósticos TRANSD en por lo menos cinco trastornos mentales: trastorno límite de la personalidad⁴², bulimia nerviosa⁴⁰, trastorno por atracón⁴⁰, trastornos depresivos³⁴ y trastorno de ansiedad social³⁶ (evidencia de clase II; OR=3,92).

El abuso físico en la infancia cumplió los criterios transdiagnósticos TRANSD en por lo menos cuatro trastornos mentales: trastornos depresivos³⁴, trastorno de ansiedad social³⁶, trastorno límite de la personalidad⁴² y trastorno por atracón⁴⁰ (evidencia de clase II; OR=4,82).

Las adversidades en la infancia se asociaron con un mínimo de tres trastornos mentales: trastorno límite de la personalidad⁴², trastornos bipolares³² y trastornos del espectro de la esquizofrenia³³ (evidencia de clase II; OR=13,83). Sin embargo, los trastornos bipolares no cumplieron el criterio T del modelo TRANSD, pues no se reconoció el patrón oro de CIE/DSM³².

La puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos cumplió con los criterios transdiagnósticos TRANSD para tres trastornos mentales: trastorno del espectro autista³⁵, anorexia nerviosa⁴⁰ y TDAH³⁷ (evidencia de clase III; OR=1,27).

La diabetes mellitus tipo 2 se asoció con enfermedad de Alzheimer²⁷, demencia vascular²⁷ y trastornos depresivos³⁴ (evidencia de clase II; OR=1,53); y la obesidad se asoció con trastornos depresivos³⁴, trastornos bipolares³² y cualquier tipo de demencia²⁷ (evidencia de clase II; OR=1,58). Sin embargo, no cumplieron el criterio T de TRANSD^{27,32,34}.

El asma se asoció con trastornos depresivos en la infancia³⁴, trastornos bipolares³² y TDAH³⁷ (evidencia de clase II; OR=1,79). Sin embargo, los trastornos bipolares no cumplieron el criterio T del modelo TRANSD³². Otros factores de riesgo diversos se asociaron con un mínimo de dos trastornos mentales, como se muestra en la Tabla 3.

Cuando la clase de evidencia transdiagnóstica se restringió a análisis prospectivos, la puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos se mantuvo en la clase III, mientras que la diabetes mellitus tipo 2 se degradó de clase II a clase III. No se contó con datos prospectivos para los factores transdiagnósticos restantes asociados con un mínimo de tres trastornos mentales.

Evidencia para factores que tienen asociaciones tanto de riesgo como de protección con varios trastornos mentales

No se encontraron factores que tuvieran asociaciones tanto de riesgo como de protección con diversos trastornos mentales. Solo hubo operacionalizaciones recíprocas del mismo factor que mos-

traban efectos protectores o de aumento del riesgo (por ejemplo, actividad física elevada vs. comportamiento sedentario, o suministro de alcohol por parte de los padres vs. normas más estrictas sobre el alcohol).

DISCUSIÓN

Este es el mayor atlas sistemático de riesgo de trastornos mentales basado en la evidencia disponible. Su principal fortaleza es la evaluación rigurosa de la credibilidad de la evidencia, que es esencial para superar varios tipos de sesgos en una investigación etiopatológica. Además, hemos adoptado un enfoque de vida útil que abarca desde el periodo pre/perinatal hasta la infancia, la edad adulta y la vejez.

Un primer hallazgo general es que 176 asociaciones entre factores de riesgo/protección y trastornos mentales cumplieron los criterios para la evidencia de clase I-III. Estas asociaciones reflejaron estudios observacionales a gran escala realizados en todo el mundo y, por consiguiente, representan firmas de riesgo consolidadas para los trastornos mentales y contra la crisis de replicación⁴³ y el pesimismo científico en psiquiatría.

Al mismo tiempo, es fundamental reconocer que la asociación no es necesariamente causalidad. En particular, la causalidad inversa puede confundir la investigación etiopatológica⁴⁴. En consecuencia, evaluar la temporalidad entre las exposiciones y el resultado es uno de los criterios centrales de Bradford Hill que puede considerarse al lidiar con la difícil cuestión de la causalidad frente a la asociación simple^{45,46}. Este sesgo potencial fue controlado en los análisis de sensibilidad. Además, algunos factores fueron excluidos debido a sesgos de supervivencia (es decir, antecedente de cáncer²⁷). Otros fueron excluidos debido a la confusión por la indicación, según se documentó en revisiones globales y metaanálisis previos^{21,47} (es decir, uso materno de ISRS antes y durante el embarazo^{35,37}, uso materno de antidepresivos antes del embarazo³⁵, uso materno de antidepresivos no ISRS durante el embarazo³⁷) o fueron reconocidos como probables (uso de benzodiazepinas²⁷, uso materno de paracetamol durante el embarazo^{35,37}). Observamos que 26 asociaciones, relacionadas con 20 factores de riesgo y un factor de protección, mantuvieron una credibilidad convincente o muy sugestiva de la evidencia (es decir, clase I o II) en los análisis prospectivos. La aportación de un conocimiento tan sólido es fundamental para permitir una caracterización más detallada de los trastornos mentales que supere las limitaciones diagnósticas actuales⁴⁸⁻⁵⁰, y un requisito previo para las estrategias preventivas y de intervención precoz basadas en la evidencia^{51,52}, pues la mayor parte de los factores de riesgo identificados son, al menos en teoría, modificables.

Específicamente, hemos observado que la diabetes mellitus tipo 2, la depresión y la baja frecuencia de contactos sociales se asocian sistemáticamente con demencia. Estas exposiciones deben evaluarse de manera sistemática en las personas mayores y podrían considerarse parte de estrategias de tratamiento refinadas en las primeras fases de la demencia. Al mismo tiempo, nuestro hallazgo del papel protector del ejercicio de alta intensidad es consistente con la evidencia metaanalítica de que este ejercicio mejora algunos resultados de la demencia, como el rendimiento motor y el funcionamiento diario⁵³.

Más allá de la demencia, la alteración de la salud física surgió como un conglomerado central global, de tal forma que 3 o 4-5 factores de riesgo metabólicos y la obesidad se asociaron con trastor-

Tabla 3 Evidencia para factores de riesgo transdiagnósticos

Factor	Trastornos mentales	Clase de evidencia transdiagnóstica (clase de evidencia prospectiva)	Odds ratio transdiagnóstico (IC del 95%)	Número de estudios individuales (casos)	Cumplimiento o no de criterios TRANSD
Abuso sexual en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	II (NA)	3,92 (3,33-4,61)	83 (>10.676)	Sí
	Bulimia nerviosa				
	Trastorno de alimentación por atracón				
	Trastornos depresivos				
Abuso físico en la infancia	Trastorno de ansiedad social	II (NA)	4,82 (3,92-5,91)	48 (>7.946)	Sí
	Trastornos depresivos				
	Trastorno de ansiedad social				
	Trastorno límite de la personalidad				
Adversidades en la infancia	Trastorno de alimentación por atracón	II (NA)	13,83 (10,49-18,23)	144 (24.982)	Sí (solo para dos trastornos)
	Trastorno límite de la personalidad				
	Trastornos bipolares				
	Trastornos del espectro de la esquizofrenia				
Puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos	Trastorno del espectro autista	III (III)	1,27 (1,11-1,46)	46 (43.791)	Sí
	Anorexia nerviosa				
	TDAH				
Diabetes mellitus tipo 2	Enfermedad de Alzheimer	II (III)	1,53 (1,39-1,69)	46 (42.897)	No
	Demencia vascular				
	Trastornos depresivos				
Obesidad	Trastornos depresivos	II (NA)	1,58 (1,40-1,79)	22 (21.846)	No
	Trastornos bipolares				
	Cualquier demencia				
Asma	Trastornos depresivos en la infancia	II (NA)	1,79 (1,62-1,97)	22 (85.725)	Sí (solo para dos trastornos)
	Trastornos bipolares				
	TDAH				
Baja escolaridad	Trastornos depresivos en la vejez	II (NA)	1,68 (1,46-1,93)	40 (19.359)	No
	Enfermedad de Alzheimer				
TDAH	Cualquier Trastorno de la conducta alimentaria	III (NA)	3,58 (2,50-5,14)	16 (>3.618)	Sí
	Trastorno relacionado con el tabaco				
Tabaquismo	Trastorno por uso de opioides	II (II)	2,61 (2,04-3,33)	27 (>2.447)	No
	Trastornos del espectro de la esquizofrenia				
Abuso emocional en la infancia	Trastorno límite de la personalidad	II (NA)	15,22 (10,02-23,10)	35 (7.637)	Sí
	Trastornos depresivos				
Discapacidad auditiva	Trastorno del espectro autista	III (NA)	4,98 (2,17-11,45)	14 (8.818)	No
	Trastornos depresivos en la vejez				
Preeclampsia materna	Trastorno del espectro autista	I (II)	1,29 (1,22-1,36)	16 (>11.699)	Sí
	TDAH				
Uso materno de paracetamol durante el embarazo*	Trastorno del espectro autista	II (II)	1,23 (1,17-1,28)	13 (>2.000)	Sí
	TDAH				
Uso materno de ISRS durante el embarazo*	Trastorno del espectro autista	I (II)	1,62 (1,44-1,82)	12 (76.112)	Sí
	TDAH				

Tabla 3 (Cont.) Evidencia para factores de riesgo transdiagnósticos

Factor	Trastornos mentales	Clase de evidencia transdiagnóstica (clase de evidencia prospectiva)	Odds ratio transdiagnóstico (IC del 95%)	Número de estudios individuales (casos)	Cumplimiento o no de criterios TRANSD
Sobrepeso materno antes y durante el embarazo	Trastorno del espectro autista TDAH	I (I)	1,26 (1,22-1,30)	14 (31.397)	No
Diabetes materna	Trastorno del espectro autista TDAH	III (III)	1,44 (1,27-1,65)	18 (>9.872)	No
Superviviente de cáncer en la infancia	Trastorno relacionado con el tabaco Trastorno relacionado con el alcohol	III (NA)	0,61 (0,50-0,75)	9 (3.412)	No

TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; NA, no disponible; *documentado o posible confusión por indicación.

nos depresivos; el sobrepeso materno antes y durante el embarazo con el trastorno del espectro autista, y el sobrepeso o la obesidad de la madre antes y durante el embarazo con TDAH. Estos hallazgos reflejan la estrecha interacción entre factores ambientales y el desarrollo temprano del cerebro, así como la estrecha interconexión de los dominios mentales y físicos⁵⁴. Esto último tiene el potencial de compensar el numerador de esfuerzos y costes para la intervención preventiva y temprana por un denominador de múltiples criterios de valoración de enfermedades mentales y físicas. Se recomienda la actividad física⁵⁵ para mejorar los resultados en varios trastornos mentales, como los trastornos relacionados con el consumo de sustancias⁵⁶, y también está indicada para proteger la salud física de personas con trastornos mentales⁵⁷. El campo emergente de la psiquiatría del estilo de vida recomienda la actividad física junto con otros “factores relativos al estilo de vida”, incluso más allá de las poblaciones clínicas, como una herramienta universal para las estrategias de salud pública⁵⁸.

Un dominio de riesgo relacionado apunta al posible impacto de la reducción del tabaquismo⁴¹ o del tabaquismo materno durante el embarazo³⁷ para prevenir el trastorno por consumo de opioides y el TDAH, respectivamente; asimismo, la reducción del consumo de cannabis³³ surge como un enfoque general accesible para prevenir la psicosis⁵⁹. Se dispone de intervenciones eficaces de salud pública (por ejemplo, intervenciones en farmacias comunitarias⁶⁰), psicoeducación⁶¹ e intervenciones farmacológicas (por ejemplo, vareniclina⁶²⁻⁶⁴) para reducir el tabaquismo, pero aún no se han consolidado intervenciones para reducir el tabaquismo materno⁶⁵ o el consumo de cannabis^{66,67}.

Otro grupo incluye factores de riesgo relacionados con factores ambientales estresantes, de tal forma que las adversidades en la infancia se asocian con psicosis; y la viudez, el abuso físico o sexual en la infancia y la tensión laboral con los trastornos depresivos. Se ha sugerido que las experiencias traumáticas tempranas se asocian con un estado proinflamatorio en la edad adulta, y los perfiles inflamatorios específicos dependen del tipo de trauma⁶⁸. Lamentablemente, la evidencia actual es insuficiente para recomendar intervenciones específicas que prevengan las experiencias traumáticas tempranas⁶⁹. La investigación futura debe priorizar las acciones a nivel de población sobre los determinantes sociales de la salud mental (dominios demográficos, económicos, vecinales, eventos ambientales, sociales y culturales) para sustituir los ciclos negativos de pobreza, abuso, violencia, degradación ambiental y alto estrés personal con ciclos virtuosos de salud mental, bienestar y desarrollo sostenible^{52,70}.

Otro hallazgo importante es que el factor de riesgo de nivel I más potente que sobrevivió a los análisis prospectivos fue el estado de alto riesgo clínico para la psicosis^{15,71}, que tuvo un ORe de aproximadamente 9. Sin embargo, este estado puede conceptualizarse mejor como un marcador de riesgo, porque representa el resultado de diferentes factores de riesgo que interactúan^{72,73} y que se acumulan durante la fase de reclutamiento⁷⁴ de estos individuos. El estado de alto riesgo clínico para psicosis también es el ejemplo prototípico de las condiciones precedentes⁷⁵, para las que los límites con el inicio del trastorno en sí pueden volverse borrosos⁷⁶⁻⁷⁹.

Según las pautas metodológicas, los OR superiores a 4,72 deben considerarse grandes (asumiendo una tasa de prevalencia de trastornos mentales en los no expuestos que fluctúa de 1% a 5%)⁸⁰. La gran mayoría de los factores de clase I-III identificados (independientemente de los análisis prospectivos de sensibilidad) solo tuvieron una magnitud de efecto de pequeña a mediana, con algunas excepciones principalmente relacionadas con el trauma en la infancia. Este hallazgo indica que los futuros estudios etiopatológicos deben alejarse de los análisis univariados para aumentar más bien la predicción del riesgo poligénico mediante mediciones multivariadas de exposiciones ambientales en los mismos individuos.

De hecho, los trastornos mentales muestran equifinalidad (múltiples factores pueden dar lugar al mismo trastorno) y multifinalidad (el mismo factor etiológico puede dar lugar a diferentes trastornos mentales). Por ejemplo, los estudios recientes de asociación del genoma completo, de variante en el número de copias y secuenciación del exoma, han detectado loci de riesgo genético compartido entre esquizofrenia, trastorno bipolar y autismo, lo que indica una vulnerabilidad genética amplia a los trastornos mentales (es decir, pleiotropía genética)^{81,82}. Por otra parte, los enfoques transdiagnósticos recientes en psiquiatría han explorado la multifinalidad de las exposiciones ambientales. Sin embargo, hasta el momento, los enfoques transdiagnósticos se han visto limitados por varias desventajas metodológicas, que principalmente implican inexactitudes en los informes⁸³.

Nuestro enfoque de combinar una clasificación sólida de evidencia con las recomendaciones TRANSD³⁰ ha abordado estos sesgos para ofrecer evidencia transdiagnóstica sólida en la medida en que los datos estaban disponibles. Como se muestra en la Tabla 3, no pudimos identificar un factor transdiagnóstico universal que pudiera explicar la mayoría de los trastornos mentales (como el marcador del factor “p” para la psicopatología general⁸³). Este hallazgo está respaldado por la falta de evidencia convincente que apoye la existencia de un biomarcador verdaderamente transdiag-

nóstico⁸⁴. Sin embargo, es importante reconocer que la investigación etiopatológica transdiagnóstica todavía es un campo emergente y que solo en unos pocos estudios observacionales se han realizado mediciones multivariantes que agrupan (transdiagnóstico) y separan (específicos) factores de riesgo/protección entre las dimensiones diagnósticas⁸⁵. Los factores identificados en la Tabla 3 podrían representar la serie inicial de exposiciones a evaluar para diferentes trastornos mentales o fenotipos intermedios (por ejemplo, los propuestos por los Criterios de Dominios de Investigación⁸⁶).

Notablemente, alrededor de un tercio de los factores de clase I-II enumerados en la Tabla 2 y la gran mayoría de los factores transdiagnósticos citados en la Tabla 3 repercuten en el neurodesarrollo temprano. Este hallazgo confirma que el intervalo máximo de oportunidad para descubrir y abordar terapéuticamente los factores de riesgo o protección transdiagnósticos es durante las fases más tempranas del neurodesarrollo, cuando son máximas las probabilidades de influir en la evolución de múltiples trastornos. Desde el punto de vista conceptual, estos resultados corroboran la naturaleza esencial del neurodesarrollo de muchos trastornos mentales y sugieren que la psiquiatría pre/perinatal debería convertirse en un foco principal de la futura investigación clínica aplicada y la psiquiatría preventiva.

Los factores genéticos se pueden medir *en masa* con gran precisión, basándose en la variación en nucleótidos individuales específicos en posiciones exactas en el genoma y, por tanto, se definen de manera inequívoca en todas las edades para todos los individuos y en todos los estudios. En cambio, las mediciones masivas de múltiples factores ambientales (o epigenéticos) representan un desafío.

En primer lugar, los factores ambientales plantean obstáculos logísticos, pues su evaluación puede llevar mucho tiempo y dar lugar a la falta de datos. Los últimos avances en tecnologías digitales (por ejemplo, historias clínicas electrónicas, apps para móviles)^{87,88} y los modelos de pruebas secuenciales⁸⁹, así como la reciente disponibilidad de puntuaciones de riesgo poliambiental (por ejemplo, puntuación de riesgo múltiple para psicosis^{87,90} o exposoma⁹¹), pueden permitir el registro de exposiciones múltiples en los mismos individuos en un enfoque de fenotipado profundo y en el curso del tiempo.

En segundo lugar, la diferenciación entre factores genéticos y ambientales bien definidos en varias circunstancias puede ser falsa. Por ejemplo, el antecedente familiar de trastornos mentales y la posición socioeconómica comprenden un componente genético y ambiental⁹⁰, la disposición genética para el TDAH aumenta el riesgo de exposición a entornos adversos⁹², y las puntuaciones de riesgo poligénico para la psicosis repercuten en determinados rasgos de la conducta y exposiciones al riesgo⁹³. Los factores epigenéticos, en la encrucijada entre genes y medio ambiente⁹⁴, añaden otro nivel de complejidad. Un enfoque pragmático podría ser definir los factores ambientales como factores no puramente genéticos, de acuerdo con el presente estudio.

En tercer lugar, aunque sin duda algunos factores de riesgo están claramente operativos (por ejemplo, puntuación de Apgar <7 a los 5 minutos y bajo peso al nacer ≤2.500 g), muchos otros (por ejemplo, eventos estresantes, adversidades en la infancia) no lo son. Específicamente, algunos de ellos están definidos de manera imprecisa, se evalúan a través de diferentes instrumentos o incluyen especificadores contextuales. Por ejemplo, los eventos estresantes pueden verificarse a través de múltiples instrumentos psicométricos, que por lo general encajan en dos categorías: listas de verificación (por ejemplo, la Lista de Verificación de Eventos

Vitales) y entrevistas semiestructuradas (por ejemplo, el Programa de Eventos y Dificultades de la Vida)⁹⁵. Aunque la combinación de estos instrumentos diferentes es legítima dentro de enfoques metaanalíticos, su intercambiabilidad empírica para uso futuro en investigación o en contextos clínicos sigue siendo cuestionable. De manera similar, si bien encontramos que la edad paterna avanzada se ha asociado con autismo, algunas asociaciones han definido este factor comparando el grupo de edad paterna máxima frente a un grupo de referencia⁹⁶. Curiosamente, los propios autores reconocieron que, puesto que los grupos de referencia eran heterogéneos, fue “imposible definir un rango de edad específico como grupo de referencia”⁹⁶. Dado que se utiliza un grupo de referencia poco claro para este factor, no es verdaderamente mensurable.

La advertencia asociada es que el uso de operacionalizaciones flexibles de factores inflará inevitablemente su inespecificidad de asociación con los trastornos mentales y, por tanto, dará lugar a una transdiagnosticidad artificial observada en diferentes dimensiones. Por ejemplo, las experiencias psicóticas⁹⁷ medidas a través de cuestionarios autoadministrados⁹⁸ son relativamente frecuentes a nivel de la población (prevalencia de cerca del 8% en adultos jóvenes⁹⁹) pero poco predictivas de la aparición de psicosis (riesgo de psicosis: 0,5-1% por año⁹⁹). Estas manifestaciones no pueden combinarse con el estado clínico de alto riesgo de psicosis, que requiere la detección por un profesional clínico experimentado y capacitado¹⁰⁰, no es común en la población general (solo 0,3% de los individuos¹⁰¹) y es altamente predictiva de la aparición de psicosis (riesgo de psicosis: 20% a 2 años^{71,102}). La trivialización del significado contextual de los fenómenos complejos y su operacionalización puede dar lugar a inespecificidad, desencadenando ilusiones de continuidad y fenómenos transdiagnósticos¹⁰³.

En un mismo sentido, otros factores pueden requerir especificadores temporales (por ejemplo, infancia, edad media, vejez) o contextuales (origen étnico afro-caribeño en Inglaterra o indígenas americanos), ya que su validez puede depender de su momento de acción o de diferentes escenarios culturales. También observamos que algunos factores pueden estar influidos por cambios en el entorno contextual (por ejemplo, exposición acumulada a experiencias potencialmente traumáticas), lo que puede repercutir en su durabilidad en el tiempo. Otra limitación metodológica importante es que existen varios marcadores de riesgo falsos (más allá del estado de alto riesgo clínico para psicosis). Por ejemplo, algunas experiencias incluidas entre las “adversidades de la infancia”, como el acoso, pueden ser un marcador de vulnerabilidad temprana en contextos sociales¹⁰⁴.

La carencia de medidas de evaluación estandarizadas para registrar de manera fiable exposiciones ambientales puede impedir su uso en contextos de investigación y clínicos. En consecuencia, es probable que se logre un avance significativo en el conocimiento mediante un esfuerzo de armonización de colaboración global para estandarizar la medición multimodal (por ejemplo, psicopatológica, neurobiológica, neurocognitiva) de estas exposiciones, así como un apoyo específico de los financiadores para lograr estos objetivos. El conjunto de exposiciones proporcionadas en la Tabla 2 puede representar el punto de partida para los esfuerzos internacionales emergentes promovidos por financiadores de la investigación, como la Junta de Gobierno de Medidas Comunes en Ciencias de la Salud Mental¹⁰⁵, que tiene como objetivo impulsar la adopción de instrumentos armonizados de recogida de datos que sean transferibles a diversas ubicaciones y áreas de investigación en salud mental, considerando aspectos de diversidad, inclusividad, adecuación cultural y geográfica.

La principal limitación del presente estudio es que debido a que no pueden descartarse los factores de confusión (por ejemplo, por indicación, como se resaltó anteriormente^{21,47}) en los resultados de estudios observacionales, no es posible establecer la causalidad de las asociaciones. Se necesitan métodos epidemiológicos más sólidos para controlar los factores de confusión e identificar mejor los factores de riesgo causales de los principales trastornos mentales que mejorarían la precisión y generalización de la evidencia actual¹⁰⁶. No obstante, nuestros hallazgos representan una agenda importante para la investigación experimental que puede hacer esto, incluidos los ensayos de intervención para tratamientos y prevención. En segundo lugar, los factores de riesgo observados en su mayor parte se han medido en análisis univariados que no pueden controlar su interrelación. En tercer lugar, se han notificado inadecuadamente correlaciones e interacciones gen-ambiente. En cuarto lugar, solo pudimos identificar un pequeño número de factores protectores (solo un 9% de los 176 factores analizados), probablemente porque la investigación actual se ha centrado en las enfermedades, y solo en tiempos más recientes se han investigado factores de resiliencia y los buenos resultados relacionadas con una buena salud mental^{107,108}.

Por último, el enfoque de revisión global favorece la selección de factores más común y fácilmente estudiados, que tienen más probabilidades de ser objeto de metaanálisis. Sin embargo, aunque ciertos factores de riesgo o protección emergentes pueden no tener el correspondiente metaanálisis elegible para ser incluido en una revisión global, esta posibilidad es poco probable, pues en la actualidad se están realizando metaanálisis frecuentemente. En cualquier caso, para la mayoría de estos factores emergentes, es improbable que el grado actual de evidencia sea notable, dados los escasos datos. Además, el objetivo principal del presente estudio fue proporcionar una clasificación basada en la evidencia del conocimiento existente, en contraposición a la evaluación de factores emergentes que puedan consolidarse en investigaciones futuras. No obstante, el rápido progreso en la metainvestigación etiopatológica en este campo requerirá actualizaciones periódicas del conocimiento a través de revisiones globales, que podrían aprovechar el marco metodológico validado en el estudio actual.

En conclusión, el atlas basado en la evidencia de factores clave de riesgo y protección identificados en el presente estudio proporciona a profesionales clínicos e investigadores con una referencia sólida para avanzar en la investigación etiopatológica y expandir las estrategias de intervención temprana y preventivas para los trastornos mentales.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- Pepper EJ, Pathmanathan S, McIlrae S et al. Associations between risk factors for schizophrenia and concordance in four monozygotic twin samples. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:503-10.
- Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;164:331-43.
- 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.
- Tortella-Feliu M, Fullana MA, Perez-Vigil A et al. Risk factors for post-traumatic stress disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;107:154-65.
- McGuffin P, Katz R, Watkins S et al. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:129-36.
- Wray NR, Lin T, Austin J et al. From basic science to clinical application of polygenic risk scores: a primer. *JAMA Psychiatry* 2021;78:101-09.
- The Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia. *medRxiv* 2020;20192922.
- Marsman A, Pries LK, Ten Have M et al. Do current measures of polygenic risk for mental disorders contribute to population variance in mental health? *Schizophr Bull* 2020;46:1353-362.
- Uher R, Zwickler A. Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness. *World Psychiatry* 2017;16:121-9.
- Moe RH, Haavardsholm EA, Christie A et al. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for hip osteoarthritis: an umbrella review of high-quality systematic reviews. *Phys Ther* 2007;87:1716-27.
- Fusar-Poli P, Radua J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health* 2018;21:95-100.
- Ioannidis JP. Integration of evidence from multiple meta-analyses: a primer on umbrella reviews, treatment networks and multiple treatments meta-analyses. *CMAJ* 2009;181:488-93.
- Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018;17:49-66.
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:132-40.
- Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: an umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;23:1-9.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E et al. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler* 2020;26:397-404.
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;14:263-73.
- Dragioti E, Solmi M, Favaro A et al. Association of antidepressant use with adverse health outcomes: a systematic umbrella review. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1241-55.
- Fusar-Poli P, Hijazi Z, Stahl D et al. The science of prognosis in psychiatry: a review. *JAMA Psychiatry* 2018;75:1289-97.
- Mentis AA, Dardiotis E, Efthymiou V et al. Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews. *BMC Med* 2021;19:6.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264-9.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction -GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I et al. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406-18.
- Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by indication in clinical research. *JAMA* 2016;316:1818-9.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
- Fusar-Poli P. TRANSD recommendations: improving transdiagnostic research in psychiatry. *World Psychiatry* 2019;18:361-2.
- Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
- Bortolato B, Kohler CA, Evangelou E et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017;19:84-96.

33. Belbasis L, Kohler CA, Stefanis N et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137:88-97.
34. Kohler CA, Evangelou E, Stubbs B et al. Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *J Psychiatr Res* 2018;103:189-207.
35. Kim JY, Son MJ, Son CY et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. *Lancet Psychiatry* 2019;6:590-600.
36. Fullana MA, Tortella-Feliu M, Fernandez de la Cruz L et al. Risk and protective factors for anxiety and obsessive-compulsive disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Psychol Med* 2020;50:1300-15.
37. Kim JH, Kim JY, Lee J et al. Environmental risk factors, protective factors, and peripheral biomarkers for ADHD: an umbrella review. *Lancet Psychiatry* 2020;7:955-70.
38. Solmi M, Civardi S, Corti R et al. Risk and protective factors for alcohol and tobacco related disorders: an umbrella review of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2020;121:20-8.
39. Solmi M, Dragioti E, Arango C et al. Risk and protective factors for mental disorders with onset in childhood/adolescence: an umbrella review of published meta-analyses of observational longitudinal studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;120:565-73.
40. Solmi M, Radua J, Stubbs B et al. Risk factors for eating disorders: an umbrella review of published meta-analyses. *Braz J Psychiatry (in press)*.
41. Solmi M, Dragioti E, Croatto G et al. Risk and protective factors for cannabis, cocaine, and opioid use disorders: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;126:243-51.
42. Solmi M, Dragioti E, Croatto G et al. Risk and protective factors for personality disorders: an umbrella review of published meta-analyses of case-control and cohort studies. Submitted for publication.
43. Salazar de Pablo G, Studerus E, Vaquerizo-Serrano J et al. Implementing precision psychiatry: a systematic review of individualized prediction models for clinical practice. *Schizophr Bull* 2021;47:284-97.
44. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
45. Hofer M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. *Emerg Themes Epidemiol* 2005;2:11.
46. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between "environment and disease". *Bull World Health Organ* 2005;83:792-5.
47. Halvorsen A, Hesel B, Ostergaard SD et al. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2019;139:493-507.
48. 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.
49. 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;19:269-3.
50. Reynolds CF 3rd. Optimizing personalized management of depression: the importance of real-world contexts and the need for a new convergence paradigm in mental health. *World Psychiatry* 2020;19:266-8.
51. Leavell H, Clark E. Preventive medicine for the doctor in his community: an epidemiologic approach, 1st ed. New York: McGraw-Hill, 1958.
52. Arango C, Diaz-Caneja CM, McGorry PD et al. Preventive strategies for mental health. *Lancet Psychiatry* 2018;5:591-604.
53. Yeh SW, Lin LF, Chen HC et al. High-intensity functional exercise in older adults with dementia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2021;35:169-81.
54. Vancampfort D, Firth J, Schuch FB et al. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 2017;16:308-15.
55. Stubbs B, Vancampfort D, Hallgren M et al. EPA guidance on physical activity as a treatment for severe mental illness: a meta-review of the evidence and position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the International Organization of Physical Therapists in Mental Health (IOPTMH). *Eur Psychiatry* 2018;54:124-44.
56. Ashdown-Franks G, Firth J, Carney R et al. Exercise as medicine for mental and substance use disorders: a meta-review of the benefits for neuropsychiatric and cognitive outcomes. *Sports Med* 2020;50:151-70.
57. 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.
58. 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.
59. Di Forti M, Marconi A, Carra E et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2015;2:233-8.
60. Brown TJ, Todd A, O'Malley C et al. Community pharmacy-delivered interventions for public health priorities: a systematic review of interventions for alcohol reduction, smoking cessation and weight management, including meta-analysis for smoking cessation. *BMJ Open* 2016;6:e009828.
61. Wray JM, Funderburk JS, Acker JD et al. A meta-analysis of brief tobacco interventions for use in integrated primary care. *Nicotine Tob Res* 2018;20:1418-26.
62. Pearsall R, Smith DJ, Geddes JR. Pharmacological and behavioural interventions to promote smoking cessation in adults with schizophrenia and bipolar disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2019;9:e027389.
63. Siskind DJ, Wu BT, Wong TT et al. Pharmacological interventions for smoking cessation among people with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:762-74.
64. Peckham E, Brabyn S, Cook L et al. Smoking cessation in severe mental ill health: what works? An updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:252.
65. Claire R, Chamberlain C, Davey MA et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD010078.
66. Coronado-Montoya S, Morissette F, Abdel-Baki A et al. Preventive interventions targeting cannabis use and related harms in people with psychosis: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* (in press).
67. O'Connor E, Thomas R, Senger CA et al. Interventions to prevent illicit and nonmedical drug use in children, adolescents, and young adults: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020;323:2067-79.
68. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha. *Mol Psychiatry* 2016;21:642-9.
69. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH et al. Interventions to prevent child maltreatment: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:2122-8.
70. Lund C, Brooke-Sumner C, Baingana F et al. Social determinants of mental disorders and the sustainable development goals: a systematic review of reviews. *Lancet Psychiatry* 2018;5:357-69.
71. 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.
72. Fusar-Poli P, Tantardini M, De Simone S et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. *Eur Psychiatry* 2017;40:65-75.
73. Oliver D, Reilly T, Baccaredda Boy O et al. What causes the onset of psychosis in individuals at clinical high risk? A meta-analysis of risk and protective factors. *Schizophr Bull* 2020;46:110-20.
74. Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-43.
75. Salazar de Pablo G, Catalan A, Fusar-Poli P. Clinical validity of DSM-5 attenuated psychosis syndrome: advances in diagnosis, prognosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2020;77:311-20.
76. Fusar-Poli P, De Micheli A, Chalambrides M, et al. Unmet needs for treatment in 102 individuals with brief and limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS): implications for current clinical recommendations. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;29:e67.
77. Fusar-Poli P, Cappucciati M, De Micheli A et al. Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophr Bull* 2017;43:48-56.
78. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Bonoldi I et al. Prognosis of brief psychotic episodes: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:211-20.
79. Fusar-Poli P, Salazar De Pablo G, Rajkumar R et al. Diagnosis, prognosis and treatment of brief psychotic episodes: a review and research agenda. *Lancet Psychiatry* (in press).
80. Chen H, Cohen P, Chen S. How big is a big odds ratio? interpreting the magnitudes of odds ratios in epidemiological studies. *Commun Stat-Simul C* 2010;39:860-4.
81. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of schizophrenia: overview of methods, findings and limitations. *Front Hum Neurosci* 2017;11:322.

82. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-9.
83. Caspi A, Houts RM, Belsky DW et al. The p factor: one general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clin Psychol Sci* 2014;2:119-37.
84. Carvalho AF, Solmi M, Sanches M et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry* 2020;10:152.
85. Hartman CA. The important gain is that we are lumpers and splitters now; it is the splitting that needs our hard work. *World Psychiatry* 2021;20:72-3.
86. Sanislow CA. RDoC at 10: changing the discourse for psychopathology. *World Psychiatry* 2020;19:311-2.
87. Oliver D, Spada G, Englund A et al. Real-world digital implementation of the Psychosis Polyrisk Score (PPS): a pilot feasibility study. *Schizophr Res* 2020;226:176-83.
88. Hickie IB. The role of new technologies in monitoring the evolution of psychopathology and providing measurement-based care in young people. *World Psychiatry* 2020;19:38-9.
89. Schmidt A, Cappucciati M, Radua J et al. Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 2017;43:375-88.
90. Oliver D, Radua J, Reichenberg A et al. Psychosis Polyrisk Score (PPS) for the detection of individuals at-risk and the prediction of their outcomes. *Front Psychiatry* 2019;10:174.
91. Pries LK, Erzin G, van Os J et al. Predictive performance of exposome score for schizophrenia in the general population. *Schizophr Bull* 2021;47:277-83.
92. Zwicker A, MacKenzie LE, Drobinin V et al. Neurodevelopmental and genetic determinants of exposure to adversity among youth at risk for mental illness. *J Child Psychol Psychiatry* 2020;61:536-44.
93. Socrates A, Maxwell J, Glanville KP et al. Investigating the effects of genetic risk of schizophrenia on behavioural traits. *NPJ Schizophr* 2021;7:2.
94. Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders – a review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin Psychol Rev* 2020;77:101830.
95. Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S et al. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:740-7.
96. Wu S, Wu F, Ding Y et al. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:29-41.
97. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 2016;15:118-24.
98. Karcher NR, Barch DM, Avenevoli S et al. Assessment of the Prodromal Questionnaire-Brief Child Version for measurement of self-reported psychoticlike experiences in childhood. *JAMA Psychiatry* 2018;75:853-61.
99. Sullivan SA, Kounali D, Cannon M et al. A population-based cohort study examining the incidence and impact of psychotic experiences from childhood to adulthood, and prediction of psychotic disorder. *Am J Psychiatry* 2020;177:308-17.
100. 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.
101. Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S et al. Prevalence and clinical significance of DSM-5-attenuated psychosis syndrome in adolescents and young adults in the general population: the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) study. *Schizophr Bull* 2014;40:1499-508.
102. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll C et al. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis and intervention. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
103. Parnas J, Henriksen MG. Epistemological error and the illusion of phenomenological continuity. *World Psychiatry* 2016;15:126-7.
104. Varese F, Smeets F, Drukker M et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull* 2012;38:661-71.
105. International Alliance of Mental Health Research Funders. Driving the adoption of shared measures. <https://www.iamhrf.org/projects>.
106. Firth J, Wootton RE, Carvalho AF. Toward preventive psychiatry: the role of advanced epidemiological methods. *Am J Psychiatry* 2020;177:888-90.
107. Salazar de Pablo G, De Micheli A, Nieman DH et al. Universal and selective interventions to promote good mental health in young people: systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;41:28-39.
108. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, De Micheli A et al. What is good mental health? A scoping review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;31:33-46.

DOI:10.1002/wps.20894

Victimización en personas con problemas graves de salud mental: la necesidad de mejorar la calidad de la investigación, la estratificación del riesgo y las medidas preventivas

Las investigaciones realizadas en las últimas décadas han informado tasas elevadas de victimización en personas con problemas graves de salud mental¹, y esto se considera cada vez más como un resultado adverso clave que hay que prevenir. Las consecuencias pueden ser directas: más comúnmente, empeoramiento de los trastornos psiquiátricos por los efectos del trauma, pero también morbilidades de salud física e incluso muerte. Las consecuencias indirectas pueden ser alteraciones en la atención, interrupciones en el apoyo y las redes sociales, y el consumo nocivo de drogas y alcohol para lidiar con los efectos físicos y psíquicos de la victimización.

Sin embargo, pese a la importancia del problema, los diseños de investigación hasta ahora han tenido limitaciones importantes. En muchos estudios se han utilizado diseños transversales, en que se pide a las personas con trastornos psiquiátricos o sin ellos que informen de sus antecedentes de victimización. Este enfoque puede ser informativo, pero probablemente sobreestime la asociación con trastornos psiquiátricos, pues las personas que no se sienten bien tienen más probabilidades de atribuir sus problemas actuales a causas externas. Lo que es más importante, estos estudios no pueden abordar la causalidad inversa: que la victimización ha dado lugar a problemas de salud mental graves en lugar de lo contrario. Esta información sigue siendo útil para estimar las necesidades, pero no para comprender los vínculos causales, que son necesarios para la prevención.

Estos diseños son particularmente problemáticos cuando se comparan las tasas de victimización con otros resultados adversos, como la perpetración de violencia, ya que los umbrales y escalas de tiempo para estos resultados pueden ser diferentes. La afirmación comúnmente repetida de que los pacientes psiquiátricos tienen diez veces más probabilidades de ser víctimas de delitos que la población general, y que esta tasa es más alta que la tasa de perpetración, se basa en investigaciones con estos diseños subóptimos.

Más informativos son los estudios de cohortes, que pueden explicar la sincronización de la victimización y los trastornos de salud mental. Las cohortes de nacimiento en el Reino Unido² y Nueva Zelanda³ han informado que los siguientes factores aumentan el riesgo de victimización: género masculino, dificultades económicas autodenunciadas (pero no otros marcadores más objetivos del estatus socioeconómico) y dependencia concomitante de alcohol y cannabis. Se pueden tener en cuenta factores de confusión, pero solo aquellos que se miden, y se miden con precisión. Por consiguiente, los factores de confusión residual son una amenaza para la validez de estos estudios.

Una forma de abordar tales factores de confusión residuales es utilizar controles genéticamente informados, como los hermanos. Con los controles biológicos de hermanos completos, se tienen en cuenta la mitad de los genes que cosegregan gran parte del entorno temprano, lo que la mayoría de estudios observacionales no captan. Hermanos con y sin trastornos de salud mental pueden ser objeto de seguimiento para determinar los resultados de la victimización y, después del ajuste con respecto a edad y el uso de controles de

hermanos del mismo sexo, los estudios pueden descartar varias hipótesis alternativas y proporcionar evidencia más sólida para que las asociaciones sean consistentes con una inferencia causal.

En uno de esos estudios que utilizó registros suecos se analizaron más de 250.000 pacientes con diagnóstico de trastornos psiquiátricos y se los comparó con casi 195.000 de sus hermanos completos sin trastornos psiquiátricos⁴. Se observó que los que tienen diagnósticos psiquiátricos tenían aproximadamente tres veces más probabilidades que sus hermanos de ser víctimas de violencia, y hubo un incremento de cuatro veces en la perpetración de violencia en los pacientes psiquiátricos.

Otra cohorte genéticamente informativa es el estudio gemelar E-Risk, que reveló que las medidas de victimización hasta los 18 años de edad eran al menos moderadamente heredables (>30%) y se correlacionaban con otros rasgos heredables, incluido menor autocontrol y habilidades cognitivas, trastorno de la conducta en la infancia, abuso de sustancias y antecedente familiar de enfermedades mentales y conductas antisociales⁵. Estos hallazgos subrayan la importancia de tener en cuenta factores de confusión genéticos no medidos en los estudios sobre el riesgo de victimización.

En el estudio sueco antes señalado⁴, el riesgo de victimización se triplicó en hermanos con trastorno bipolar y se duplicó en los que tenían depresión en comparación con hermanos sin problemas de salud mental. Inesperadamente, no aumentó el riesgo en hermanos con trastornos del espectro de la esquizofrenia en comparación con sus hermanos no afectados, lo que puede explicarse por el hecho de que las personas con dichos trastornos están más aisladas socialmente y tienen menos oportunidades de ser victimizadas que otras.

Otra investigación nacional que utilizó un diseño novedoso, en el que los individuos actuaban como sus propios controles (“dentro del individuo”), reveló que la victimización violenta era el factor desencadenante más sólido para la perpetración violenta en los trastornos psicóticos⁶. Por consiguiente, se debe considerar la posibilidad de brindar apoyo psicosocial durante al menos una semana después de cualquier victimización, para minimizar el riesgo de un ciclo de violencia.

¿Qué significan estos hallazgos para los psiquiatras, otros profesionales y servicios de salud mental? En primer lugar, hay una superposición considerable entre la perpetración de violencia y la victimización. Es probable que cualquier mejora conduzca a reducciones en estos resultados y también pueda reducir el suicidio y la mortalidad prematura. En segundo lugar, el diseño de la investigación es de vital importancia en esta área, ya que los efectos de los estudios pequeños se han visto magnificados por una medición deficiente en trabajos anteriores. En tercer lugar, la prevención requerirá dos componentes: mejor estratificación del riesgo e intervenciones eficaces.

Es necesaria la estratificación del riesgo para determinar quién puede beneficiarse de intervenciones adicionales dirigidas a la prevención, que probablemente requerirán muchos recursos y serán complejas. Las críticas a la evaluación de riesgos rara vez tienen en cuenta las implicaciones del mundo real: los servicios psiquiá-

tricos se deben estratificar para asignar recursos de manera eficaz, transparente y coherente, y no pueden proporcionar intervenciones de referencia a todas las personas con problemas de salud mental.

La mayoría de los profesionales clínicos no pueden sopesar más de unos pocos factores de riesgo simultáneamente y es muy poco probable que entiendan sus interacciones. Cuando se alcanzan cinco o más factores de riesgo, la evaluación se beneficiará de algoritmos simples para respaldar, más que reemplazar, la toma de decisiones clínicas. Las herramientas online simples y escalables con valores predictivos negativos altos pueden excluir de manera útil a las personas de bajo riesgo para preservar recursos⁷.

Pero la evaluación del riesgo basada en la evidencia solo mejorará los resultados si está vinculada a intervenciones, y si son efectivas. Una incertidumbre clave es si el tratamiento de los síntomas de la enfermedad mental evitará los resultados de la victimización. Existe alguna evidencia que sugiere que los síntomas depresivos pueden predecir la victimización⁸, pero esta investigación debe replicarse.

Sigue siendo infrecuente la investigación sobre intervenciones específicas destinadas a reducir el riesgo de victimización en personas con trastornos mentales, pues la victimización se ha visto tradicionalmente como un factor de riesgo más que como una consecuencia de la enfermedad mental. Un cambio significativo sería considerar la inclusión de la victimización como un resultado en los ensayos de tratamiento de salud mental, particularmente aquellos que dan seguimiento a las personas más allá de unas pocas semanas. Mejorar el acceso al tratamiento por el consumo de sustancias concomitantes es una consideración normativa importante, ya que las investigaciones han demostrado claramente que esta comorbilidad explica una gran parte del riesgo elevado de victimización en personas con enfermedades mentales⁴.

Demandas por negligencia en psiquiatría: estrategias para reducir el riesgo

Las demandas por negligencia médica ofrecen a los pacientes que han sufrido daños como resultado de la negligencia de médicos, hospitales y otros profesionales sanitarios, la oportunidad de obtener una indemnización económica. La negligencia en los casos de malpraxis se define como el incumplimiento de un estándar de atención aceptado; es decir, en una formulación común, no comportarse como lo haría un médico razonable en una circunstancia similar¹.

En Estados Unidos y muchos otros países, las demandas por negligencia se litigan en los tribunales civiles, y en los pacientes-demandantes recae la carga de probar que sus cuidadores actuaron de forma negligente. En los últimos años se ha observado un interés creciente en identificar alternativas a este proceso costoso, estresante y dilatado en el tiempo, como el sistema neozelandés de indemnización sin culpa por errores médicos que ofrece un modelo muy diferente para compensar a los pacientes por los daños que sufren².

Aunque poco más del 7% de los médicos en Estados Unidos han recibido una demanda por negligencia cada año, esto varía desde casi un 20% en especialidades de alto riesgo (por ejemplo, neurocirugía, cirugía torácica-cardiovascular) hasta cerca de un 2,6% en psiquiatría³. A pesar de que los psiquiatras figuren entre los especialistas médicos en Estados Unidos con menos probabilidades de ser demandados, al igual que otros médicos, en los últimos años han experimentado un aumento sustancial en las demandas por negligencia³.

Un mayor contacto con amigos y familiares puede actuar como factor de protección contra el riesgo de victimización, y las medidas de apoyo para promover esto pueden mejorarse en todos los servicios de salud mental. Sin embargo, es importante asegurarse de que tales interacciones no conduzcan realmente a una mayor exposición a entornos propiciadores de comportamientos delictivos⁹. Por último, los estudios clínicos y genéticamente informados a gran escala, preferiblemente vinculados con datos de registro e historias clínicas electrónicas, pueden aclarar los mecanismos etiológicos específicos involucrados, y dar lugar a ensayos de intervenciones dirigidas a estos mecanismos.

Seena Fazel¹, Amir Sariaslan²

¹Department of Psychiatry, University of Oxford, Warneford Hospital, Oxford, UK; ²Social and Public Policy Unit, Faculty of Social Sciences, University of Helsinki, Helsinki, Finland

1. Maniglio R. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:180-91.
2. Hart C, De Vet R, Moran P et al. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:1581-90.
3. Silver E, Arseneault L, Langley J et al. *Am J Public Health* 2005;95:2015-21.
4. Sariaslan A, Arseneault L, Larsson H et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:359-67.
5. Beckley AL, Caspi A, Arseneault L et al. *J Dev Life Course Criminol* 2018; 4:24-49.
6. Sariaslan A, Lichtenstein P, Larsson H et al. *JAMA Psychiatry* 2016;73:796-803.
7. Fazel S, Wolf A, Larsson H et al. *Lancet Psychiatry* 2017;4:461-8.
8. Bhavsar V, Hatch SL, Dean K et al. *Eur Psychiatry* 2020;63:e51.
9. Swartz MS, Bhattacharya S. *World Psychiatry* 2017;16:26-7.

DOI:10.1002/wps.20908

(Fazel S, Sariaslan A. Victimization in people with severe mental health problems: the need to improve research quality, risk stratification and preventive measures. World Psychiatry 2021;20:437-438)

Una pequeña proporción de médicos tienen demandas recurrentes y el 1% de los médicos representan un tercio de las demandas pagadas por negligencia. El riesgo de demandas recurrentes es más bajo entre los psiquiatras⁴. Los psiquiatras, al igual que otros médicos, generalmente están obligados por la ley estatal a tener un monto mínimo de seguro de malpraxis, que cubre el coste de la defensa ante una demanda y, si es necesario, la compensación a un paciente dañado.

Los datos sobre las bases para las demandas de malpraxis en psiquiatría no son recogidos de manera sistemática, pero las demandas más exitosas parecen implicar lesiones físicas como resultado de la conducta del paciente (p. ej., conducta suicida o agresiva que da lugar a daño al paciente o a un tercero) o acciones o inacciones del psiquiatra que resultan en daño físico (p. ej., fracaso en el seguimiento de los efectos secundarios de la medicación que ocasionan daño orgánico-sistémico persistente). Las demandas basadas en presunta negligencia en psicoterapia son mucho más difíciles de demostrar y, a menos que impliquen violaciones de límites por parte del psiquiatra —como actividad sexual con el paciente— es poco probable que tengan éxito.

Los costes por negligencia en Estados Unidos, incluidos los costes de acuerdos, juicios, defensa legal y prácticas médicas defensivas destinadas a reducir el riesgo de demandas por negligencia, se han calculado en más de 55.600 millones de dólares al año⁵.

Aunque este coste representa solo una pequeña fracción del gasto en atención médica, es significativamente más elevado que en otros países. Los médicos ganan la mayoría de aproximadamente el 10% de los casos que pasan a juicio⁴. Sin embargo, dado que un juicio no está exento de costo, y dado el riesgo de perder incluso un caso sólido, las aseguradoras de malpraxis a menudo optan por establecer acuerdos con los demandantes antes del juicio, razonando que el coste de un acuerdo moderado puede ser inferior a los costes financieros de defender el caso. El coste de los casos de negligencia y la carga asociada de prácticas médicas defensivas han resultado en una serie de esfuerzos para reducir la frecuencia de las demandas.

Los legisladores estatales en Estados Unidos han seguido diversos enfoques para reducir las demandas por negligencia, incluida la eliminación de daños punitivos, la reducción del período posterior a una lesión durante el cual se pueden presentar demandas (“estatutos de limitaciones”) y la limitación de los honorarios que pueden recibir los abogados en tales casos. Las leyes más eficaces establecen límites a los daños no económicos que los pacientes lesionados pueden recuperar, p. ej., compensación por dolor y sufrimiento⁶. El impacto variable de estos cambios en la ley ha motivado a las asociaciones médicas y los sistemas de salud a experimentar con estrategias ajenas al sistema legal que pudieran reducir el riesgo de responsabilidad.

Las asociaciones médicas, como la American Psychiatric Association, han elaborado pautas prácticas, en parte como medio de reducir la exposición de los profesionales clínicos a la responsabilidad. Las pautas prácticas intentan definir los parámetros dentro de los cuales puede tener lugar la atención clínica apropiada, con base en la evidencia derivada de la literatura médica relevante. A menudo están redactadas de tal forma que proporcionan flexibilidad a los profesionales clínicos, señalando típicamente una variedad de estrategias aceptables para cualquier situación clínica. El cumplimiento de una pauta práctica generalmente aceptada por lo general constituirá una defensa ante las demandas por negligencia al ofrecer pruebas de que el médico demandado ha cumplido con un estándar de atención profesional. Por otra parte, el incumplimiento de una guía práctica no necesariamente demuestra negligencia; el médico puede cuestionar las pautas por sí mismo o tratar de demostrar que su comportamiento se encuentra dentro de los parámetros de elección razonable del médico. Como en muchas tentativas para reducir las demandas por negligencia, ha sido difícil demostrar que las pautas prácticas hayan sido eficaces para este propósito, aun cuando se han hecho esfuerzos sistemáticos para fomentar su uso⁷.

Un segundo esfuerzo innovador para reducir las demandas por negligencia se ejemplifica en la estrategia adoptada por el Sistema de Salud de la Universidad de Michigan⁸. Cuando errores médicos resultan en daños a un paciente, el sistema recomienda la disculpa inmediata por parte de los médicos involucrados y el ofrecimiento

de un pago que suele ser muy inferior a lo que podría otorgar un tribunal. La evaluación del programa demostró que reducía el número de demandas legales, con menos costes de responsabilidad y menos tiempo para la resolución de casos. Su éxito tal vez esté basado, al menos en parte, en el deseo de muchos pacientes lesionados de una explicación de lo que salió mal y una disculpa por los errores que se cometieron. Sin embargo, las leyes de disculpa pueden tener efectos paradójicos. Un estudio reciente demostró que aumentaban el riesgo de demandas por negligencia contra los médicos que no realizan intervenciones quirúrgicas, sin afectar el riesgo de responsabilidad de los cirujanos⁹. El efecto puede derivar del mayor conocimiento de los pacientes de que se cometió un error, lo que aumenta la motivación para buscar una compensación.

Dada la eficacia incierta de los esfuerzos legales y sistémicos para reducir la probabilidad de que un médico esté sujeto a una demanda por negligencia, las mejores medidas preventivas pueden estar en manos de los profesionales individuales. El hecho de que los psiquiatras figuren entre los médicos menos demandados, probablemente se debe, al menos en parte, a las relaciones más profundas y empáticas que tienden a tener con los pacientes. Los pacientes que creen que sus psiquiatras verdaderamente se preocupan por su bienestar tienen menos probabilidades de demandar, aun cuando algo salga mal. Además de mantener una relación médico-paciente afectuosa, otros pilares de la prevención son la búsqueda de consulta frente a una situación clínica difícil y documentar la justificación de las decisiones de tratamiento en el expediente del paciente, lo que incluye explicaciones de posibles opciones de tratamiento que no fueron seleccionadas¹. En general, hacer lo mejor para el paciente sigue siendo el camino más seguro para reducir el riesgo de demandas por negligencia.

Paul S. Appelbaum

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

1. Gutheil TG, Appelbaum PS. Clinical handbook of psychiatry and the law, 5th ed. Philadelphia: Lippincott/Williams & Wilkins, 2020.
2. Bismark M, Paterson R. Health Aff 2006;25:278-83.
3. Jena AB, Seabury S, Lakdawalla D et al. N Engl J Med 2011;365:629-36.
4. Studdert DM, Bismark MM, Mello MM et al. N Engl J Med 2016;374:354-62.
5. Mello MM, Chandra A, Gawande AA et al. Health Aff 2010;29:1569-77.
6. Viscusi W. Denver Law Rev 2019;96:775-92.
7. Mello MM. Univ PA Law Rev 2001;149:645-710.
8. Kachalia A, Kaufman SR, Boothman R et al. Ann Intern Med 2010;153:213-21.
9. McMichael BJ, Van Horn R et al. Stanford Law Rev 2019;71:341-410.

DOI:10.1002/wps.20907

(Appelbaum PS. *Malpractice claims in psychiatry: approaches to reducing risk. World Psychiatry* 2021;20:438-439)

La distinción crítica entre pensamientos suicidas y tentativas de suicidio

El suicidio sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo¹. Una razón clave del progreso limitado es la comprensión inadecuada de la transición de los pensamientos suicidas a los intentos de suicidio. Este conocimiento es importante porque la mayoría de los casos de pensamientos suicidas no conducen a intentos de suicidio. Un estudio de la Organización Mundial de la Salud reveló que aproximadamente dos tercios de los individuos

con pensamientos suicidas nunca intentan una tentativa de suicidio², y un estudio basado en la población encontró que solo un 7% de los individuos con pensamientos suicidas intentaban el suicidio durante los dos años posteriores³.

Lamentablemente, es poco lo que se sabe acerca de cuándo y en quién los pensamientos suicidas acaban en tentativas de suicidio. Por ejemplo, los trastornos psiquiátricos que predicen pensamientos

suicidas predicen solo de manera débil o insignificante la progresión de los pensamientos a las tentativas². Asimismo, en datos metaanalíticos, variables como la depresión y la desesperanza son correlatos potentes de los pensamientos suicidas, pero se asocian en grado débil o insignificante con las tentativas entre las personas con dichos pensamientos⁴. En la actualidad, no se ha identificado ni un solo predictor potente de tentativas de suicidios en personas con pensamientos suicidas. Para avanzar en el conocimiento y la prevención del suicidio, debemos comprender mejor la transición de los pensamientos suicidas a las tentativas de suicidio. Una respuesta a esta necesidad puede provenir del modelo del-pensamiento-a-la-acción, que sugiere que el desarrollo de los pensamientos suicidas y la transición de los pensamientos a las tentativas de suicidio son procesos diferentes con predictores y explicaciones diferentes⁵. Este modelo tiene implicaciones para la investigación, la evaluación del riesgo, las intervenciones y la teoría del suicidio.

En relación con la investigación, el modelo subraya la necesidad de estudios para identificar variables que ayuden a predecir y explicar la transición de los pensamientos a las tentativas. Muchos estudios sobre intentos de suicidio examinan las diferencias entre personas que lo intentan y las que no lo intentan; sin embargo, debido a que todas (o prácticamente todas) que lo intentan tienen pensamientos suicidas, este diseño de investigación común confunde las tentativas y los pensamientos, lo que imposibilita identificar a qué se atribuyen las diferencias. Los estudios que buscan identificar predictores de tentativas de suicidio deben controlar de alguna manera los pensamientos suicidas; una opción es llevar a cabo análisis que evalúen los factores que predicen las tentativas de suicidio entre personas con estos pensamientos.

El modelo también tiene implicaciones para la evaluación y prevención del riesgo. Una implicación es que los factores de riesgo de suicidio no deberían constituir una lista única, sino organizarse en función de si aumentan el riesgo de pensamientos suicidas, intentos de suicidio en quienes tienen pensamientos suicidas, o ambos. Por ejemplo, la investigación hasta la fecha sugiere que la depresión es principalmente un factor de riesgo para los pensamientos suicidas, el acceso a medios letales es un factor de riesgo para las tentativas de suicidio en quienes tienen pensamientos suicidas, y la autolesión no suicida aumenta el riesgo para ambos. El modelo tiene implicaciones similares para la intervención. Específicamente, cualquier intervención para el riesgo de suicidio debe tener claro con respecto a qué aspectos se supone que reducen los pensamientos suicidas y cuáles están destinados a detener la transición de los pensamientos a las tentativas.

El modelo del-pensamiento-a-la-acción también se aplica a la teoría del suicidio. Históricamente, las diferentes teorías del suicidio resaltaron diferentes factores, como aislamiento social, dolor psicológico y desesperanza; estas teorías han sido extremadamente útiles para orientar la investigación y proporcionar una base que informe a las teorías contemporáneas. Al mismo tiempo, las teorías tradicionales comparten una limitación común: tienden a tratar el suicidio como un fenómeno único que necesita una única explicación^{1,6}. En consecuencia, estas teorías no proporcionan explicaciones separadas para los pensamientos suicidas y las tentativas de suicidio.

En este contexto, la Teoría Interpersonal del Suicidio (IPTS)⁷ representa un avance teórico importante. IPTS proporciona explicaciones separadas para el desarrollo de pensamientos suicidas y la progresión del pensamiento al intento de suicidio. Específicamente, IPTS sugiere que el deseo suicida está causado por una pertenencia frustrada y la percepción de una carga; mientras que la progresión

del pensamiento a la tentativa de suicidio ocurre cuando una persona ha adquirido la capacidad para poner en práctica un intento de suicidio. En consecuencia, IPTS puede considerarse como la primera de una nueva generación de teorías sobre suicidio que se posicionan dentro de un modelo del-pensamiento-a-la-acción⁶.

La teoría más reciente del-pensamiento-a-la-acción es la Teoría del Suicidio en Tres Pasos (3ST)⁸. En resumen, 3ST sugiere que: a) el pensamiento suicida está causado por la combinación de un dolor insoportable (por lo general psicológico) y desesperanza; b) el pensamiento suicida es fuerte cuando el dolor de una persona supera o sobrepasa su conectividad (con personas, comunidades o fuentes valiosas de propósito y significado); y c) la transición de fuertes pensamientos suicidas a intentos de suicidio potencialmente letales se ve facilitada por factores de disposición, adquiridos y prácticos que contribuyen a la capacidad para el suicidio. En consecuencia, 3ST es una teoría concisa que explica el suicidio en función de solo cuatro variables: dolor, desesperanza, conectividad y capacidad de suicidio.

Un conjunto creciente de investigación –que incluye estudios sobre correlatos de pensamientos suicidas y tentativas de suicidio, predictores de pensamientos suicidas y tentativas de suicidios, motivaciones para el suicidio, señales de advertencia de suicidio e intentos de suicidio, e intervenciones de seguridad en medios– respalda la validez de la 3ST⁸. Como resultado, 3ST se ha incorporado a los programas de educación y prevención del suicidio, incluidos los cursos de educación continua, los programas de prevención del suicidio en los campus y los materiales de autoayuda para la prevención del suicidio⁸.

Una ventaja de 3ST es que proporciona un contexto para comprender los efectos de diversos factores de riesgo e intervenciones biopsicosociales. Específicamente, todo lo que repercute en el dolor, la desesperanza, la conectividad y/o la capacidad de suicidio se esperaría que afecte al riesgo de suicidio. Por ejemplo, si un antidepresivo redujera el riesgo de suicidio, podríamos plantear la hipótesis de que esto ocurre porque reduce la depresión y, por tanto, el dolor psicológico. Podríamos postular además que una mejora de la depresión puede aumentar la sensación de esperanza en el futuro y/o mejorar la capacidad de uno para relacionarse con conexiones valiosas. Así mismo, 3ST puede aplicarse para comprender el riesgo elevado en diversas poblaciones. Por ejemplo, el mayor riesgo de suicidio en personas transgénero probablemente se deba a mayor dolor, desesperanza y desconexión causados por el prejuicio y la discriminación generalizados; mientras que el elevado riesgo de suicidio en determinados profesionales médicos puede explicarse mejor por la mayor capacidad de suicidio (es decir conocimiento y acceso a medios letales). En consecuencia, 3ST puede mejorar la comprensión del riesgo de suicidio en diversos contextos clínicos, sociales y científicos.

Pese a los avances teóricos recientes, sigue siendo fundamental continuar aclarando las condiciones bajo las que los pensamientos suicidas acaban en tentativas. Tal vez la variable más prometedora hasta la fecha que explica esta progresión es la capacidad de suicidio. Como se señaló anteriormente, este constructo se introdujo por primera vez en la IPTS⁷ y posteriormente en la 3ST⁸. En resumen, puesto que el suicidio implica la posibilidad de dolor, lesión y muerte, y dado que las personas están biológicamente (y podría decirse evolutivamente) dispuestas a temer y evitar el dolor, la lesión y la muerte, realizar un intento de suicidio requiere la capacidad de superar estas barreras.

Se han propuesto diferentes definiciones y medidas de la capacidad de suicidio, y gran parte de la evidencia es contradictoria. Tal vez el hallazgo más sólido es que el riesgo de tentativas en

personas con pensamientos suicidas es mayor cuando la capacidad práctica es más elevada (la capacidad práctica se refiere al conocimiento, acceso y experiencia con medios letales). Esta conclusión está respaldada no solo por estudios recientes que demuestran una relación entre la capacidad práctica y las tentativas de suicidio⁸, sino también por un largo historial de investigación que muestra los efectos del acceso a los medios letales y las intervenciones de seguridad en los medios sobre las tasas de suicidio⁹.

En un futuro, es imperativo que la investigación esclarezca mejor cuándo y en quién los pensamientos suicidas dan lugar a tentativas de suicidio. Este esfuerzo requiere el empleo de múltiples mediciones dentro de diseños longitudinales para que las fluctuaciones de las variables que contribuyen a los pensamientos y tentativas de suicidio puedan captarse con precisión y exactitud. Comprender los fenómenos del pensamiento suicida y los intentos de suicidio a través de la perspectiva del pensamiento a la acción, acelerará el desarrollo y el perfeccionamiento de la investigación, la teoría y la atención clínica esenciales sobre el suicidio.

E. David Klonsky¹, Titania Dixon-Luinenburg¹, Alexis M. May²
¹University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ²Wesleyan University, Middletown, CT, USA

1. Klonsky ED, May AM, Saffer BY. *Annu Rev Clin Psychol* 2016;12:307-30.
2. Nock MK, Borges G, Bromet EJ et al. *Br J Psychiatry* 2008;192:98-105.
3. ten Have M, de Graaf R, van Dorsselaer S et al. *Can J Psychiatry* 2009;54:824-33.
4. May AM, Klonsky ED. *Clin Psychol* 2016;23:5-20.
5. Klonsky ED, May AM. *Suicide Life Threat Behav* 2014;44:1-5.
6. Klonsky ED, Saffer BY, Bryan CJ. *Curr Opin Psychol* 2018;22:38-43.
7. Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC et al. *Psychol Rev* 2010;117:575-600.
8. Klonsky ED, Pachkowski MC, Shahnaz A et al. *Prev Med* (in press).
9. Anestis MD, Law KC, Jin H et al. *Suicide Life Threat Behav* 2017;47:523-37.

DOI:10.1002/wps.20909

(Klonsky ED, Dixon-Luinenburg T, May AM. *The critical distinction between suicidal ideation and suicide attempts. World Psychiatry* 2021;20:439-441)

Pensar demasiado: rumiación y psicopatología

Los pacientes que padecen problemas de salud mental a menudo se quejan de que piensan demasiado. Su mente se concentra con frecuencia en pensamientos negativos sobre sus síntomas, problemas o experiencias negativas.

Tradicionalmente, los investigadores y profesionales clínicos han considerado este tipo de rumiación como un epifenómeno o consecuencia de padecer problemas de salud mental, o –como en el caso de la terapia cognitiva– se han interesado principalmente por el *contenido* de estos pensamientos. Sin embargo, hay evidencia creciente que sugiere que la rumiación, definida como un proceso de pensamiento negativo repetitivo, es un mecanismo causal implicado en el desarrollo y mantenimiento de la psicopatología¹.

La gran mayoría de la investigación sobre la rumiación se ha llevado a cabo en el contexto de la depresión. En su teoría original de estilos de respuesta, S. Nolen-Hoeksema introdujo la rumiación como una forma de responder al estado de ánimo depresivo que se caracteriza por enfocarse de manera repetitiva y pasiva en los síntomas de depresión, y sus posibles causas y consecuencias². La tendencia a adoptar un estilo de respuesta rumiante al parecer es un rasgo razonablemente estable y puede evaluarse con el Cuestionario de Estilos de Respuesta (RSQ)².

En la actualidad existe considerable investigación longitudinal que muestra que la rumiación evaluada de esta forma: a) predice la aparición de nuevos episodios de depresión; b) predice el mantenimiento de síntomas depresivos ya existentes; c) es un mediador entre otros factores de riesgo conocidos (por ejemplo, estilos cognitivos negativos, adversidad en la infancia, estrés psicosocial) y depresión; y d) está relacionada con una menor respuesta al tratamiento¹⁻⁴.

La evidencia convergente proviene de investigaciones experimentales que muestran que la rumiación inducida conduce a pensamientos negativos, mala resolución de problemas, inhibición del comportamiento instrumental, procesamiento sesgado de la información y deterioro del funcionamiento interpersonal^{1,2,4}.

Sin embargo, es importante que la rumiación no solo está relacionada con la depresión, sino que interviene en el desarrollo y/o mantenimiento de una amplia gama de trastornos, incluido el trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastornos de ansiedad,

insomnio, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno de síndromas somáticos y trastornos por consumo de sustancias^{2,3}.

Se ha argumentado que el pensamiento negativo repetitivo (RNT) es un proceso transdiagnóstico, y que la rumiación puede clasificarse bajo este concepto global^{3,5}. Por ejemplo, nuestro grupo ha definido RNT como un estilo de pensar en los propios problemas (actuales, pasados o futuros) o experiencias negativas (pasadas o anticipadas) que es: a) repetitivo, b) intrusivo, c) difícil de desconectar, d) percibido como improductivo, y e) que ocupa capacidad mental⁶.

Es importante destacar que RNT se caracteriza por su forma de proceso, no por su contenido. Específicamente, la perspectiva transdiagnóstica confirma que RNT comparte el mismo proceso en diferentes trastornos, pero se aplica a temas específicos y/o idiosincrásicos del trastorno. En consecuencia, fenómenos que se han estudiado tradicionalmente desde una perspectiva específica del trastorno (p. ej., rumiación depresiva, preocupación excesiva en el trastorno de ansiedad generalizada, rumiación relacionada con el trauma en el TEPT o procesamiento postevento en la ansiedad social) ahora se consideran como diferentes expresiones del mismo constructo subyacente.

La evidencia que respalda esta conceptualización proviene de investigaciones que muestran que los aspectos comunes del RNT (es decir, el proceso transdiagnóstico) son más predictivos de depresión y trastornos de ansiedad que las características singulares de preocupación o rumiación específicas del trastorno⁷. Se han desarrollado diferentes mediciones mediante cuestionarios para evaluar las propiedades transdiagnósticas del RNT, entre ellos el Cuestionario de Pensamiento Perseverante (PTQ)⁶.

En consecuencia, la evidencia actual está en línea con la idea de que el RNT en general (al igual que la rumiación como una subfaceta específica) puede considerarse como un proceso importante que interviene en el desarrollo y mantenimiento de la psicopatología en diferentes categorías diagnósticas.

¿Por qué, entonces, algunos individuos con frecuencia se enfrasan en el RNT a pesar de las consecuencias negativas demostradas? Se han planteado varias perspectivas teóricas diferentes para explicar este fenómeno desconcertante^{1,5}. Un principio básico importante

de muchos modelos es el supuesto de que el RNT básicamente es un proceso normal que suele cumplir una función adaptativa para alertarnos sobre una discrepancia de objetivos actual y motivarnos a participar en acciones que reduzcan esa discrepancia. Sin embargo, el RNT excesivo que se observa en el contexto de la psicopatología aparentemente ha perdido esta función.

De acuerdo con Wells⁸, el RNT excesivo se mantiene por una combinación de creencias metacognitivas positivas (p. ej., “RNT me ayuda a afrontar mejor los problemas”), creencias metacognitivas negativas (p. ej., “RNT es peligroso”) así como estrategias de control disfuncionales (p. ej., supresión de pensamientos) desencadenada por metacogniciones negativas. Además, existe evidencia de que el RNT en el contexto de la psicopatología suele desempeñar la función de evitar tanto experiencias desagradables (p. ej., emociones negativas, excitación, imágenes o recuerdos aversivos) como acciones que conducen a un refuerzo negativo. Además, el RNT puede convertirse en un hábito mental que puede activarse independientemente de la búsqueda de objetivos simplemente mediante señales contextuales.

Desde la perspectiva del procesamiento de la información, el RNT puede considerarse como la consecuencia de sesgos cognitivos que conducen a la activación involuntaria frecuente de representaciones con contenido negativo. Además, los déficits en el control negativo conducen posteriormente a una falta de control descendente de estas representaciones, lo que hace que la atención permanezca asignada al contenido negativo en forma de RNT.

En su influyente modelo teórico, Watkins resalta que las formas adaptativas y desadaptativas de RNT pueden además distinguirse por su modo de procesamiento^{1,4}. Se cuenta en la actualidad con bastante evidencia que muestra que el RNT disfuncional se caracteriza por un modelo de procesamiento *abstracto* (enfoque en representaciones mentales generales y descontextualizadas), mientras que un modo de procesamiento más *concreto* (enfoque en la experiencia directa, específica y contextualizada de sucesos y acciones concretos) está relacionado con los resultados funcionales.

El importante papel transdiagnóstico del RNT hace que este proceso sea un objetivo prometedor para la prevención y el tratamiento. Con base en los modelos teóricos descritos, los investigadores han desarrollado una serie de intervenciones enfocadas en modificar el RNT, incluidos los tratamientos basados en la atención plena, las intervenciones metacognitivas, el entrenamiento del

control cognitivo y la terapia cognitivo-conductual centrada en la rumiación⁴. Además, existe evidencia prometedora que muestra que el abordaje del RNT en un grupo de adolescentes de alto riesgo tiene potentes efectos preventivos al reducir significativamente la incidencia de depresión⁹.

Resumiendo, mientras que el RNT originalmente se había estudiado principalmente desde una perspectiva específica del trastorno, con un fuerte enfoque en el contenido del pensamiento (p. ej., rumiación en la depresión, preocupación en el trastorno de ansiedad generalizada), en la actualidad hay un consenso emergente de que es mejor estudiarlo desde una perspectiva transdiagnóstica enfocada en el proceso característico.

Una orientación futura importante para la investigación del RNT incluye aclarar los vínculos con los metamodelos actuales de procesos y mecanismos transdiagnósticos, como el modelo de Criterios de Dominios de Investigación. Además, aunque se cuenta con datos prometedores sobre la eficacia de las intervenciones que abordan directamente el RNT, se necesita una investigación más sistemática para comparar estas nuevas intervenciones con los tratamientos tradicionales basados en la evidencia, e investigar los mecanismos de cambio propuestos.

Thomas Ehring

Department of Psychology, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany

1. Watkins ER. Psychol Bull 2008;134:163-206.
2. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Perspect Psychol Sci 2008; 3:400-24.
3. Ehring T, Watkins ER. Int J Cogn Psychother 2008;1:192-205.
4. Watkins ER. Rumination-focused cognitive-behavioral therapy for depression. New York: Guilford, 2016.
5. Ehring T, Behar E. In: Gerlach AL, Gloster AT (eds). Generalized anxiety disorder and worrying. Chichester: Wiley-Blackwell, 2020.
6. Ehring T, Zetsche U, Weidacker K et al. J Behav Ther Exp Psychiatry 2011; 42:225-32.
7. Spinhoven P, Drost J, van Hemert B et al. J Anxiety Disord 2015;33:45-52.
8. Wells A. Metacognitive therapy for anxiety and depression. New York: Guilford, 2008.
9. Topper M, Emmelkamp PMG, Watkins E et al. Behav Res Ther 2017;90:123-36.

DOI:10.1002/wps.20910

(Ehring T. *Thinking too much: rumination and psychopathology. World Psychiatry* 2021;20:441-442)

Falta de evidencia metaanalítica sólida a favor de la terapia cognitivo-conductual para la prevención de la psicosis

Aunque recientemente se han consolidado los logros en la detección y evaluación del pronóstico de jóvenes con alto riesgo clínico de psicosis (CHR-P), aún no está la clara la eficacia de las intervenciones preventivas¹.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es la intervención preventiva recomendada en la actualidad, pero el metaanálisis en red más actualizado² no demostró evidencia sólida a favor de la misma (ni de ninguna de las otras intervenciones indicadas) en comparación con la condición de control (es decir, intervenciones basadas en necesidades). Un metaanálisis independiente por pares realizado posteriormente por el grupo Cochrane³ confirmó estos hallazgos, llegando a la conclusión de que no hubo “evidencia no sesgada, convincente y de alta calidad” de que algún tipo de intervención fuera más eficaz que las intervenciones basadas en las necesidades (posteriormente se publicó otro metaanálisis por pares⁴, pero utilizó datos más antiguos). Otra revisión general posterior no demostró evidencia de que la TCC afecte a otros resultados clínicos como la aceptabilidad del tratamiento, la gravedad de los síntomas psicóticos positivos/negativos atenuados, la depresión, la angustia relacionada con los síntomas, el funcionamiento social, el funcionamiento general y la calidad de vida⁵. Estos estudios resaltaron que la incertidumbre de la evidencia es considerable y que se requiere precaución al recomendar la TCC para la prevención de la psicosis en individuos con CHR-P.

En contraste con estas advertencias, un metaanálisis por pares reciente⁶ concluyó que hay “evidencia contundente y sólida que apoya la terapia cognitivo-conductual en la reducción de la transición” a la psicosis y en la disminución de la gravedad de los síntomas psicóticos atenuados.

En primer lugar, no se han publicado nuevos estudios aleatorizados controlados a gran escala de TCC desde los metaanálisis en red/ Cochrane previos^{2,3}, lo que podría justificar diferentes conclusiones. Mientras tanto, solo se ha publicado un pequeño estudio de un único centro (N=58) sobre la TCC⁷. Este estudio tiene varios puntos débiles relacionados con la medición de los resultados, la interpretación incorrecta de los resultados de Kaplan-Meier, la notificación selectiva y la falta de cumplimiento de la guía CONSORT (p. ej., no se informó del registro del estudio)⁸. Utilizando la Medida de Evaluación de Ensayos Clínicos, un metaanálisis reciente⁶ asignó a este estudio de TCC la máxima calidad metodológica (97/100) de todos los ensayos controlados aleatorizados jamás realizados en individuos con CHR-P. Es difícil entender cómo un estudio que nunca se registró, con imprecisiones en la clasificación psicométrica y errores básicos en la notificación estadística obtenga una puntuación tan alta, lo que hace dudar de la validez de la evaluación de la calidad realizada en el metaanálisis⁶.

En segundo lugar, aunque el protocolo de este metaanálisis reciente⁶ afirmó que se consideró la inclusión la literatura no publicada, los autores excluyeron el gran estudio CBT PREVENT (N=216), aunque sus hallazgos preliminares –que no demostraron un efecto estadísticamente significativo de la TCC en la prevención de la psicosis– fueron presentados en una importante conferencia internacional y se incluyeron en el metaanálisis en red anterior³. El hecho de que se haya excluido un gran ensayo de TCC significa que los hallazgos del nuevo metaanálisis⁶ pueden verse afectados por el sesgo de publicación.

De hecho, los autores del metaanálisis reconocieron que solo se necesitaría un estudio faltante para que los resultados al final del tratamiento no fueran significativos⁶. Con el fin de probar esto de forma empírica, hemos actualizado ese metaanálisis eliminando un estudio pequeño de baja calidad⁷ y añadiendo el estudio grande PREVENT. El cociente de riesgo actualizado para la TCC frente a las intervenciones de control en la prevención de la transición a psicosis a los 12 meses fue 0,631 (IC del 95%: 0,388-1,028; $p=0,064$), lo que demuestra que no hay evidencia metaanalítica significativa de que la TCC pueda prevenir de forma sólida la transición a psicosis.

En tercer lugar, la conclusión de los autores de que la TCC puede mejorar considerablemente los síntomas psicóticos atenuados entra en conflicto con la magnitud de efecto muy pequeña, acercándose a un nivel de no significancia (diferencia de medias estandarizadas = -0,15; IC del 95%: -0,28 a -0,01)⁶, lo que es poco probable que se asocie con beneficios clínicamente significativos en el mundo real.

Por último, el metaanálisis en cuestión puede verse afectado por sesgos de informe, lo que aumenta la probabilidad de que los resultados sean significativos a favor de la TCC. Por ejemplo, las transiciones adicionales a psicosis más allá de las originalmente notificadas fueron incluidas como “los datos más precisos sobre las tasas de transición”⁶. Estos datos nunca se han reconocido como resultados primarios en las publicaciones originales, y la operacionalización de los resultados primarios no está claramente especificada *a priori* en el correspondiente protocolo metaanalítico.

Con base en estas consideraciones, concluimos que la falta de evidencia metaanalítica sólida a favor de la TCC para prevenir la psicosis, según se evaluó por el metaanálisis en red más reciente² y el metaanálisis Cochrane³, todavía se mantiene. Estos metaanálisis que enfatizaron los sesgos metodológicos y la inconsistencia de la evidencia actual, pueden haber causado decepción, frustración y la producción de algunos estudios demasiado optimistas a favor de la TCC.

Se ha afirmado que es necesario contextualizar la evidencia metaanalítica desfavorable, pues los beneficios preventivos son un mensaje clave para pacientes, familias y profesionales clínicos⁹. Sin embargo, aunque el objetivo de prevenir la psicosis es sin duda noble, la evaluación transparente de las limitaciones del conocimiento es un requisito previo para cualquier avance científico fiable. Consideramos que la falta de evidencia metaanalítica sólida a favor de la TCC debería estimular, en vez de desalentar, las iniciativas colegiadas para desarrollar nuevas intervenciones preventivas en personas con CHR-P.

Se están llevando a cabo varios estudios internacionales a gran escala de terapias experimentales (por ejemplo, cannabidiol), combinados con estrategias para controlar el enriquecimiento del riesgo, servicios innovadores de salud mental para jóvenes, diseños de ensayos adaptativos y enfoques de estratificación y de medicina de precisión⁵. Cabe esperar que estas iniciativas globales pronto generen las intervenciones efectivas que tanto se necesitan para prevenir la psicosis en individuos con CHR-P.

Paolo Fusar-Poli¹⁻³, Joaquim Radua^{1,4,5}, Sameer Jauhar¹

¹Department 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 Science, University of Pavia, Pavia, Italy; ⁴Imaging

Mood- and Anxiety-Related Disorders (IMARD) Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), and Mental Health Research Networking Center (CIBERSAM), Barcelona, España; ⁵Centre for Psychiatric Research and Education, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll C et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:755-65.
2. Davies C, Cipriani A, Ioannidis JPA et al. *World Psychiatry* 2018;17:196-209.
3. Bosnjak Kuharic D, Kekin I, Hew J et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;11:CD012236.

4. Devoe DJ, Farris MS, Townes P et al. *J Clin Psychiatry* 2020;81:17r12053.
5. Fusar-Poli P, Davies C, Solmi M et al. *Front Psychiatry* 2019;11:764.
6. Mei C, van der Gaag M, Nelson B et al. *Clin Psychol Rev* 2021;86:102005.
7. Pozza A, Dettore D. *J Clin Psychol* 2020;76:392-405.
8. Fusar-Poli P, Radau J, McKenna PJ et al. *Front Psychiatry* 2020;11:394.
9. Nelson B, Amminger GP, Bechdolf A et al. *Lancet Psychiatry* 2020;7:378-80.

DOI:10.1002/wps.20896

(Fusar-Poli P, Radau J, Jauhar S. Lack of robust meta-analytic evidence to favour cognitive behavioural therapy for prevention of psychosis. World Psychiatry 2021;20:443-444)

Informe selectivo de resultados y efectividad de las psicoterapias para la depresión

Solo el 40% de los ensayos de psicoterapias para la depresión publicados entre 2015 y 2018 se registraron de forma prospectiva, y se observaron discrepancias entre las publicaciones y los protocolos en el 76% de los ensayos registrados¹. Suele suponerse que tales divergencias son el resultado de favorecer intencionalmente hallazgos estadísticamente significativos ("informes selectivos"). Sin embargo, las discrepancias podrían deberse a otros motivos, como modificaciones justificadas de protocolo, dificultades logísticas o descuidos.

Una encuesta de ensayos publicados en revistas de psicología clínica de alto impacto en los últimos cuatro años² identificó 27 ensayos registrados de forma prospectiva, de los cuales solo 13 con una medida de resultado primaria y un momento de evaluación claramente especificados. De estos 13 ensayos, cuatro tenían desviaciones de protocolo a favor de hallazgos significativos (para otros dos, esto fue imposible de adjudicar). Sin embargo, es difícil estimar de manera fiable la prevalencia e impacto del informe selectivo de las investigaciones de cohortes de ensayos tan pequeños. Por consiguiente, analizamos las diferencias en la eficacia relacionadas con la notificación selectiva en una cohorte completa de ensayos registrados de forma prospectiva de psicoterapias para la depresión.

Llevamos a cabo una encuesta prerregistrada (PROSPERO: CRD4201 9136130) de todos los ensayos aleatorizados que comparan intervenciones psicológicas con condiciones de control para la depresión en adultos que comenzaron su inscripción después del 1 de julio de 2005, cuando se generalizaron los mandatos para el registro de revistas científicas³. Se seleccionaron los ensayos de un metaanálisis actualizado periódicamente de psicoterapias para la depresión (<https://osf.io/825c6/>), utilizando la actualización más reciente (1 de enero de 2020). Identificamos registros que coincidieran con la publicación, búsquedas de palabras clave en registros públicos, o, en su defecto, por contacto con los investigadores.

El registro se consideró prospectivo si se producía dentro de un mes de iniciada la inscripción. En el caso de ensayos registrados de forma prospectiva con una medida de resultado preespecificada y un punto temporal de evaluación, analizamos los cambios en los resultados primarios de depresión entre registros y publicaciones. Las posibles discrepancias fueron⁴: a) omisión del resultado primario registrado (no notificado); b) adición de un resultado primario nuevo, no registrado; c) degradación del resultado primario registrado a secundario; d) actualización del resultado secundario registrado a primario; e) cambios en los puntos temporales de evaluación; f) cambios en el método de análisis. La notificación selectiva se adjudicó para a) o b), y en caso de otras discrepancias, en función del criterio de dos investigadores independientes.

Las magnitudes de efecto se calcularon como diferencias de medias estandarizadas (SMD) entre intervención y control para los resultados primarios de depresión en el postratamiento o en el punto

temporal de evaluación especificado como primario, utilizando datos de las publicaciones. En el caso de datos de eventos (p. ej., respuesta, remisión), calculamos las odds ratios y las convertimos en SMD⁵. Se agruparon las magnitudes de efecto por separado para los ensayos con y sin informes selectivos, mediante una estimación de la varianza sólida con ponderaciones de un modelo de efectos aleatorios, ajustes para muestras pequeñas y una supuesta correlación entre todos los pares de magnitudes de efectos observadas de 0,8⁶. Los análisis se ejecutaron en Stata/SE 16.1.

Encontramos que, de 353 ensayos controlados aleatorizados en la cohorte, 185 comenzaron la inscripción después de julio de 2005. De estos, 142 (77%; IC del 95%:70-83%) fueron registrados. Se registraron de forma prospectiva 75 estudios (40%, IC del 95%: 33-48%), de los cuales 11 (15%, IC del 95%: 8-25%) no especificaron medidas de los resultados ni puntos temporales de evaluación. Cincuenta y un ensayos (68%, IC del 95%: 56-78%) fueron calificados como libres de informes selectivos. Se identificaron discrepancias entre registros y ensayos en 19/75 (25%, IC del 95%: 16-37%) ensayos, de los cuales 13 (17%, IC del 95%: 10-28%) se consideró que incluían informes selectivos. Para seis ensayos con un resultado primario registrado omitido, consultamos a los investigadores primarios y recibimos cuatro respuestas, todas explicando que la medida de resultado se había descartado antes de comenzar la recolección de datos.

La magnitud de efecto resumida fue -0,81 (IC del 95%: -1,25 a -0,38; tau²=0,22) para ensayos con informe selectivo, y -0,54 (IC del 95%: -0,65 a -0,43; tau²=0,10) para los ensayos con informe. Cuando los análisis se limitaron a los resultados registrados como primarios, la magnitud de efecto en los ensayos con informes selectivos se redujo ligeramente a -0,75 (IC del 95%: -1,21 a -0,29). Por el contrario, la exclusión de los seis ensayos que omitieron un resultado primario registrado condujo a un tamaño del efecto considerablemente reducido para los ensayos con informes selectivos (SMD=-0,51; IC del 95%: -0,83 a -0,19), muy parecido al de los ensayos sin informes selectivos. De manera similar, la exclusión de los cuatro ensayos con un resultado primario adicional no registrado condujo a una estimación reducida (SMD=-0,62; IC del 95%: -1,00 a -0,24) en los ensayos con informes selectivos. Finalmente, los análisis restringidos al autoinforme y las medidas no cegadas mostraron un tamaño del efecto sustancialmente mayor para los ensayos con informes selectivos (SMD=-1,02; IC del 95%: -1,66 a -0,38), pero cambios mínimos en el tamaño del efecto para los ensayos sin informes (SMD=-0,57; IC del 95%: -0,69 a -0,44).

Nuestros hallazgos confirman encuestas previas más pequeñas y circunscritas^{1,2}, al mostrar que, incluso después de que muchas revistas condicionaran la presentación al registro previo, el registro prospectivo se implementó en solo el 40% de los ensayos de psicoterapias para la depresión. Entre los ensayos registrados de

forma prospectiva, el 25% mostró discrepancias entre el registro y las publicaciones, y en el 17% consideramos que estas discrepancias favorecían la significación estadística. Aunque relativamente pocos, los ensayos con informes selectivos se asociaron con una efectividad considerablemente mayor cuando se combinaron en un metaanálisis. Los tamaños del efecto divergieron en una SMD de 0,27 entre los ensayos con y sin informes selectivos. Como referencia, la publicación selectiva de ensayos de psicoterapias para la depresión se ha asociado con diferencias en la efectividad de 0,32⁷. Los ensayos en los que no se informaron los resultados registrados, o se agregaron los no registrados, surgieron como los principales impulsores de la inflación del tamaño del efecto.

Estos datos sugieren que la falta de registro previo y las discrepancias entre el registro y las publicaciones siguen siendo comunes en los ensayos de psicoterapias para la depresión, y se asocian con una inflación de los tamaños del efecto en esos ensayos, lo que contribuye a las incertidumbres actuales en la evaluación de los resultados de las intervenciones psicológicas^{8,9}.

Estimación de la reproducibilidad de los efectos de la psicoterapia en los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad: la posible utilidad de los ensayos multicéntricos

Es esencial estimar la reproducibilidad de los efectos de la psicoterapia. Esto es crucial sobre todo para los ensayos con efectos considerables, pues la inclusión de estudios falsos-positivos puede dar como resultado conclusiones erróneas sobre la eficacia del tratamiento en las conclusiones de la investigación¹.

Los estudios multicéntricos permiten a los investigadores estimar la reproducibilidad de los efectos de manera directa en diferentes centros bajo condiciones de estudio comparables (por ejemplo, procedimientos de inscripción comparables, criterios de inclusión/exclusión, planes de evaluación). En un sentido importante, la implementación de ensayos en diversos centros se acerca a una réplica directa de los resultados. Por consiguiente, los estándares recientes reconocen las ventajas de describir los efectos de los centros individuales en los estudios multicéntricos².

Nuestro objetivo fue revisar lo que sabemos sobre los efectos del centro en estudios multicéntricos con componentes de psicoterapia para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad. Analizamos el grado en el que dichos estudios multicéntricos: a) notificaban la variabilidad de los resultados del tratamiento para los centros individuales (es decir, efectos de centro aleatorios) y/o b) proporcionaban una estimación de las fortalezas del tratamiento por las interacciones de centro (es decir, efectos de centro fijos)³.

Para obtener una muestra representativa de estudios multicéntricos recientes, llevamos a cabo el 18 de julio de 2020 una búsqueda sistemática de estudios indexados entre 2010 y 2020 en Medline, PsycINFO y Educational Resources Information Center (ERIC). Utilizamos las palabras clave “multicéntrico o multicentro” en combinación con “psicoterapia o terapia o asesoramiento” y “depresión o ansiedad” y el tipo de publicación “ensayo clínico” y “población adulta”. Identificamos 184 artículos, de los cuales 30 se referían a resultados del tratamiento en un estudio clínico aleatorizado multicéntrico (en general, 6.638 pacientes, rango 22-1.025). Las características descriptivas de los 30 estudios multicéntricos identificados pueden obtenerse de los autores a petición.

En los 30 informes, se mencionó “multicéntrico” en el título o en el resumen y en la sección de Métodos. El número de centros

Clara Miguel¹, Eirini Karyotaki¹, Pim Cuijpers¹, Ioana A. Cristea^{2,3}

¹Department of Clinical, Neuro and Developmental Psychology, Amsterdam Public Health Research Institute, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands; ²Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ³IRCCS Mondino Foundation, Pavia, Italy

Hay información complementaria sobre el estudio disponible en <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/NBYW8>.

1. Stoll M, Mancini A, Hubenschmid L et al. *J Clin Epidemiol* 2020;128:49-56.
2. Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:65-77.
3. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA et al. *N Engl J Med* 2004;351:1250-1.
4. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. *JAMA* 2004;291:2457-65.
5. Chinn S. *Stat Med* 2000;19:3127-31.
6. Tipton E. *Psychol Methods* 2015;20:375-93.
7. Driessen E, Hollon SD, Bockting CLH et al. *PLoS One* 2015;10:e0137864.
8. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
9. Kendall T. *World Psychiatry* 2019;18:293-5.

DOI:10.1002/wps.20900

(Miguel C, Karyotaki E, Cuijpers P, Cristea IA. *Selective outcome reporting and the effectiveness of psychotherapies for depression. World Psychiatry* 2021;20:444-445)

fluctuó de 2 a 30, pero en cuatro estudios este número no se notificó. La mayoría de los estudios investigaron la eficacia del tratamiento (p. ej., cambios en los síntomas) y en cuatro estudios se investigaron los resultados económicos (p. ej., análisis de costo-efectividad). En 20 estudios se notificó por lo menos un efecto significativo del tratamiento (la d de Cohen máxima fluctuó de 0,23 a 3,44).

Solo uno (3%) de los 30 estudios⁴ consideró como un factor aleatorio los sitios del estudio, permitiendo de esta manera obtener conclusiones sobre la variabilidad de los resultados debida a los sitios en general. Solo en tres estudios (10%)⁵⁻⁷ se notificó una estimación de las interacciones del tratamiento entre centros. Además, siete estudios informaron que los efectos del centro “no fueron significativos”, sin una especificación adicional del efecto. De los siete estudios con grandes contrastes de tratamiento significativos (d de Cohen máxima >0,80), solo uno⁴ notificó una estimación estadística de un efecto de centro.

Una de las fortalezas de los estudios multicéntricos es la oportunidad de calcular la reproducibilidad de los efectos. Los resultados de nuestra revisión sistemática indican que, aunque los estudios afirman claramente que implican múltiples sitios y a menudo indican que esto se suma a la importancia del estudio, por lo general no utilizan todo el potencial de este diseño para estimar los efectos de centro (ya sean aleatorios o fijos), por lo que se oscurece la evidencia sobre la reproducibilidad de los efectos.

Para evaluar adecuadamente el grado en el que los resultados son reproducibles, recomendamos que los autores de estudios multicéntricos informen de los resultados para todos los centros y calculen los efectos del centro (es decir, las diferencias en los efectos entre los centros)⁸.

Christoph Flückiger¹, Jessica Paul¹, Peter Hilpert², Andreea Vişla¹, Juan-Martin Gómez Penedo¹, Greta Helene Probst¹, Bruce E. Wampold^{3,4}

¹Department of Psychology, University of Zürich, Zürich, Switzerland; ²Department of Psychology, University of Surrey, Guildford, UK; ³Modum Bad Psychiatric Center, Vikersund, Norway; ⁴University of Wisconsin, Madison, WI, USA

Puede obtenerse de los autores más información sobre los estudios multicéntricos incluidos en la revisión sistemática (christoph.flueckiger@uzh.ch).

1. Frost D, Baskin TW, Wampold BE. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020;29:e128.
2. Appelbaum M, Cooper C, Kline RB et al. *Am Psychol* 2018;73:3-25.
3. Wampold BE, Serlin RC. *Psychol Methods* 2000;5:425-33.
4. Pakpour AH, Modabbernia A, Lin C-Y et al. *Psychol Med* 2017;47:2528-39.
5. Bot M, Brouwer IA, Roca M et al. *JAMA* 2019;321:858-68.
6. Herrmann-Lingen C, Beutel ME, Bosbach A et al. *Psychosom Med* 2016;78:704-15.

7. Otto MW, Pollack MH, Dowd SM et al. *Depress Anxiety* 2016;33:737-45.
8. Lewandowsky S, Oberauer K. *Nat Commun* 2020;11:358.

DOI:10.1002/wps.20901

(Flückiger C, Paul J, Hilpert P, Visla A, Gómez Penedo JM, Probst GH, et al. *Estimating the reproducibility of psychotherapy effects in mood and anxiety disorders: the possible utility of multicenter trials. World Psychiatry* 2021;20:445-446)

Nuevos recursos para comprender los valores de los pacientes en el contexto de la toma de decisiones clínicas compartidas

Se reconoce cada vez más la importancia de la toma de decisiones compartida entre médico y paciente como base de la atención personalizada. En el Reino Unido, por ejemplo, una decisión reciente de la Corte Suprema, establecida en parte por los precedentes en el derecho internacional de los derechos humanos, convirtió la toma de decisiones compartida en la base del consentimiento para el tratamiento¹, y desde entonces ha habido actualizaciones correspondientes en la orientación regulatoria.

La toma de decisiones compartida, así entendida, significa que el médico y el paciente, a través de un diálogo, llegan a una comprensión compartida de la evidencia relevante (de los riesgos y beneficios de las intervenciones disponibles basadas en la evidencia); y cómo esto se conecta con los valores del paciente (es decir, lo que importa o es importante para el paciente individual en cuestión). Tanto el lado de la evidencia como el lado de los valores de este modelo de toma de decisiones compartida plantean retos particulares para la psiquiatría². El resultado, como señalaba un artículo reciente publicado en esta revista³, es una brecha entre principio y práctica: el principio de la toma de decisiones compartida es ampliamente aceptado por los psiquiatras; pero, en la práctica, las decisiones en gran medida siguen estando dirigidas por el profesional clínico.

Es aquí –al cerrar la brecha entre el principio y la práctica– en donde los nuevos recursos de la práctica basada en valores tienen un papel que desempeñar. En general se asume que es el lado de la evidencia de la toma de decisiones compartida el más problemático (y, ciertamente, puede serlo). Pero, en muchos contextos, el lado de los valores –comprender lo que importa o es importante para el paciente en cuestión– puede ser al menos igual de problemático⁴. Es por ello que la práctica basada en valores desde un principio ha tenido como objetivo proporcionar formación y otros recursos para apoyar una mejor comprensión de los valores⁵. Los avances recientes en la práctica basada en valores han ampliado estos recursos en dos aspectos: de los valores individuales a los culturales, y de los valores patentes a los ocultos. Ambos son relevantes para los retos que plantea la toma de decisiones compartida en psiquiatría.

Huelga decir que la comprensión de los valores culturales es cada vez más importante en psiquiatría. La expansión de la psiquiatría transcultural en los últimos años es una respuesta directa al creciente impacto de factores como la globalización, el multiculturalismo y la migración. Un ejemplo de los recursos de la psiquiatría transcultural para la toma de decisiones compartida es la “formulación cultural”, introducida por primera vez en el DSM-IV y actualizada en el DSM-5 con un enfoque explícito en la atención personalizada.

Entre los nuevos recursos de la práctica basada en valores para comprender los valores culturales se encuentra una colección de acceso gratuito publicada recientemente de unos 50 estudios de

casos y comentarios que ilustran la diversidad de las normativas y prácticas de salud mental en diferentes partes del mundo⁶. Al igual que la formulación cultural, esta colección tiene un alcance exhaustivo, abarcando no solo diferentes regiones geográficas (occidentales y no occidentales), sino también diferentes grupos de interesados en la psiquiatría (p. ej., incluye diversos relatos autobiográficos de los usuarios del servicio). La colección complementa y amplía los recursos de la formulación cultural en dos aspectos claves: en su enfoque en los valores (implícitos, pero no resaltados por la formulación cultural), y en un cambio de enfoque de negativo a positivo. Este último cambio tiene particular relevancia para la recuperación en psiquiatría: como el artículo citado anteriormente nos recuerda³, la recuperación en psiquiatría depende fundamentalmente de los factores de protección y de la resiliencia del individuo.

Un cambio similar de negativo a positivo es evidente en los nuevos recursos de la práctica basada en valores para enfrentar los desafíos planteados por los valores ocultos. Al igual que los valores culturales, los valores ocultos no son, como tales, nuevos para la psiquiatría. Gran parte de la práctica psicoanalítica implica, después de todo, lograr que deseos, valores y creencias inconscientes (por lo tanto, ocultos), sean accesibles a la consciencia. La práctica contemporánea basada en valores ofrece una gama de nuevos recursos para acceder a los valores ocultos (incluidos los inconscientes). La fenomenología, por ejemplo, fundamento de la psicopatología descriptiva tradicional, se ha aplicado al reto de comprender los valores ocultos en la anorexia nerviosa⁷, y en los trastornos adictivos y de alcoholismo⁸. Otros recursos para comprender los valores ocultos están disponibles en la hermenéutica, la estética y áreas relacionadas de las humanidades, la filosofía moral analítica, la historia de las ideas y los modelos utilizados en las ciencias cognitivas. Al igual que con los valores culturales, cada uno de estos, de manera coherente con el enfoque de la práctica basada en valores en su conjunto, abarca no solo los aspectos negativos de las necesidades y dificultades del paciente, sino también los aspectos positivos de sus factores de protección y resiliencia como recursos para la recuperación.

Por supuesto, se necesita más para cerrar la brecha entre el principio y la práctica en la toma de decisiones compartida que simplemente comprender los valores de los pacientes (por importante que esto sea). Otras áreas relevantes de la práctica basada en valores que en la actualidad se están desarrollando incluyen una serie de iniciativas de desarrollo de políticas y servicios: por ejemplo, una guía para empleadores sobre las necesidades de personas que escuchan voces (<https://valuesbasedpractice.org/more-about-vbp>); una iniciativa de aprendizaje compartido sobre la igualdad racial en la salud mental (<https://valuesbasedpractice.org/what-do-we-do/webinars>); y un programa nacional coproducido recientemente

financiado para explorar nuevos modelos de salud mental pública (<https://valuesbasedpractice.org/what-do-we-do/webinars>).

Otro aspecto clave del desarrollo de la práctica basada en valores es la formación. Una vez más, la formación ha sido fundamental desde el principio para la práctica basada en valores. Entre las nuevas iniciativas de capacitación se encuentra un programa internacional online tipo máster sobre Fenomenología y Atención Clínica Basada en Valores (PVbCC). Patrocinado conjuntamente por el Centro Colaborador para la Práctica Basada en Valores en Oxford y la Facultad de Ciencias Médicas de Santa Casa de Sao Paulo en Brasil, con socios internacionales (que incluye la sección de Filosofía y Humanidades de la WPA), el programa ofrece una serie de clases magistrales impartidas por expertos de distintas partes del mundo (ver <https://metamastersonline.com>). Los estudiantes participantes obtendrán de esta manera un nivel de experiencia internacional adicional mayor y superior a sus respectivos programas nacionales de estudio en casa. Como tal, el programa PVbCC ayudará a construir lo que, hace muchos años y anticipándose a los avances contemporáneos, un expresidente del *Royal College of Psychiatrists*, J. Birley⁹, denominó una “sociedad abierta” internacional de interesados en la salud mental para fundamentar las mejores prácticas en la atención de salud mental personalizada.

El uso de diagnósticos del DSM-5 frente a otra información clínica de psiquiatras académicos de EE UU para evaluar y tratar trastornos psicóticos

El DSM se basa en amplias observaciones de pacientes, con sugerencias sobre categorías que se remontan a más de 100 años. Los creadores comentaron que los modelos no eran del todo adecuados y necesitaban modificaciones adicionales¹. Los modelos actuales también se han calificado como de “una primera aproximación” que necesita características adicionales para lograr más utilidad y validez². Se han identificado aspectos específicos que necesitan mejorarse, como la fiabilidad, validez, integridad y utilidad^{3,4}.

Aunque en la práctica clínica convencional se emplean los diagnósticos del DSM para tomar decisiones de tratamiento, a menudo resalta información adicional sobre la evaluación del paciente. Es decir, los médicos suelen utilizar una resolución amplia de problemas más que un enfoque específico diagnóstico⁵.

Para abordar explícitamente la utilidad e integridad, preguntamos a una muestra de profesionales clínicos, mediante encuesta online de RedCap, cómo utilizan los diagnósticos del DSM en el contexto de otra información clínica para evaluar y tratar los trastornos psicóticos (es decir, trastornos del espectro de la esquizofrenia y trastorno bipolar y depresivo mayor con características psicóticas). Los psiquiatras encuestados procedían de 27 centros académicos ubicados en Estados Unidos, pues son los mayores usuarios del DSM y están más comprometidos en considerar continuamente cómo elegir y aplicar los criterios del DSM. Las respuestas fueron anónimas y los médicos no recibieron ninguna compensación por completar la encuesta. El estudio fue aprobado y clasificado como exento por la junta de revisión institucional de Partners Healthcare.

Los encuestados calificaron la importancia en su práctica de nueve consideraciones de evaluación clínica (diagnóstico según el DSM-5, signos y síntomas de presentación específicos, gravedad de los signos y síntomas, historial de los signos y síntomas, comorbilidades, historial de tratamiento, evaluación social, antecedentes familiares e historial de medicación), calificadas para cada uno de los cuatro domi-

Kenneth W.M. Fulford^{1,2}, Ashok Handa^{1,3}

¹St. Catherine's College, Oxford, UK; ²Faculty of Philosophy, University of Oxford, Oxford, UK; ³Nuffield Department of Surgical Sciences, J. Radcliffe Hospital, Oxford, UK

1. Herring J, Fulford KWM, Dunn M et al. *Med Law Rev* 2017;25:582-603.
2. Hughes JC, Crepez-Keay D, Emmett C et al. *Br J Psychiatry Adv* 2018;24:93-100.
3. Maj M, van Os J, De Hert M et al. *World Psychiatry* 2021;20:4-33.
4. Handa IA, Fulford-Smith L, Barber ZE et al. *BMJ* 2016;354:i1652.
5. Fulford KWM, Peile E, Carroll H. In: Fulford KWM, Peile E, Carroll H (eds). *Essential values-based practice: clinical stories linking science with people*. Cambridge: Cambridge University Press, 2012:39-54.
6. Stoyanov D, Stanghellini G, Van Staden W et al. *International perspectives in values-based mental health practice: case studies and commentaries*. Berlin: Springer Nature, 2021.
7. Stanghellini G, Mancini M. *The therapeutic interview in mental health: a values-based and person-centered approach*. Cambridge: Cambridge University Press, 2017.
8. Messas G, Fulford KWM. *Estudios de Psicología* 2021;38:e200102.
9. Birley J. In: Dickenson D, Fulford KWM (eds). *In two minds: a casebook of psychiatric ethics*. Oxford: Oxford University Press, 2000:327-35.

DOI:10.1002/wps.20902

(Fulford KWM, Handa A. *New resources for understanding patients' values in the context of shared clinical decision-making*. *World Psychiatry* 2021;20:446-447)

nios de decisión clínica e intervención (pronóstico, nivel de atención recomendado, medicamentos recomendados y terapias psicosociales recomendadas), utilizando una escala tipo Likert de cinco opciones que fluctuaban desde no importante (con un valor asignado de 1) hasta extremadamente importante (a las que se asignó un valor de 5).

De 566 psiquiatras que fueron invitados a participar en la encuesta, respondieron 129 (22,8%). Representaban a ambos sexos y a muchas edades, regiones, centros y tipos de práctica. Los resultados indicaron que las nueve consideraciones de evaluación fueron consideradas al menos moderadamente importantes para al menos un propósito clínico. Las pruebas de hipótesis primarias encontraron evidencia altamente significativa de una calificación media mayor para los signos y síntomas actuales que otras consideraciones de evaluación clínica ($X^2=667$, $p<0,001$). Utilizando un enfoque secundario de intersección-uniión, encontramos una fuerte evidencia de que los psiquiatras califican los signos y síntomas actuales como más importantes que cualquier otra consideración de evaluación incluida en la encuesta (media de calificación de importancia=4,46; $t=5,86$; $p<0,001$). El diagnóstico del DSM-5 tuvo la calificación de importancia media más baja observada (media=2,77).

Las pruebas *t post-hoc* encontraron evidencia de que la media para el diagnóstico DSM-5 era significativamente menor que la media para cualquier otra consideración de evaluación (media>3,58, $t_{121-123}<-9,65$; $p<0,001$), excepto los antecedentes familiares (media=2,84; $t_{123}=-0,77$; $p=0,44$). Las pruebas *post-hoc* que utilizaron regresión lineal no encontraron asociación de la diferencia en la media de las calificaciones de importancia entre los signos y síntomas actuales y el diagnóstico del DSM-5 con la edad ($t_{122}=-0,43$; $p=0,67$); sexo ($t_{120}=1,04$; $p=0,30$); zona de EE. UU. ($X_{(4)}^2=1,21$; $p=0,88$); centro (clasificado como solo hospital, hospital y otros, solo consultorio privado y solo práctica privada y solo clínica; $X_{(3)}^2=2,37$; $p=0,50$); y el número de pacientes atendidos ($X_{(4)}^2=0,97$; $p=0,91$).

No hicimos un muestreo de todos los posibles elementos que los profesionales clínicos utilizan en las evaluaciones, pero teníamos una pregunta abierta en la que los psiquiatras podían anotar los factores no encuestados. Los factores sugeridos fueron: diagnósticos previos, edad, función cognitiva, riesgo o antecedente de suicidio o violencia, historial forense, situación legal, antecedentes culturales, redes sociales, historial laboral, participación familiar, comprensión, aceptación de la enfermedad y el tratamiento, preferencias entre tratamientos, relación entre médico y paciente, y recursos económicos.

Mientras se estaba llevando a cabo nuestra encuesta, se publicó una evaluación mundial de opiniones de expertos clínicos en salud mental, en que se evaluó la utilidad de la CIE-11, que es similar al DSM en su enfoque y contenido categórico⁶. Esta encuesta global abordó todas las categorías de la CIE y DSM, explorando la utilización relativa de CIE/DSM para fines administrativos, de gestión del tratamiento, comunicación con otros profesionales y docencia. Nuestra encuesta se enfocó solo en psiquiatras de EE. UU, centrándose en trastornos psicóticos y obtuvo jerarquías relativas del uso de diagnósticos del DSM frente a otros datos clínicos para elegir y guiar el tratamiento. De acuerdo con nuestro proyecto, los autores de la encuesta global concluyeron que las categorías CIE y DSM son más útiles para fines administrativos y de facturación, y para comunicarse con otros profesionales clínicos. Son las menos utilizadas y sustancialmente menos útiles para elegir tratamientos individuales o asesorar sobre el pronóstico.

Nuestros resultados sugieren que, entre los pacientes con trastornos psicóticos, el diagnóstico del DSM-5 es menos importante que identificar otras características individuales de la enfermedad, especialmente tipo y gravedad de los síntomas, pero también comorbilidades y algunos aspectos de los antecedentes personales. Los factores relevantes señalados por otros investigadores incluyen tendencias suicidas, uso de drogas recreativas, complicaciones obstétricas, eventos adversos tempranos o recientes, cognición social y neurocognición⁵. El uso de estos factores permite más flexibilidad en la descripción que las categorías por sí solas. También puede incluirse la evolución.

Destacamos que, para interpretar las respuestas, solo contactamos a profesionales clínicos de centros académicos reconocidos. La mayoría (70,5%) de los encuestados tenían prácticas hospitalarias, pero esto podría esperarse de quienes tratan a muchos pacientes con trastornos psicóticos. Los resultados representan opiniones de profesionales clínicos que enseñan y realizan investigación, además de sus prácticas clínicas. La mayoría de los psiquiatras no respondieron.

Anorexia nerviosa y riesgo de mortalidad a largo plazo en mujeres

La anorexia nerviosa afecta hasta un 3% de mujeres jóvenes y tiene la tasa de mortalidad más elevada de cualquier trastorno psiquiátrico^{1,2}; con aproximadamente el 5% de los pacientes que mueren en los primeros 4 años después del diagnóstico¹. La intensa pérdida de peso y la desnutrición pueden causar daño generalizado a los órganos que pueden persistir a lo largo del tiempo, aun cuando finalmente se controle bien la anorexia nerviosa^{1,2}. Sin embargo, todavía no están claros los factores que intervienen en la alta mortalidad asociada con la anorexia nerviosa³.

En una cohorte longitudinal de 1.298.890 mujeres del Registro de Mantenimiento y Uso de Datos para el Estudio de los Clientes Hospitalarios⁴ en la Provincia de Quebec, Canadá, identificamos las mujeres hospitalizadas por anorexia nerviosa entre 1989 y 2016. Se identificó también un grupo de comparación de mujeres de edad similar que acudieron por parto o interrupción del embarazo y que eran representativas de la gran mayoría de mujeres de Quebec. Medimos la

No obstante, la tasa de respuesta (22,8%) fue típica de las encuestas online⁷. Posiblemente, los que respondieron estaban interesados en el tema y seguramente pensaron sobre las cuestiones planteadas. No estamos sugiriendo que los respondedores fueran representativos de los psiquiatras estadounidenses, pero podría señalarse que las sugerencias, hechas hace un siglo, sobre los aspectos en que se basan la CIE y el DSM, también provienen de observaciones clínicas, en gran parte de profesionales clínicos de centros selectos. No fueron hechas o no se confirmaron desde entonces en base a otros validadores¹.

Por último, se ha argumentado que los cambios en DSM y CIE deberían tratar de mejorar la utilidad y la precisión⁸. La precisión en la elección de tratamientos y en la predicción de los resultados podría mejorarse incorporando factores que los profesionales clínicos citan como más importantes en los sistemas formales de diagnóstico. El hecho de que estos factores ya se utilicen para tomar decisiones clínicas demuestra que son prácticos y sugiere que pueden ser válidos. Un sistema mejorado podría incorporar, en nuevos modelos, entidades categóricas y características adicionales, como las que se proporcionan al reconocer los síntomas individuales y la gravedad de esos síntomas⁹. Dichos modelos pueden probarse y evaluarse, y posteriormente implementarse si muestran ventajas en comparación con los sistemas existentes.

Bruce M. Cohen, Caitlin Ravichandran, Dost Öngür, Peter Q. Harris, Suzann M. Babb

Harvard Medical School and McLean Hospital, Boston, MA, USA

D. Öngür recibe apoyo de US National Institutes of Health/National Institute of Mental Health (beca N° K24MH104449). Hay información adicional disponible sobre el estudio en <https://www.mcleanhospital.org/figures-tables>.

1. Kendler KS. *Mol Psychiatry* 2012;17:377-88.
2. Schaffner KF. *World Psychiatry* 2016;15:39-40.
3. Cohen BM. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1211-2.
4. Ravichandran C, Öngür D, Cohen BM. *Psych Res Clin Pract* (in press).
5. Maj M. *Ann Gen Psychiatry* 2020;19:27.
6. First MB, Rebello TJ, Keeley JW et al. *World Psychiatry* 2018;17:187-95.
7. Lindermann N. What's the average survey response rate? <https://surveyanyplace.com>.
8. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
9. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.

DOI:10.1002/wps.20903

(Cohen BM, Ravichandran C, Öngür D, Harris PQ, Babb SM. Use of DSM-5 diagnoses vs. other clinical information by US academic-affiliated psychiatrists in assessing and treating psychotic disorders. World Psychiatry 2021;20:447-448)

anorexia nerviosa como una variable binaria (sí, no), e incluimos una variable categórica para el número total de ingresos por anorexia (0, 1, 2, ≥ 3 ingresos) a fin de determinar la gravedad de la enfermedad.

Efectuamos seguimiento en el tiempo a las mujeres para identificar las muertes intrahospitalarias hasta el 31 de marzo de 2018. Clasificamos la causa de la muerte como anorexia nerviosa, suicidio, cardiovascular, pulmonar (incluida la neumonía), cáncer, enfermedades hepáticas y otras digestivas, enfermedades infecciosas (diferentes a la neumonía), enfermedades renales, del sistema nervioso, diabetes y otras enfermedades endocrinas, shock e insuficiencia orgánica, obstétricas, otras, o causas desconocidas.

Utilizamos modelos de regresión de Cox para estimar los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) para cada causa de muerte, ajustados con respecto a edad al inicio, morbilidad preexistente (depresión, ansiedad y consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias al ingresar en la cohorte o previamente),

privación socioeconómica, entorno rural y duración de la hospitalización índice. Incluimos términos de interacción temporal cuadráticos para determinar las asociaciones según año de seguimiento.

La cohorte estuvo constituida por 5.169 mujeres con anorexia nerviosa, incluidas 227 que fallecieron durante el seguimiento. La mortalidad fue más elevada para las mujeres con anorexia que sin anorexia (3,24 frente a 0,38 por 1.000 personas-año). En los modelos ajustados, la anorexia se relacionó con un aumento de 2,47 veces el riesgo de muerte en comparación con la ausencia de anorexia (IC del 95%: 2,01-3,04). Las mujeres con tres o más ingresos por anorexia tuvieron 4,05 veces más de riesgo de muerte con el tiempo (IC del 95%: 2,85-5,75). La anorexia nerviosa se asoció con un incremento de 9,01 veces el riesgo de muerte a los 5 años (IC del 95%: 7,28-11,16), de 7,18 veces el riesgo a los 10 años (IC del 95%: 6,07-8,51), y de 2,90 veces el riesgo a los 20 años (IC del 95%: 2,16-3,89); pero no se asoció significativamente con la mortalidad a los 25 años de seguimiento (HR: 1,47; IC del 95%: 0,88-2,45).

La anorexia nerviosa se asoció con muerte por suicidio (HR=4,90; IC del 95%: 1,93-12,46), enfermedad pulmonar (HR=3,49; IC del 95%: 1,77-6,89), diabetes y otras enfermedades endocrinas (HR=7,58; IC del 95%: 1,89-30,42), enfermedades hepáticas y otras digestivas (HR=3,27; IC del 95%: 1,33-8,06) y shock e insuficiencia orgánica (HR=3,59; IC del 95%: 1,23-10,49). Entre las causas pulmonares, la anorexia se asoció más fuertemente con muerte debida a neumonía (HR=8,19; IC del 95%: 2,78-24,14). La causa de muerte se especificó como anorexia nerviosa en cinco pacientes (2,2%). No hubo relación a largo plazo con la muerte por causas cardiovasculares o de otro tipo.

El riesgo de muerte fue particularmente elevado en el caso de diabetes y neumonía, trastornos asociados con anorexia nerviosa que pueden ser subestimados. Aunque es plausible que la grave restricción de calorías tenga efectos sobre las funciones pancreática y pulmonar, también se sabe que las mujeres con diabetes tipo 1 tienen más riesgo de desarrollar trastornos de la conducta alimentaria⁵. Las mujeres diabéticas con anorexia nerviosa a veces modifican sus inyecciones de insulina para controlar el peso, lo que aumenta el riesgo de episodios hiperglucémicos, cetoacidosis diabética y complicaciones potencialmente letales como el coma diabético⁵. Las mujeres con anorexia nerviosa pueden estar en riesgo de neumonía a causa de la aspiración de alimentos. El riesgo elevado de mortalidad por neumonía también puede deberse a una disminución de la respuesta inmunitaria a las infecciones bacterianas, lo que conlleva un retraso del diagnóstico o tratamiento e infecciones pulmonares más graves^{6,7}.

El suicidio también fue una causa principal de muerte. La anorexia nerviosa a menudo se agrupa con depresión, ansiedad y trastornos de la personalidad, así como el consumo de sustancias². El consumo de alcohol en particular conlleva un alto riesgo de tentativa de suicidio en pacientes con anorexia nerviosa^{8,9}. Sin embargo, algunos datos indican que las tasas de mortalidad están elevadas incluso en mujeres con anorexia nerviosa que no tienen comorbilidades psiquiátricas⁹. En el presente estudio, la anorexia nerviosa se asoció con mayor mortalidad incluso después del ajuste por depresión y ansiedad, lo que sugiere que al menos algunas de las vías que vinculan la anorexia nerviosa con la mortalidad son independientes de los trastornos mentales comórbidos.

En contraste con la afectación frecuente del sistema cardiovascular en la anorexia nerviosa aguda³, la enfermedad cardiovascular no fue una de las principales causas de muerte en este análisis. En un estudio previo de 6.009 mujeres suecas, la anorexia nerviosa de manera similar se asoció más fuertemente con el suicidio, las causas respiratorias y endocrinas que la muerte de origen cardiovascular⁶. Es posible que el bajo peso debido a la disminución de la ingesta de calorías mitigue el daño al sistema cardiovascular⁶.

Este estudio tiene limitaciones. Evaluamos la anorexia nerviosa grave que requirió hospitalización, no la anorexia más leve tratada adecuadamente a nivel ambulatorio. No teníamos información sobre las recaídas o recuperación de la anorexia, el índice de masa corporal, la actividad física o la nutrición. En particular, faltaban parcialmente los datos sobre la causa de muerte antes de 2006. Utilizamos un grupo de comparación compuesto por mujeres fértiles. Por consiguiente, nuestros resultados pueden diferir de los estudios que utilizan la población general como grupo de referencia.

Todavía no se ha determinado por completo el papel a largo plazo de la anorexia nerviosa en la mortalidad. En este estudio con 29 años de seguimiento, la hospitalización por anorexia nerviosa se relacionó con un incremento del riesgo de muerte hasta los 20 años posteriores y se correlacionó fuertemente con la mortalidad por diabetes, neumonía y suicidio. Puesto que el riesgo de muerte fue más acentuado en las primeras dos décadas, las intervenciones tempranas para tratar la anorexia nerviosa pueden tener el mayor potencial para reducir el daño. Es necesario documentar mejor el impacto de la anorexia nerviosa en el curso de la vida a fin de mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad.

Nathalie Auger¹⁻⁴, Brian J. Potter¹⁻⁵, Ugochinyere Vivian Ukah²⁻³, Nancy Low⁶, Mimi Israël^{6,7}, Howard Steiger^{6,7}, Jessica Healy-Profitós^{1,2}, Gilles Paradis^{2,3}

¹University of Montreal Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada; ²Institut National de Santé Publique du Québec, Montreal, QC, Canada; ³Department of Epidemiology, Biostatistics, and Occupational Health, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁴Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; ⁵Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Montreal Hospital Center, Montreal, QC, Canada; ⁶Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada; ⁷Eating Disorders Continuum, Douglas Mental Health University Institute, Montreal West Island University Integrated Health and Social Service Centre, Montreal, QC, Canada

1. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Katulski K. *Maturitas* 2013;75:215-20.
2. Treasure J, Claudino A, Zucker N. *Lancet* 2010;375:583-93.
3. Himmerich H, Hotopf M, Shetty H et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019;269:351-9.
4. Tith RM, Paradis G, Potter BJ et al. *JAMA Psychiatry* 2020;77:44-51.
5. Treasure J. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:273.
6. Papadopoulos F, Ekblom A, Brandt L et al. *Br J Psychiatry* 2009;194:10-7.
7. Brown RF, Bartrop R, Birmingham CL. *Acta Neuropsychiatr* 2008;20:117-28.
8. Bulik CM, Thornton L, Pinheiro AP et al. *Psychosom Med* 2008;70:378-83.
9. Kask J, Ekselius L, Brandt L et al. *Psychosom Med* 2016;78:910-9.

DOI:10.1002/wps.20904

(Auger N, Potter BJ, Ukah UV, Low N, Israël M, Steiger H, et al. Anorexia nervosa and the long-term risk of mortality in women. World Psychiatry 2021;20:448-449)

Plan de Estudios para Formadores de Habilidades Fundamentales de Ayuda del Programa EQUIP de la OMS

Las habilidades fundamentales de ayuda son las competencias del proveedor necesarias para construir una relación cálida y de

confianza con un cliente. Son ejemplos la comunicación verbal y no verbal efectiva, la demostración de empatía, la creación

de empatía y la promoción de la esperanza y la expectativa de cambio¹.

Estas habilidades se han establecido ampliamente como un prerrequisito esencial y universal para la prestación de cualquier tratamiento psicosocial o psicológico eficaz¹, y se han identificado como competencias básicas necesarias para todos los profesionales sanitarios en el próximo Modelo de Competencia Global para la Cobertura de Salud Universal de la Organización Mundial de la Salud (OMS)².

El uso competente de estas habilidades por parte de los profesionales mejora los resultados del tratamiento en las personas que tienen acceso a toda la gama de servicios de salud, desde cirugía hasta servicios de salud mental^{1,3}, y se ha demostrado que el uso de estas habilidades respalda un mayor cumplimiento del tratamiento también fuera del campo de la salud mental; por ejemplo, la adherencia al tratamiento del VIH⁴.

La experiencia global reciente de la pandemia de COVID-19 ha demostrado que las habilidades de apoyo a la salud mental y psicosociales no pueden limitarse únicamente a los especialistas en salud mental. Los sistemas de salud podrán responder mejor a las emergencias de salud pública y proporcionar una atención sistemática superior si todos los profesionales sanitarios son competentes en las habilidades fundamentales de ayuda. No obstante, en muchos programas de formación sanitaria, la atención que se presta a estas habilidades y su evaluación es limitada⁵.

La OMS desarrolló el proyecto Asegurando la Calidad en el Apoyo Psicológico (EQUIP), que tiene como objetivo reforzar la calidad del apoyo psicosocial y la formación psicológica en el marco de la agenda de la Cobertura Sanitaria Universal. La plataforma EQUIP ofrecerá materiales para formadores, supervisores y coordinadores de programa sobre capacitación y evaluación basadas en competencias⁶. Uno de estos recursos para los formadores es el Plan de Estudios para Formadores de Habilidades Fundamentales de Ayuda basado en competencias.

El proceso formativo para desarrollar este paquete de capacitación incluyó una revisión descriptiva, identificación de los factores comunes con respaldo empírico que se utilizan en diferentes intervenciones eficaces⁷, insumos de diseño centrados en el ser humano y una amplia consulta de expertos, incluidos expertos de los centros de trabajo, gestores de programas y académicos. Con base en estas contribuciones, se identificó una amplia gama de habilidades. Algunos ejemplos incluyen habilidades de comunicación verbal y no verbal, utilizando terminología culturalmente adaptada y apropiada a la edad y a conceptos de angustia, confidencialidad, normalización de sentimientos, expresión de empatía, promoción de la esperanza y evaluación del riesgo de suicidio. Además, en base a la importancia de las actitudes para motivar comportamientos de cuidado⁸, se incluyó un módulo sobre actitudes para ayudar a los demás.

El programa de formación tiene un formato modular, para permitir a los formadores adaptarlo a las necesidades de los alumnos con base en las breves evaluaciones de competencia realizadas a través del programa de formación. El plan de estudios incluye aspectos didácticos, actividades de grupo participativas y técnicas

de recuperación de habilidades, que pueden impartirse online, de forma presencial o mediante un enfoque combinado. Las evaluaciones de competencia basadas en juegos de roles⁹ se llevan a cabo durante toda la capacitación para monitorear el progreso, determinar las competencias mínimas y asegurarse de que el alumno no tenga comportamientos perjudiciales (por ejemplo, ser despectivo o crítico, ignorar o minimizar los signos de alerta de suicidio)⁹.

El Plan de Estudios para Formadores de Habilidades Fundamentales de Ayuda de EQUIP está diseñado como un curso breve: aproximadamente 20 horas de contenido, con flexibilidad basada en el nivel de habilidades previas de los alumnos. Está diseñado para implementarse en una amplia gama de sectores de organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, como salud pública, servicios para la familia y la comunidad, educación y aplicación de la ley, con alumnos que son profesionales y paraprofesionales sin capacitación previa en salud mental y en habilidades de apoyo psicosocial.

En la actualidad se están realizando pruebas piloto del paquete de formación en Uganda, Nepal y Perú, para evaluar su viabilidad, aceptabilidad y beneficio percibido para la atención a distancia y en persona.

El Plan de Estudios para Formadores de Habilidades Fundamentales de Ayuda de EQUIP tiene como objetivo satisfacer una necesidad indispensable al garantizar que la creciente fuerza laboral de profesionales sanitarios y proveedores no especializados sea competente en las habilidades fundamentales de ayuda. Cabe esperar que esto, junto con otras actividades, conduzca a una mejor calidad de la atención y represente un paso más para lograr el objetivo de contar con una fuerza laboral de salud competente para la Cobertura de Salud Universal.

Sarah Watts¹, Jen Hall¹, Gloria A. Pedersen², Katherine Ottman², Kenneth Carswell¹, Edith van't Hof¹, Brandon A. Kohrt², Alison Schafer¹

¹World Health Organization, Geneva, Switzerland; ²George Washington University, Washington, DC, USA

Este estudio ha sido financiado por la Organización Mundial de la Salud a través de una beca de la Agencia de EEUU para el Desarrollo Internacional (USAID). Los autores son los únicos responsables de las opiniones expresadas y no representan necesariamente los puntos de vista, decisiones o políticas de las instituciones a las que están afiliados.

1. Wampold BE. *World Psychiatry* 2015;14:270-7.
2. Mills J, Middleton JW, Schafer A et al. *Hum Resour Health* 2020;18:15.
3. Han JL, Pappas TN. *J Surg Educ* 2018;75:88-94.
4. Erb S, Letang E, Glass TR et al. *HIV Med* 2017;18:623-34.
5. Holmes CL, Miller H, Regeher G. *Med Educ* 2017;51:732-9.
6. Kohrt BA, Schafer A, Willhoite A et al. *World Psychiatry* 2020;19:115-6.
7. Pedersen GA, Lakshmin P, Schafer A et al. *J Behav Cogn Ther* 2020;30:165-86.
8. Kohrt BA, Turner EL, Rai S et al. *Soc Sci Med* 2020;250:112852.
9. Kohrt BA, Jordans MJD, Rai S et al. *Behav Res Ther* 2015;69:11-21.

DOI:10.1002/wps.20880

(Watts S, Hall J, Pedersen GA, Ottman K, Carswell K, Van't Hof E et al. The WHO EQUIP Foundational Helping Skills Trainer's Curriculum. World Psychiatry 2021;20:449-450)

Implementación del Plan de Acción de la WPA 2020-2023

La pandemia de COVID-19 ha supuesto una tremenda carga a los sistemas de asistencia sanitaria en todo el mundo. Lamentablemente, los servicios de salud mental también se han visto gravemente afectados. Esto es evidente en la reducción de la asignación de recursos y la disminución del tamaño de muchos servicios de salud mental o incluso en el cierre de servicios en muchas partes del mundo¹⁻⁴.

La WPA está revisando su Plan de Acción 2020-2023⁵ a la luz de la pandemia. El plan ya está en marcha, y el Comité Ejecutivo se ha reunido varias veces para finalizar los cambios necesarios. El éxito de la implementación del Plan de Acción depende en gran medida de la interacción bien coordinada de todos los componentes de la estructura de la WPA. Lamentablemente, hemos afrontado varias dificultades para el funcionamiento de nuestra Secretaría debido al confinamiento y a otros problemas relacionados con la COVID-19. Sin embargo, confiamos en que la Asociación superará con éxito las dificultades inherentes a este periodo crítico.

La Asamblea General de la WPA adoptó el Código Ético para Psiquiatría de la Asociación en octubre de 2020⁶. El Código fue desarrollado por el Comité Permanente de Ética y Revisión, con contribuciones de sociedades psiquiátricas de todo el mundo. El Código es actualmente la declaración oficial de la WPA sobre la ética en psiquiatría. No pretende reemplazar los códigos de ética nacionales, que pueden abordar mejor las circunstancias locales de cada país e incorporar los valores socioculturales locales. La WPA está solicitando a sus Sociedades Miembro que respalden los principios del Código y confirmen que sus códigos no están en conflicto con los principios generales de la Asociación.

La WPA ha establecido 16 grupos de trabajo para abordar las seis prioridades de su Plan de Acción 2020-2023: desarrollo de capacidades; salud mental pública; salud mental de niños, adolescentes y jóvenes; abordar la comorbilidad en salud mental; asociaciones con otros organismos profesionales y no gubernamentales; y continuación y finalización del trabajo del Plan de Acción previo. Cada uno de estos grupos ha desarrollado términos de referencia e identificado proyectos para el futuro⁷. Entre las prioridades actuales, la salud mental

pública continúa recibiendo una atención especial. La WPA tiene como objetivo promover una mayor comprensión de la salud mental pública entre los profesionales y la población, incluida la cooperación con organizaciones de pacientes y familias^{8,9}.

Nuestro programa de reuniones científicas está ahora en pleno apogeo. En diciembre 2020, tuvimos el primer Congreso Temático virtual sobre Colaboración Interseccional bajo el tema "Trauma psicológico: carga global sobre la salud mental y física". Las presentaciones del congreso ya están disponibles en nuestro sitio web (www.wpanet.org). El primer Congreso Mundial de Psiquiatría virtual de la WPA tuvo lugar en marzo 2021, con un excelente programa de sesiones interactivas y conferenciantes de clase mundial. Fue una experiencia cautivadora y gratificante. También celebramos recientemente un Congreso Regional virtual organizado por la Sociedad Rusa de Psiquiatras. El 21º Congreso Mundial de Psiquiatría tendrá lugar en formato virtual del 18 al 21 de octubre de 2021.

Los miembros de la WPA están familiarizados con los cursos que por lo general llevamos a cabo durante los Congresos Mundiales. Una parte clave de nuestro programa educativo aparece ahora como un sistema de gestión del aprendizaje y un portal educativo en nuestro sitio web¹⁰. El portal se lanzó a principios de 2021. Actualmente alberga muchos recursos educativos, incluida nuestra Biblioteca de Recursos COVID-19. Para celebrar el lanzamiento del portal de educación, nuestros miembros son elegibles para registrarse gratuitamente en cualquiera de los cursos de educación online que se llevarán a cabo durante el próximo año.

Al igual que en nuestros cursos presenciales, habrá actividades, debates y oportunidades para la interacción, y quienes completen con éxito el curso recibirán un certificado de participación. Esta oportunidad es un valor añadido a una agenda científica ya sobresaliente, y agradecemos a nuestros colegas que están contribuyendo a su tiempo y experiencia a este nuevo programa. Todos los cursos del programa de educación online estarán disponibles eventualmente en el portal de educación de la WPA.

Este año, se ha agregado al portal una selección de recursos nuevos y actualizados, incluidos cursos sobre telepsiquiatría

y psicoterapias basadas en la evidencia. También está disponible en el portal nuestro extremadamente popular Programa de Violencia de Género y Sexual contra las Mujeres. El portal se ha actualizado para ser ahora más interactivo, con presentaciones, listas de lectura, puntos de enseñanza y cuestionarios. Trabajaremos durante los próximos meses para actualizar también las versiones en otros idiomas. Esperamos que este nuevo portal no solo facilite una mayor educación en psiquiatría, sino que también fomente e inspire el aprendizaje entre colegas y estudiantes de todo el mundo.

La WPA continúa ayudando a sus miembros a desarrollar una respuesta eficaz y rápida a las solicitudes de apoyo para cuestiones normativas. La respuesta reciente a la crisis de Ucrania ejemplifica la colaboración entre la Asociación y las Sociedades Miembro en este sentido¹¹. Esto sirve como modelo para el trabajo futuro de carácter similar, y de cómo las organizaciones con un perfil diferente pueden trabajar con éxito para ayudar a mejorar el tratamiento y la atención de las personas que viven con trastornos mentales.

Las Secciones Científicas de la WPA continúan estando a la vanguardia en conferir diversidad al trabajo de la Asociación. Además, los miembros de las Secciones participan activamente en programas de enseñanza, formación e investigación centrados en los objetivos del Plan de Acción de la WPA¹²⁻¹⁴. Algunos ejemplos de este trabajo incluyen las actividades de la Sección de Psiquiatras al Inicio de su Carrera, que recoge las opiniones de los psiquiatras al inicio de su carrera sobre su función en la práctica clínica, y los apoya en la utilización de los sistemas de clasificación psiquiátrica actuales y futuros en el mundo^{15,16}.

La pandemia de COVID-19 ha modificado el mundo tal como lo conocíamos. La WPA es consciente de que la continua propagación mundial de la infección aumenta el riesgo de desarrollar trastornos mentales, las recaídas de trastornos mentales existentes y una salud mental deficiente, además de afectar el trabajo de los servicios de salud mental. Esperamos que la WPA continúe generando interés entre todos sus componentes para desarrollar estrategias para el trabajo futuro.

Somos optimistas de que recibiremos apoyo, participación activa y consejos de

nuestros miembros para abordar nuestras prioridades específicas y marcar una verdadera diferencia en la salud mental.

Afzal Javed

Presidente de la WPA

1. World Health Organization. The impact of COVID-19 on mental, neurological and substance use services: results of a rapid assessment. Geneva: World Health Organization, 2020.
2. Adhanom Ghebreyesus T. World Psychiatry 2020;19:129-30.

3. Stewart DE, Appelbaum PS. World Psychiatry 2020;19:406-7.
4. Unutzer J, Kimmel RJ, Snowden M. World Psychiatry 2020;19:130-1.
5. Javed A. World Psychiatry 2020;19:411-2.
6. Appelbaum PS, Tyano S. World Psychiatry 2021; 20:308-9.
7. Javed A. World Psychiatry 2021;20:146.
8. Singh SP, Javed A, WPA Expert Internationally Advisory Panel for Early Intervention in Psychosis. World Psychiatry 2020;19:122.
9. Campion J, Javed A, Marmot M et al. World Soc Psychiatry 2020;2:77-83.
10. Ng RMK. World Psychiatry 2020;19:257-8.

11. Herrman H, Chkonja E, Pinchuk I et al. World Psychiatry 2021;20:147-8.
12. Schulze TG. World Psychiatry 2020;19:408-10.
13. Schulze TG. World Psychiatry 2020;19:123-4.
14. Bertelli MO, Salvador-Carulla L. World Psychiatry 2020;19:260.
15. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. World Psychiatry 2019;18:243-4.
16. Pinto da Costa M. World Psychiatry 2020;19:127-8.

DOI:10.1002/wps.20895

(Javed A. *Implementation of the WPA Action Plan 2020-2023. World Psychiatry 2021;20:451-452*)

Atención psiquiátrica en oncología y medicina paliativa: Nuevos retos y perspectivas de futuro

Los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostican un aumento de la incidencia de cáncer del 40% en países de altos ingresos y de más del 80% en países de bajos ingresos para 2030, y un incremento tanto de la mortalidad como de la supervivencia prolongada. En consecuencia, la agenda de la psiquiatría en oncología y medicina paliativa debe revisarse y actualizarse.

De hecho, las implicaciones de las enfermedades oncológicas para la salud mental se han subrayado repetidamente en los últimos 40 años como una necesidad de atención en la práctica clínica, como parte de la atención interdisciplinaria centrada en la persona. Se informa que al menos el 30% de los pacientes con cáncer reciben un diagnóstico psiquiátrico (p. ej., depresión mayor, espectro depresivo, trastornos relacionados con el estrés y la ansiedad), mientras que un mayor porcentaje muestra otros trastornos psicosociales clínicamente relevantes (p. ej., desmoralización, ansiedad por la salud, estado de ánimo irritable)¹.

Los problemas de salud mental entre los pacientes y sus familias están relacionados con la reducción de la calidad de vida, el deterioro de las relaciones sociales, mayor tiempo de rehabilitación, menor adherencia al tratamiento, comportamiento anormal de la enfermedad y posiblemente una supervivencia más corta². En pacientes con cáncer avanzado, estos problemas son aún más evidentes, y hay una serie de trastornos psiquiátricos y psicosociales importantes que deberían ser objetivo de la atención al final de la vida.

Por estos motivos, se ha afirmado que "no es posible proporcionar una atención oncológica de buena calidad sin abordar las necesidades de salud psicosocial del paciente"³. En la actualidad, forma parte de la agenda oncológica mundial que la aten-

ción psicosocial del cáncer sea reconocida como un derecho humano universal; que el dominio psicosocial se integre en la atención sistemática al cáncer; y que se mida la angustia como el sexto signo vital después de la temperatura, presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y dolor en pacientes con cáncer⁴.

Los importantes avances de la investigación en el área de la psico-oncología han favorecido el desarrollo, implementación y difusión de tratamientos basados en la evidencia, tanto en lo que respecta a la psicoterapia (p. ej., psicoterapia expresiva y de apoyo, terapia cognitivo-conductual y cognitivo-existencial, psicoterapia centrada en el significado) como a la farmacoterapia integrada para los trastornos psiquiátricos y los síntomas relacionados con el cáncer (p. ej., dolor, sofocos). Sin embargo, existen desigualdades en el desarrollo de la oncología psicosocial a nivel mundial. Las limitaciones económicas importantes dentro de los sistemas sanitarios pueden socavar tanto el seguimiento de la angustia como el proceso de derivación a los servicios de salud mental y tratamiento psiquiátrico⁵. Un nuevo reto está representado por el debate en torno a la eutanasia y la muerte asistida por el médico, en el que la psiquiatría y la psico-oncología desempeñan un papel específico. Asimismo, las implicaciones de la detección y tratamiento del cáncer en personas con enfermedades mentales graves son una parte extremadamente importante de la agenda de la psico-oncología y los cuidados paliativos.

La Sección sobre Psico-oncología y Cuidados Paliativos de la WPA fue fundada a finales de la década de 1980 con el objetivo específico de fomentar la psiquiatría y las ciencias del comportamiento en todos los campos de la oncología y los cuidados paliativos. El principal objetivo es proporcionar atención psicosocial óptima

a pacientes en todas las etapas de la enfermedad y supervivencia, así como apoyo a las familias.

La Sección está comprometida a recoger y difundir información científica sobre los problemas psicopatológicos y psicosociales más comunes de los pacientes con cáncer y sus familias; y establecer relaciones de trabajo con otras organizaciones en el campo de la psico-oncología y los cuidados paliativos a nivel internacional.

La colaboración con otras Secciones de la WPA, en especial la de Psiquiatría, Medicina y Atención Primaria, se ha establecido a lo largo del tiempo, con presentaciones en reuniones de la WPA en todo el mundo y la producción de libros⁶⁻⁸, artículos científicos y capítulos de libros. Otras secciones de la WPA tienen el potencial de participar en esta colaboración.

En la actualidad, la psico-oncología y la psiquiatría en cuidados paliativos se reconocen como disciplinas en sí mismas, dentro del campo más general de la psiquiatría de consulta y enlace. Muchos programas de residencia para estudiantes de medicina y psiquiatría, así como becas en psiquiatría de consulta y enlace, incluyen rotaciones clínicas en psico-oncología y cuidados paliativos. La detección sistemática de la angustia es ahora una parte aceptada de los protocolos en los centros oncológicos y hay un aumento de la investigación dirigida a comprender mejor cómo evaluar y proporcionar atención psiquiátrica utilizando pautas y protocolos basados en la evidencia⁹.

Nuestra Sección ha desempeñado un papel de liderazgo en abordar los múltiples aspectos relacionados con pacientes que tienen trastornos oncológicos y psiquiátricos concomitantes. Continuará trabajando para mejorar la calidad de la formación, así como la atención clínica y la investigación en esta área interdisciplinaria en todo el

mundo. Las actividades académicas continuarán incluyendo oportunidades para presentaciones científicas y capacitación en las reuniones de la WPA, así como proyectos de investigación colaborativa y clínicos.

Luigi Grassi¹, Michelle Riba²

¹Institute of Psychiatry, Department of Neuroscience and Rehabilitation, University of Ferrara, Ferrara, Italy; ²Department of Psychiatry and Rogel Cancer Center, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

1. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H et al. *Lancet Oncol* 2011;12:160-74.
2. Caruso R, Nanni MG, Riba MB et al. *Int Rev Psychiatry* 2017;29:389-402.
3. Institute of Medicine. *Cancer care for the whole patient: meeting psychosocial health needs*. Washington: National Academies Press, 2008.
4. Bultz BD, Cummings GG, Grassi L et al. *Psychooncology* 2014;23:1073-8.
5. Grassi L, Fujisawa D, Odyio P et al. *Psychooncology* 2016;25:1127-36.
6. Grassi L, Riba M. *Clinical psycho-oncology: an international perspective*. Chichester: Wiley, 2012.

7. Grassi L, Riba M. *Psychopharmacology in oncology and palliative care*. Berlin: Springer, 2014.
8. Grassi L, Riba M, Wise T. *Person-centered approach to recovery in medicine. Insights from psychosomatic medicine and consultation-liaison psychiatry*. Berlin: Springer, 2019.
9. Riba MB, Donovan KA, Andersen B et al. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:1229-49.

DOI:10.1002/wps.20836

(Grassi L, Riba M. Psychiatric care in oncology and palliative medicine: new challenges and future perspectives. World Psychiatry 2021;20:452-453)

El avance de la psicoterapia en psiquiatría: contribución de la Sección de Psicoterapia de la WPA

La psicoterapia ha sido un componente esencial de la teoría y práctica de la psiquiatría durante más de un siglo. Se cuenta con suficiente evidencia para considerarla un tratamiento que puede producir cambios epigenéticos, neuroendocrinos y estructurales duraderos en el cerebro¹.

Muchas modalidades de psicoterapia se han manualizado en las últimas tres décadas y han demostrado ser útiles para la mayoría de trastornos mentales. Los ensayos controlados aleatorizados muestran que todas las psicoterapias son igualmente eficaces para la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo, con un tamaño de efecto sólido para la psicoterapia de apoyo, la terapia interpersonal (TIP), la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la psicoterapia psicodinámica².

Los profesionales clínicos a menudo combinan las modalidades de psicoterapia en la práctica diaria³; y factores comunes, como empatía, validación, apoyo, afirmación, alianza terapéutica, funcionamiento reflexivo/mentalización y expresión del afecto, promueven la reducción de los síntomas y mejoras en el ámbito funcional. Los estudios de eficacia han demostrado que los factores comunes pueden estar en el centro de los resultados positivos^{3,4}. La Sección de Psicoterapia de la WPA apoya los esfuerzos para definir el papel que estos factores juegan en la atención del paciente, incluso cuando la psicoterapia formal no esté disponible o no se use deliberadamente, y para desarrollar enfoques educativos que fomenten su implementación.

En la actualidad se están utilizando metaanálisis de datos de participantes individuales para examinar la eficacia del tratamiento diferencial entre los tratamientos respaldados empíricamente, para ayudar a identificar si subgrupos de pacientes pueden responder mejor a formas específicas de psicoterapia⁵. Los hallazgos prelimi-

nares son alentadores y podrían ayudar a los profesionales clínicos a asignar a los pacientes a una o más formas de terapia, según la presencia de afecciones comórbidas o la duración y gravedad de los síntomas. Por ejemplo, hay datos agrupados que muestran que la psicoterapia psicodinámica puede ser más eficaz que la TCC, cuando se combina con medicación antidepressiva, en episodios depresivos de mayor duración. Por otra parte, la TCC puede ser superior en pacientes con síntomas depresivos de menor duración y con ansiedad comórbida⁵. Estos avances en la investigación, que amplían la disponibilidad de conjuntos de datos para aumentar significativamente la potencia estadística, pueden hacer avanzar el campo para crear pautas que permitan seleccionar modalidades de psicoterapia basadas en especificadores y subgrupos de pacientes con trastornos de ansiedad y depresivos^{2,4,8}.

La Sección de Psicoterapia de la WPA proporciona un foro para promover la práctica, formación e investigación de las psicoterapias basadas en la evidencia dentro de la psiquiatría. La Sección cuenta actualmente con más de 200 miembros activos, que representan a 32 países. Dado el entusiasmo por desarrollar la experiencia en psicoterapias basadas en la evidencia, creamos once grupos de interés especial para promover actividades académicas y educativas formales dirigidas. Estos grupos se subdividen además en dos categorías: "Psicoterapia para Poblaciones Especiales" y "Adaptaciones Culturales de Psicoterapias Basadas en la Evidencia".

Los grupos de "Psicoterapia para Poblaciones Especiales" buscan explorar la aplicación de psicoterapias de forma económicamente responsable a grupos o poblaciones marginados y desatendidos. Incluyen "Psicoterapia con Refugiados, Personas Despla-

zadas y Supervivientes a Traumas", "Psicoterapia con Lesbianas, Gays, Transexuales, Bisexuales, Intersexuales, Queer y Otros (LGTBIQ+)", "Psicoterapia en la Vejez" y "Psicoterapia en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace", y "Psicoterapia con Adolescentes y Adultos Jóvenes". Durante el último trienio, estos grupos contribuyeron con presentaciones en la Reunión copatrocinada por la WPA sobre Psicotraumatología celebrada en Duhok, Irak, en junio de 2019, y en el Congreso Interseccional sobre Trauma Psicológico de la WPA, celebrado virtualmente en diciembre de 2020.

Los grupos de "Adaptaciones Culturales de Psicoterapias Basadas en la Evidencia" buscan desarrollar tratamientos psicosociales sensibles y culturalmente consonantes. Incluyen "Adaptaciones Culturales de la TCC", "Adaptaciones Culturales de la TIP", "Adaptaciones Culturales de Psicoterapias de la Tercera Ola", "Adaptaciones Culturales de Psicoterapias Psicodinámicas", "Adaptaciones Culturales de la Psicoterapia de Apoyo" y "Adaptaciones Culturales de las Entrevistas Motivacionales". Los líderes de estos grupos fueron fundamentales en el desarrollo del Curso de Psicoterapia de Apoyo de la WPA en abril de 2021, que tuvo cerca de 1.000 inscritos y se ofreció de forma gratuita en una plataforma virtual. Además, diseñaron ocho módulos de enseñanza integrales sobre Psicoterapias Basadas en la Evidencia que ahora están disponibles en el sitio web de la WPA (www.wpanet.org). Cada módulo consta de diversos materiales educativos, como reimpressiones de revistas científicas y capítulos, presentaciones de diapositivas, preguntas de opción múltiple para autoevaluación, enlaces de videos informativos teóricos y clínicos, y una completa bibliografía.

Otra actividad educativa coordinada por la Sección al inicio de la pandemia

de COVID-19 fue una serie de conferencias para trabajadores sanitarios en China, impartidas en chino e inglés, en que se abordaron las intervenciones psicoterapéuticas para el estrés, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo relacionados con el COVID-19, prevención del desgaste profesional y el bienestar del médico. Estas conferencias se impartieron de forma virtual durante un periodo de tres meses a principios de 2020.

Todos los líderes y muchos miembros de los grupos de interés especial de la Sección se presentaron en la Primera Conferencia de Psicoterapia de la WPA, celebrada en Kuala Lumpur, Malasia, en julio de 2019. Esta conferencia, organizada por la Asociación Psiquiátrica de Malasia y copatrocinada por la Asociación Mundial de Psiquiatría Dinámica y la Academia Americana de Psiquiatría Psicodinámica y Psicoanálisis, tuvo casi 500 personas inscritas procedentes de 20 países. En vista del éxito de este modelo de conferencia colaborativa, estamos planeando realizar una segunda y una tercera conferencia durante este trienio, organizadas respectivamente por la Asociación Egipcia de Terapia Cognitivo Conductual y la Asociación Psiquiátrica Filipina. También estamos desarrollando formas de interactuar y vincularnos con la Federación Internacional de Psicoterapia.

La adaptación cultural de las psicoterapias tiene en cuenta valores y sistemas de creencias, modismos para designar la angustia, conductas de búsqueda de salud y comprensión específica cultural de los procesos patológicos y experiencias de enfermedad⁹. Aunque algunos académicos debaten los méritos de desarrollar adaptaciones culturales manualizadas de las psicoterapias basadas en la evidencia^{2,9,10}, el liderazgo de nuestra Sección está de acuerdo en que, en la práctica clínica, todos los psicoterapeutas realizan intuitivamente una adaptación cultural. Nuestra Sección contribuyó en 2021 con un número especial de la revista científica *Asia-Pacific Psychiatry*⁹ que abordó aspectos transculturales de la implementación de servicios de psicoterapia, con autores de 19 países.

En la actualidad están surgiendo nuevas áreas de investigación que probablemente mejorarán nuestro campo, por ejemplo, como la exploración de los fundamentos biológicos de los factores curativos de la psicoterapia, la racionalización de la prestación de psicoterapia asistida por internet y el estudio de la eficacia de la teleterapia. La Sección de Psicoterapia de la WPA da la bienvenida a todos los psiquiatras del mundo interesados en desarrollar sus habilidades psicoterapéuticas y afirmar el lugar de la psicoterapia en psiquiatría.

César A. Alfonso¹⁻³, Allan Tasman⁴, Alma L. Jimenez⁵, Constantine D. Della⁵
¹Department of Psychiatry, Columbia University Medical Center, New York, NY, USA; ²Department of Psychiatry, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia; ³Department of Psychiatry, National University of Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia; ⁴Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA; ⁵Department of Psychiatry and Behavioral Medicine & Philippine General Hospital, University of the Philippines, Manila, Philippines

1. Javanbakht A, Alberini CM. *Front Behav Neurosci* 2019;13:144.
2. Cuijpers P, Karyotaki E, Reijnders M et al. *World Psychiatry* 2018;17:90-101.
3. Olatre SW, Teo DCL, Alfonso CA. *Psychodyn Psychiatry* 2020;48:314-36.
4. Cuijpers P. *World Psychiatry* 2019;18:276-85.
5. Driessen E, Abbass AA, Barber JP et al. *BMJ Open* 2018;8:e018900.
6. Wienicke FJ, Driessen E. *Psychodyn Psychiatry* 2021;49:3.
7. Cuijpers P, Noma H, Karyotaki E et al. *World Psychiatry* 2020;19:92-107.
8. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
9. Alfonso CA, Botbol M. *Asia-Pacific Psychiatry* 2021;13:1-3.
10. Alfonso CA, Downey JJ. *Psychodyn Psychiatry* 2021;49:2-8.

DOI:10.1002/wps.20897

(Alfonso CA, Tasman A, Jimenez AL, Della CD. Advancing psychotherapy in psychiatry: the contribution of the WPA Section on Psychotherapy. World Psychiatry 2021;20:453-454)

El proyecto Psiquiatría del Estilo de Vida de la Sección de Medicina, Psiquiatría y Atención Primaria de la WPA

Se reconoce ampliamente la importancia de la psiquiatría y la salud conductual en la asistencia sanitaria general y la optimización de la salud. Sin embargo, el estigma relacionado con las enfermedades mentales en la sociedad y la separación de la atención psiquiátrica de los entornos médicos tradicionales ha dado lugar a dificultades importantes en la integración de todos los aspectos de la atención necesarios para mantener una salud y bienestar óptimos.

La subespecialidad de psiquiatría de consulta/enlace ha tratado de abordar esta cuestión en el ámbito médico hospitalario al proporcionar consulta psiquiátrica a pacientes médicos que presentan síntomas y síndromes psiquiátricos. Lamentablemente, hemos sido menos eficaces para crear modelos asistenciales integrados, especialmente en el ámbito ambulatorio. Este problema se complica por la falta de psiquiatras a nivel internacional, con muy

pocos formalmente capacitados en modelos de atención integral.

La pandemia de COVID-19 ha planteado desafíos sin precedente, al tiempo que ha generado oportunidades únicas para la formación y nuevos modelos de atención clínica. Nunca había sido tan importante la necesidad de modelos de atención colaborativos interdisciplinarios, que integren la salud pública, las políticas públicas y la educación pública, junto con la salud mental y la atención primaria.

La Sección de Medicina, Psiquiatría y Atención Primaria de la WPA se ha reestructurado para abordar estos problemas, enfocándose en ampliar la colaboración con otras Secciones Científicas de la WPA y acercándose a colegas interprofesionales y organizaciones profesionales de la salud. El liderazgo de la Sección ha creado proyectos para enfocarse en diversos aspectos de esta nueva estrategia. Uno de éstos es el proyecto de Psiquiatría del Estilo de Vida. Vemos

esto como una verdadera oportunidad para la colaboración entre muchas Secciones Científicas de la WPA con intereses afines, junto con partes interesadas no psiquiátricas. El liderazgo de la WPA ha respaldado el concepto y está apoyando el crecimiento de este modelo. Se invita cordialmente a todo miembro o Presidente de Sección de la WPA a que contacte nuestra Sección para discutir colaboraciones adicionales.

La psiquiatría del estilo de vida se refiere a la aplicación de los principios de la medicina del estilo de vida para ayudar a las personas a controlar los trastornos psiquiátricos y cultivar la salud mental¹. Incluye estudios sobre el impacto de las conductas relativas al estilo de vida en la prevalencia de síntomas o trastornos psiquiátricos en la población general, el impacto de las conductas relacionadas con el estilo de vida sobre los síntomas en personas con riesgo de trastornos psiquiátricos, el impacto de las intervenciones en el estilo de vida sobre la

gravidad de los síntomas en personas con un trastorno psiquiátrico, la neurociencia de la respuesta cerebral a los comportamientos del estilo de vida y la ciencia del cambio en la conducta relacionada con el estilo de vida². Los dominios de las conductas relacionadas con el estilo de vida incluyen ejercicio físico, dieta y nutrición, meditación, prácticas cuerpo-mente, sueño y relaciones sociales^{1,2}.

En la actualidad hay una cantidad impresionante de literatura sobre la neurociencia del ejercicio físico que sugiere una regulación positiva de los neurotransmisores asociados con el estado de ánimo positivo y factores neurotróficos que apoyan la vitalidad neuronal. Las neurotrofinas promueven la neo-neurogénesis y la proliferación sináptica asociadas con aumentos en el volumen y conectividad regional del cerebro y mejor función cognitiva³. El ejercicio sostenido da lugar a una regulación epigenética positiva de la síntesis de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), promoviendo la salud cerebral durante toda la vida⁴. Estas interacciones regulatorias se han correlacionado con los pasos evolutivos que permitieron a los primeros homínidos medrar en un estilo de vida de cazadores y recolectores⁵. Asimismo, hay una literatura igualmente impresionante que demuestra sólidas respuestas funcionales y volumétricas del cerebro a la meditación y el sueño⁶.

También sabemos que los factores relacionados con el estilo de vida están estrechamente relacionados con la prevalencia, aparición y perpetuación de síntomas y síndromes psiquiátricos. El comportamiento sedentario se ha correlacionado con el riesgo de conducta suicida, depresión, deterioro cognitivo de la vejez y psicosis, mientras que el ejercicio físico se ha correlacionado con mejoras en el estado de ánimo, la motivación y la cognición⁷. Dormir menos de seis horas por la noche se correlaciona con el riesgo de trastornos neurocognitivos importantes. Las prácticas de atención plena (*mindfulness*) se han aso-

ciado con mejoras en la ansiedad y la depresión resistente al tratamiento. Una dieta de tipo mediterráneo se ha correlacionado con mejoras en la depresión, y los ácidos grasos omega-3 y la N-acetilcisteína parecen tener efectos neuroprotectores⁸.

Sin embargo, nuestras sociedades continúan moldeando el comportamiento humano en direcciones poco saludables. El tiempo de sedentarismo sigue aumentando en paralelo con los aumentos en el consumo de sustancias, el suicidio y las visitas al servicio de urgencias para atención sanitaria mental. Los alimentos procesados están desplazando progresivamente a las dietas tradicionales. Las experiencias virtuales de 24 horas limitan la oportunidad de dormir, y la interacción social es cada vez más impersonal⁹. Los sistemas sanitarios mundiales están sometidos a la presión de las crecientes tasas de trastornos relacionados con el estilo de vida, como la diabetes mellitus tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y los trastornos psiquiátricos.

La Psiquiatría del Estilo de Vida ofrece una oportunidad única para que los psiquiatras se unan y lideren otras disciplinas médicas en la promoción de la atención al impacto del estilo de vida en la salud y la enfermedad. Cuando se identifica claramente, el doble beneficio potencial para la salud física y mental puede mejorar la motivación para adherirse a cambios positivos en el estilo de vida. Los psiquiatras también contribuyen con su experiencia en las estrategias eficaces para modificar la conducta. Las intervenciones en el estilo de vida pueden ser útiles en la prevención primaria, el tratamiento de primera línea, la terapia multimodal, la estimulación, la terapia de precisión y la prevención de recaídas.

Hay una necesidad urgente de que la psiquiatría dé un paso adelante para ayudar a gobiernos, empleadores, corporaciones y sistemas sanitarios a posicionar de manera efectiva las prácticas de estilo de vida que promueven la salud para hacer frente a la

creciente marea de angustia, discapacidad y pérdida de vidas que se derivan de las tendencias culturales modernas en una sociedad globalizada.

Debemos articular la fuerza de la evidencia actual sobre el impacto de los comportamientos relativos al estilo de vida en los resultados de salud mental y física, al tiempo que identificamos las áreas en las que se necesita más evidencia para contrarrestar las influencias de la globalización y los intereses corporativos en la salud humana y social.

La Sección de Medicina, Psiquiatría y Atención Primaria de la WPA tiene como objetivo desarrollar la conciencia y ampliar la consideración de la Psiquiatría del Estilo de Vida como un componente vital para mejorar la salud y bienestar de las personas en todo el mundo.

David Baron¹, Douglas Noordsy²

¹Western University of Health Sciences, Pomona, CA, USA; ²Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA, USA

1. Noordsy DL (ed). *Lifestyle psychiatry*. Washington: American Psychiatric Association Publishing, 2019.
2. Firth J, Solmi M, Wootton RE et al. *World Psychiatry* 2020;19:360-80.
3. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC et al. *Mol Neurobiol* 2019;56:3295-312.
4. Fernandes J, Arida RM, Gomez-Pillilla F. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;80:443-56.
5. Raichlen DA, Polk JD. *Proc R Soc B* 2013;280:20122250.
6. Boccia M, Piccardi L, Guariglia P. *BioMed Res Int* 2015;2015:419808.
7. Vancampfort D, Stubbs B, Mugisha J et al. *J Affect Disord* 2019;250:346-53.
8. Firth J, Teasdale SB, Allott K et al. *World Psychiatry* 2019;18:308-24.
9. Firth J, Torous J, Stubbs B et al. *World Psychiatry* 2019;18:119-29.

DOI:10.1002/wps.20898

(Baron D, Noordsy D. The Lifestyle Psychiatry project of the WPA Section on Medicine, Psychiatry and Primary Care. World Psychiatry 2021;20:454-455)

La soledad y el abuso como factores de riesgo de suicidio en personas mayores: nuevos desarrollos y la contribución de la Sección de Psiquiatría Geriátrica de la WPA

El suicidio es un importante problema de salud pública, con una incidencia de 817.000 casos en 2016 en todo el mundo. La incidencia es más alta en las personas de 70 o más años, tanto en hombres como en mujeres, en casi todas las regiones del mundo¹. Las intervenciones efectivas que mitigan los fac-

tores de riesgo identificados y refuerzan los factores de protección son relevantes en todos los grupos de edad, pero la investigación específicamente enfocada en la prevención del suicidio en personas mayores todavía se encuentra en etapas incipientes. Siguen siendo escasos los datos sobre la eficacia de

las intervenciones de prevención del suicidio en personas mayores. El Grupo de Interés sobre el Suicidio en la Vejez de la Asociación Internacional para la Prevención del Suicidio² recomendó enfoques de múltiples componentes, basados en la evidencia científica disponible, con un sistema organizado de

distribución de los recursos y el seguimiento de la efectividad de cada intervención.

La soledad ocurre cuando una persona se siente desconectada de su círculo social más cercano: socios, familiares, compañeros, amigos y otras personas importantes. A menudo afecta a adultos mayores, en particular hombres solteros, viudos o divorciados³. Puede ser el resultado de la pérdida de una relación íntima importante o de un rol social que previamente confería a la persona su sentido de autoestima y dignidad. En el caso de acontecimientos vitales negativos u otras situaciones psicológicas estresantes, cuando la persona no tiene a nadie con quien compartir sus sentimientos, la soledad puede tener consecuencias particularmente negativas. Esto, en combinación con otros factores de riesgo, puede dar lugar a un aumento del riesgo de conducta suicida. Una expresión particular de la soledad en personas mayores es el hecho de que los suicidios ocurren con mayor frecuencia cuando la persona está sola en casa⁴.

Las consecuencias de la pandemia de COVID-19 han generado nuevos desafíos para las personas mayores, y apenas estamos comenzando a ver los efectos sobre las tasas de morbilidad, mortalidad y suicidio en todo el mundo⁵. Muchas políticas gubernamentales para hacer frente a la pandemia que incluyen aislamiento social, confinamiento y distanciamiento social, han provocado un aumento de la angustia en personas mayores. Por consiguiente, necesitamos desarrollar una atención primaria sólida y activos comunitarios para apoyar a los adultos mayores.

No es inevitable un aumento de las muertes por suicidio en personas mayores como resultado de la pandemia⁶. Los enfoques tradicionales para la prevención del suicidio deben reevaluarse⁷, de manera que podamos idear formas innovadoras de abordar este problema en los mayores en el nuevo contexto. Se deben escuchar las voces de las personas con experiencias vividas para informar sobre el desarrollo de las estrategias.

Las experiencias traumáticas previas (p. ej., antecedente de abuso durante la infancia, pérdida de un progenitor) pueden tener consecuencias a una edad posterior y asociarse a mayor probabilidad de conducta suicida. Pero las experiencias traumáticas actuales también pueden aumentar el riesgo de suicidio. Según la Organización Mundial de la Salud, alrededor de 1 de cada 6 personas mayores sufrieron alguna forma de abuso en el último año⁸. Sin embargo, las tasas de prevalencia notificadas en los estudios de abuso de personas mayores basados en la población, probablemente

subestiman la verdadera prevalencia en la población. Este campo de investigación, no solo adolece de dificultades metodológicas y de comparabilidad, sino que las encuestas sobre la prevalencia del abuso de personas mayores también conllevan un sesgo de participación sustancial, ya que excluyen a individuos con deterioro cognitivo, que potencialmente podrían ser más vulnerables al abuso, sobre todo en las instituciones.

Los adultos mayores con problemas de salud mental tienen un alto riesgo de abuso. Existen muchas formas de abuso de personas mayores, incluido el maltrato psicológico, físico, abuso sexual, económico y social, así como la negligencia y el abandono. El abuso nunca debe tolerarse, sean cuales sean las circunstancias atenuantes. Lo que puede no considerarse abusivo en una persona sana y competente, puede serlo en una persona mayor vulnerable. Esto se explica principalmente por el alto riesgo de las personas mayores de depender (económica, emocional y físicamente) de las personas que perpetran actos de violencia, abuso o negligencia en su contra.

Cada forma de abuso a los mayores representa un factor de riesgo de suicidio. Varios factores de riesgo psicosocial observados en adultos mayores que han sufrido abusos graves también están presentes con frecuencia en mayores que intentaron o consumaron el suicidio. En los esfuerzos para la prevención del suicidio se ha prestado una atención inadecuada a los adultos mayores que han sufrido abuso. Esta omisión debe remediarse, pues la población mundial envejecida aumentará drásticamente en las próximas décadas, lo que, en ausencia de esfuerzos preventivos significativos, puede impulsar un fuerte aumento en la incidencia de abuso y suicidio de personas mayores⁹.

Ayudar a establecer relaciones sociales sólidas y un marco legal eficaz para proteger al individuo contra cualquier forma de violencia son factores protectores comunes contra el suicidio. Sin embargo, en el caso de adultos mayores, debemos reconocer que los esfuerzos para mantener estos factores de protección han sido más débiles que para la población más joven.

Considerando el alto potencial de soledad como factor de riesgo para el suicidio, la Sección de Psiquiatría Geriátrica de la WPA ha apoyado la creación del Día para Acabar con la Soledad. La Sección también se convertirá en socio de la Campaña para Acabar con la Soledad.

Tener la amistad y el apoyo que necesitamos es una parte fundamental de nuestro bienestar. Cuando la soledad se arraiga a

una edad avanzada, puede ser más difícil de superar. La campaña tiene como objetivo involucrar a académicos, profesionales de primera línea, responsables de tomar decisiones y empresarios (véase <https://www.campaigntoendloneliness.org>).

Considerando que todas las formas de abuso de personas mayores son una violación de los derechos humanos básicos, la Sección de Psiquiatría Geriátrica de la WPA está contribuyendo al esfuerzo por desarrollar una nueva Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de las Personas Mayores. Una primera acción fue un webinar organizado en colaboración con la Asociación Internacional de Psicogeriatría el 10 de diciembre de 2020, con motivo del Día de los Derechos Humanos. La Sección también organizó un simposio interseccional sobre Amenazas a la Dignidad de las Personas Mayores con Trastornos Mentales durante la Pandemia COVID-19 dentro de la Reunión Temática de 2020 de la WPA sobre Colaboración Interseccional. Actualmente se está preparando una Declaración de Posicionamiento sobre los Derechos Humanos y la Salud Mental de los Adultos Mayores.

**Carlos Augusto de Mendonça Lima^{1,2},
Diego De Leo³, Gabriel Ivbijaro⁴,
Igor Svab⁵**

¹WPA Section on Old Age Psychiatry; ²Centre Médical du Jorat, Mézières, Switzerland; ³Australian Institute for Suicide Research and Prevention, Griffith University, Brisbane, QLD, Australia; ⁴NOVA University, Lisbon, Portugal; ⁵Department of Family Medicine, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Lapierre S, Erlangsen A, Waern M et al. Crisis 2011;32:88-98.
3. Erlangsen A, Jeune B, Bille-Brahe U et al. Age Aging 2004;32:106-9.
4. Harwood D, Jacoby R. In: Hawton K, van Heeringen K (eds). The international handbook of suicide and attempted suicide. Chichester: Wiley, 2000:275-92.
5. Courtet P, Olié E, Debien C et al. J Clin Psychiatry 2020;81:20com13370.
6. Niederkrotenthaler T, Gunnell D, Arensman E et al. Crisis 2020;41:321-30.
7. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. World Psychiatry 2020;19:294-306.
8. World Health Organization. Fact sheet on elder abuse. Geneva: World Health Organization, 2020.
9. Salvatore T, Dodson KD, Hull A et al. Forensic Mental Health Practitioner 2018;1:1-10.

DOI:10.1002/wps.20899

(de Mendonça Lima CA, De Leo D, Ivbijaro G, Svab I. Loneliness and abuse as risk factors for suicide in older adults: new developments and the contribution of the WPA Section on Old Age Psychiatry. World Psychiatry 2021;20:455-456)

Plan de Trabajo 2021-2024 de los Centros Colaboradores de la WPA

La red de Centros Colaboradores de la WPA fue creada en 2016 con el objetivo de proporcionar asesoría práctica sobre docencia, normativas, investigación y actividades clínicas en psiquiatría en todo el mundo¹. En 2021, la red se renovó por tres años para apoyar la implementación del Plan Estratégico Presidencial de la WPA² y construir una alianza global para mejorar la salud mental.

La red ahora incluye ocho sitios: el Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias (NIMHANS) en Bagalore, India; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad China de Hong Kong; la Fundación Africana para la Investigación y Formación en Salud Mental de África (AMHRTF) en Nairobi, Kenia; el Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Universidad de Ciudad del Cabo, en Sudáfrica; el Instituto de Psiquiatría de Okasha, Facultad de Medicina, Universidad Ain Shams, en El Cairo, Egipto; el Departamento de Psiquiatría y el Departamento de Ciencias de la Salud para la Atención Primaria de Nuffield, Universidad de Oxford, en Reino Unido; el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Campania "L. Vanvitelli", en Nápoles, Italia; y el Departamento de Psiquiatría de Sidra Medicine en Doha, Qatar. Este último sitio ha sido incluido en 2021 entre los Centros Colaboradores con un enfoque especial en salud mental de mujeres y niños.

Los Centros Colaboradores de la WPA han desarrollado un Plan de Trabajo para el periodo 2021-2024 que se enfoca en los siguientes temas: a) multimorbilidades en pacientes con trastornos mentales graves, en colaboración con el Grupo de Trabajo de Comorbilidades Físicas de la WPA liderado por N. Sartorius; b) implementación de la CIE-11, con la difusión de materiales de capacitación, teniendo en cuenta los contextos locales; c) normativa, legislación y protección de derechos humanos, a fin de

desarrollar un documento de postura normativa de la WPA y una campaña sobre la protección de los derechos humanos de pacientes con trastornos mentales en todo el mundo; d) salud mental del adolescente, centrada en el desarrollo y difusión de programas innovadores de prevención e intervención en la juventud; e) salud mental comunitaria en países con bajos y medianos ingresos; f) COVID-19 y la respuesta de salud mental; g) desarrollo de Seminarios Globales de la WPA de alta calidad, que estarán disponibles para las Sociedades Miembro de la WPA y se publicarán en el sitio web de la WPA; y h) desarrollo y/o actualización de las declaraciones de postura de la WPA, con la participación activa de residentes e investigadores en los inicios de su carrera profesional.

Dada la situación actual de pandemia, la red ha incluido en su Plan de Trabajo un enfoque especial sobre la COVID-19, en particular sobre los retos y dificultades para hacer frente a las consecuencias psicosociales de la pandemia, y las respuestas del sector de salud mental en todo el mundo³⁻⁶. Además, los Centros compartirán y difundirán documentos de normativas, guías clínicas y documentos de investigación a fin de mejorar la atención al paciente y la salud mental pública.

La red colabora de forma activa con muchas Secciones Científicas de la WPA^{7,9}, incluida la Sección sobre Educación en Psiquiatría¹⁰ y la Sección de Psiquiatras al Inicio de su Carrera Profesional^{11,12}, con el fin de identificar las necesidades educativas no cubiertas de los psiquiatras en los inicios de su carrera profesional y proporcionar oportunidades de becas para estudiantes de medicina y residentes de psiquiatría en las diferentes Sociedades Miembro de la WPA.

El trabajo de los Centros Colaboradores se presentará en las principales reuniones de la WPA y a través de los documentos de

normativas y materiales educativos¹³, que se pondrán a disposición de toda la comunidad de la WPA.

Andrea Fiorillo¹, Kamaldeep S. Bhui², Dan J. Stein³, Tarek Okasha⁴, David Ndetei⁵, Linda C.W. Lam⁶, Pratima Murthy⁷, Muhammad Waqar Azeem⁸, Afzal Javed⁹

¹Department of Psychiatry, University of Campania "L. Vanvitelli", Naples, Italy; ²Department of Psychiatry & Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, University of Oxford, Oxford, UK; ³Department of Psychiatry, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; ⁴Okasha Institute of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁵Department of Psychiatry, University of Nairobi and Africa Mental Health Research and Training Foundation, Nairobi, Kenya; ⁶Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; ⁷Department of Psychiatry, National Institute of Mental Health and Neurosciences (NIMHANS), Bangalore, India; ⁸Department of Psychiatry, Sidra Medicine, Qatar Foundation, Doha, Qatar; ⁹WPA President 2020-2023

1. Bhui KS, Fiorillo A, Stein D et al. *World Psychiatry* 2016;15:300.
2. Javed A. *World Psychiatry* 2020;19:411-2.
3. Ünützer J, Kimmel RJ, Snowden M. *World Psychiatry* 2020;19:130-1.
4. Adhanom Ghebreyesus T. *World Psychiatry* 2020;19:129-30.
5. Stewart DE, Appelbaum PS. *World Psychiatry* 2020;19:406-7.
6. Wasserman D, Iosue M, Wuestefeld A et al. *World Psychiatry* 2020;19:294-306.
7. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:408-10.
8. Schulze TG. *World Psychiatry* 2020;19:123-4.
9. Bertelli MO, Salvador-Carulla L, Munir KM et al. *World Psychiatry* 2020;19:260.
10. Fiorillo A, Sampogna G, Elkholy H et al. *World Psychiatry* 2021;20:149-50.
11. Pinto da Costa M, Dima K, Ng RMK. *World Psychiatry* 2019;18:243-4.
12. Pinto da Costa M. *World Psychiatry* 2020;19:127-8.
13. Ng RMK. *World Psychiatry* 2020;19:257-8.

DOI:10.1002/wps.20917

(Fiorillo A, Bhui KS, Stein DJ, Okasha T, Ndetei D, Lam LCW, et al. *The 2021-2024 Work Plan of WPA Collaborating Centres. World Psychiatry* 2021;20:457)

Actividades educativas relacionadas con la CIE-11

El capítulo sobre trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo de la 11^a revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11), desarrollado por el Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS),

ha sido adoptado formalmente por la 72^a Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra el 25 de mayo de 2019.

Las innovaciones y cambios más significativos en este capítulo con respecto a la CIE-10, y las diferencias más importantes con el DSM-5, fueron presentados en deta-

lle en un artículo publicado en esta revista¹, mientras que diferencias más específicas en torno a los grupos diagnósticos individuales fueron discutidas recientemente en otra parte^{2,3}. La participación de la WPA en el desarrollo del capítulo también se ha descrito en informes previos⁴⁻⁶. Varios

aspectos debatidos en el proceso del desarrollo del capítulo –como el papel de un enfoque dimensional como complemento al categórico, y la necesidad de una mayor caracterización clínica del paciente individual además del diagnóstico a fin de personalizar el tratamiento– también se han abordado en esta revista⁷⁻¹⁵.

Se han realizado cursos educativos centrados en diversas secciones del capítulo de la CIE-11 sobre trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo, en conexión con varias reuniones de la WPA, incluidos los 18º, 19º y 20º Congresos Mundiales de Psiquiatría (Ciudad de México, México, del 27 al 30 de septiembre de 2018; Lisboa, Portugal, del 21 al 24 de agosto de 2019; Bangkok, Tailandia, del 10 al 13 de marzo de 2021), y los Congresos Regionales sobre “Comprensión Interdisciplinaria de la Comorbilidad en Psiquiatría: de la Ciencia a la Atención Integrada” (San Petersburgo, Rusia, del 16 al 18 de mayo de 2021) y “Psicopatología en Periodos de Transición” (Kiev, Ucrania, del 7 al 9 de julio de 2021).

El Centro Colaborador de la OMS de Nápoles sobre Investigación y Formación en Salud Mental y la Asociación Europea de Psiquiatría han organizado un curso de formación online más completo, de 20 horas, del 9 al 30 de abril de 2021. El curso ha sido coordinado por G.M. Reed y M. Maj, y ha abordado todas las secciones principales del capítulo de la CIE-11 sobre trastornos mentales. El profesorado estuvo formado por W. Gaebel, M. Cloitre,

M. Maj, C.S. Kogan, P. Monteleone, M. Swales, J.B. Saunders y N.A. Fineberg. Al curso en vivo asistieron 120 psiquiatras, seleccionados entre casi 500 solicitantes, representando a 78 países diferentes. Otro grupo de 250 psiquiatras ha tenido acceso al curso bajo demanda.

Un curso de formación con acceso exclusivo para los miembros de la Red Mundial de Práctica Clínica de la OMS (<https://gcp.network>) fue organizado recientemente por el Centro Colaborador de la OMS en la Universidad Columbia, en colaboración con el Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias de la OMS. El curso consta de 15 unidades de formación online, cada una de las cuales se enfoca en un grupo diferente de trastornos, con una duración de una a una hora y media cada uno. Cada unidad proporciona una descripción del grupo diagnóstico relevante y las principales innovaciones con respecto a la CIE-10. Se proporcionan preguntas para la verificación de los conocimientos a fin de garantizar la comprensión. Los participantes tienen la oportunidad de practicar aplicando pautas de diagnóstico a ejemplos de casos clínicos. Este curso de capacitación va a estar disponible también en castellano, y se tiene pensado realizar traducciones adicionales.

Se ha establecido un Grupo Asesor Internacional de la OMS sobre Formación e Implementación para los Trastornos Mentales, del Comportamiento y del Neurodesarrollo de la CIE-11 a fin de desarrollar y evaluar procesos educativos, de formación

e implementación relacionados con la CIE-11 en diversos países. Los ex funcionarios de la WPA que contribuyeron al desarrollo del capítulo sobre trastornos mentales de la CIE-11, como M. Maj y W. Gaebel, son miembros de este Grupo Asesor.

Luigi Giuliani

WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, University of Campania L. Vanvitelli, Naples, Italy

1. Reed GM, First MB, Kogan CS et al. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
2. Evans SC, Roberts MC, Keeley JW et al. *J Child Psychol Psychiatry* 2021;62:303-12.
3. Gaebel W, Stricker J, Riesbeck M et al. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020;270:281-9.
4. Giallonardo V. *World Psychiatry* 2019;18:115-6.
5. Pocai B. *World Psychiatry* 2019;18:371-2.
6. Perris F. *World Psychiatry* 2020;19:263.
7. Gaebel W, Reed GM, Jakob R. *World Psychiatry* 2019;18:232-33.
8. Fuss J, Lemay K, Stein DJ et al. *World Psychiatry* 2019;18:233-5.
9. Gureje O, Lewis-Fernandez R, Hall BJ et al. *World Psychiatry* 2019;18:357-8.
10. van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. *World Psychiatry* 2019;18:88-96.
11. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N et al. *World Psychiatry* 2019;18:192-207.
12. Forbes MK, Wright AGC, Markon KE et al. *World Psychiatry* 2019;18:272-3.
13. Kotov R, Jonas KG, Carpenter WT et al. *World Psychiatry* 2020;19:151-72.
14. Maj M, Stein DJ, Parker G et al. *World Psychiatry* 2020;19:269-93.
15. Sanislow CA. *World Psychiatry* 2020;19:311-2.

DOI:10.1002/wps.20920

(Giuliani L. *ICD-11-related educational activities. World Psychiatry* 2021;20:457–458)

